

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIAS DA SAÚDE DE LISBOA

**ALTERAÇÕES ESPETROSCÓPICAS E DE PERFUSÃO
CEREBRAL NA DEPRESSÃO MAJOR POR RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Nádia Filipa Relvas Abrantes

Orientadores:

Professor Doutor Hugo Alexandre Ferreira – Escola Superior de Tecnologias da
Saúde de Lisboa; Instituto Politécnico de Lisboa

Professor Especialista Marco Caetano – Escola Superior de Tecnologias da
Saúde de Lisboa; Instituto Politécnico de Lisboa

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde

(esta versão incluiu as críticas e sugestões feitas pelo júri)

Lisboa, abril de 2024

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIAS DA SAÚDE DE LISBOA

**ALTERAÇÕES ESPETROSCÓPICAS E DE PERFUSÃO
CEREBRAL NA DEPRESSÃO MAJOR POR RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Nádia Filipa Relvas Abrantes

Orientadores:

Professor Doutor Hugo Alexandre Ferreira – Escola Superior de Tecnologias da
Saúde de Lisboa; Instituto Politécnico de Lisboa

Professor Especialista Marco Caetano – Escola Superior de Tecnologias da
Saúde de Lisboa; Instituto Politécnico de Lisboa

Júri da Prova Pública:

Presidente: Doutora Maria João Raminhas Carapinha – Escola Superior de
Tecnologias da Saúde de Lisboa

Arguente: Doutora Maria Luísa Pinto Nogueira – Escola Superior de
Tecnologias da Saúde do Porto

Professor Especialista Marco Caetano – Escola Superior de Tecnologias da
Saúde de Lisboa

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde

(esta versão incluiu as críticas e sugestões feitas pelo júri)

Lisboa, abril de 2024

Direitos de Cópia

A Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor e que tal não viole nenhuma restrição imposta por artigos publicados que estejam incluídos neste trabalho.

Agradecimentos

Aos que acreditaram mais do que eu.

Resumo

Introdução: A depressão major (DM) é caracterizada por alterações somáticas e cognitivas que afetam a capacidade de funcionamento do indivíduo. A sua etiologia não é ainda conhecida, considerando-se multifatorial, associada a suscetibilidade genética, stress e processos patológicos. Tem alta prevalência em indivíduos com doenças autoimunes e síndromes metabólicas e tem vindo a ser relacionada a alterações inflamatórias.

Objetivos: A investigação procurou reunir estudos que demonstrem a utilidade da ressonância magnética (RM) para o diagnóstico da DM, nomeadamente pelas técnicas não invasivas de *Arterial Spin Labeling* (ASL) e Espectroscopia (ERM).

Métodos: Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica em quatro bases de dados (PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Web of Science e PsycINFO) através dos descritores *Major Depression Disorder*, *Arterial Spin Labeling* e *MR Spectroscopy*, até março de 2024. Foram estabelecidos os critérios de exclusão: estudos publicados antes de 2018; farmacológicos; de terapias electroconvulsiva ou estimulação magnética transcraniana; de outros tipos de depressão; que não façam quantificação da espectroscopia e *Arterial Spin Labeling*; cujo processo de publicação se encontre incompleto e não realizados em humanos; Quanto aos critérios de inclusão, admitiu-se: artigos que aplicam a técnicas *Arterial Spin Labeling* e Espectroscopia por Ressonância Magnética, em qualquer intensidade de B₀; com qualquer protocolo; dirigidos a qualquer região da anatomia cerebral; disponíveis em texto integral em português, inglês ou espanhol que abordem os conceitos-chave.

Resultados: Da pesquisa bibliográfica foram identificados 147 artigos, dos quais se eliminaram 35 duplicados, 13 foram excluídos com base nos dados fornecidos no resumo e após aplicados os critérios de exclusão analisaram-se 73 artigos, dos quais 25 foram incluídos no estudo.

Conclusões: O *Cerebral Blood Flow* (CBF) mostrou alterações na maioria dos estudos, mas diferindo entre si. Quanto ao glutamato (Glu), vários estudos encontraram diminuição da concentração. A glutamina (Gln) foi encontrada aumentada no córtex occipital, no córtex cingulado anterior, no putámen e córtex occipital.

Palavras-Chave:

Depressão Major, Ressonância Magnética, Espectroscopia, *Arterial Spin Labeling*.

Abstract

Introduction: Major depression (MD) is characterized by somatic and cognitive changes that affect the individual's functioning capacity. The etiology of the disease is multifactorial but not fully understood and has been associated with genetic susceptibility, stress and pathological processes. It has a high prevalence in individuals with autoimmune diseases and metabolic syndromes and has been related to inflammatory alterations.

Objectives: The research sought studies demonstrating the utility of magnetic resonance imaging for the diagnosis of MD, particularly through non-invasive techniques such as Arterial Spin Labeling and Spectroscopy.

Methods: A bibliographic research was conducted in four databases (PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Web of Science, and PsycINFO) using the descriptors *Major Depression Disorder*, *Arterial Spin Labeling*, and *MR Spectroscopy*, up to March 2024. In advance, inclusion and exclusion criteria were established. Studies published before 2018; pharmacological studies; studies on electroconvulsive therapy or transcranial magnetic stimulation; studies on other types of depression; studies that do not quantify spectroscopy and ASL; studies with incomplete publication processes and studies not conducted on humans were excluded. Articles applying *Arterial Spin Labeling* and spectroscopy techniques at any B0 intensity, using any protocol, in any region of the brain anatomy, available in full text in Portuguese, English, or Spanish.

Results: From the bibliographic research, 147 articles were identified, 35 duplicates were removed, and 13 were excluded based on the data provided in the abstract. After applying the exclusion criteria, 73 articles were analyzed, of which 25 were included in the study.

Conclusions: Cerebral Blood Flow (CBF) showed alterations in most studies, but they differed from one another. Regarding Glutamate (Glu), several studies found a decrease in its concentration. Glutamine (Gln) was also found to be increased in the occipital cortex, anterior cingulate cortex, putamen, and occipital cortex.

Keywords: *Major Depression, Magnetic Resonance Imaging, Spectroscopy, Arterial Spin Labeling.*

Índice Geral

Índice de Figuras	vii
Índice de Tabelas	ix
Lista de abreviaturas, acrónimos e siglas	xi
1. Introdução.....	1
1.1. Pertinência do Estudo	2
1.2. Objetivos Gerais e Específicos.....	2
2. Quadro Teórico I – Depressão Major	3
2.1. Transtornos Depressivos.....	3
2.2. Depressão Major	4
2.3. Fisiopatologia da Doença	7
2.3.1. Hipótese da Monoamina	7
2.3.2. Hipótese da Depressão Induzida pelo Stress.....	8
2.3.3. Hipótese das Citocinas	9
2.3.4. Hipótese da Neuroinflamação e Neuroplasticidade.....	9
2.3.5. Hipótese Circadiana.....	10
2.3.6. Hipótese dos Neurotransmissores Excitatórios	10
3. Quadro Teórico II – Ressonância Magnética	13
3.1. Ressonância Magnética: Perspetiva Histórica e Estado da Arte.....	13
3.2. Princípios Básicos de Ressonância Magnética.....	13
3.3. Perfusão Cerebral – Estudo por Arterial Spin Labeling.....	15
3.3.1. Modos de Aquisição de Arterial Spin Labeling	17
3.4. Princípios Básicos da Espectroscopia por RM	18
3.4.1. Desvio químico	19
3.4.2. O espectro de RM cerebral.....	20
3.4.3. Resolução Espetral.....	21
3.4.4. Modos de Aquisição da ERM.....	22
4. Metodologia	25

5.	Resultados e Discussão	27
5.1.	Características dos Estudos	29
5.2.	Estudos de Espectroscopia por RM	29
5.2.1.	Parâmetros de Aquisição.....	30
5.2.2.	Principais Resultados	31
5.3.	Estudos de <i>Arterial Spin Labeling</i>	38
5.3.1.	Parâmetros de Aquisição.....	38
5.3.2.	Principais Resultados	39
5.4.	Limitações dos Estudos.....	41
6.	Conclusão.....	43
7.	Referências Bibliográficas	47
	Anexo I – Critérios Diagnósticos em Adultos	57
	Anexo II – Artigos Excluídos	59
	Anexo III – Artigos Submetidos a Revisão	63

Índice de Figuras

Figura 3.1. Princípio básico típico da aquisição por ASL.....	17
Figura 3.2. Espectro de ERM.....	20
Figura 3.3. Esquema de supressão de água por CHES.	22
Figura 3.4. Esquema das sequências PRESS e STEAM.....	23
Figura 5.5. Fluxograma PRISMA para revisões sistemáticas.....	28

Índice de Tabelas

Tabela 3.1. Principais metabolitos encontrados nos tecidos vivos	21
Tabela 5.2. Parâmetros de Aquisição da ERM.....	30
Anexo 1. Critérios Diagnósticos em Adultos	57
Anexo 2. Artigos Excluidos	59
Anexo 3. Artigos Submetidos a Revisão	63

Lista de abreviaturas, acrónimos e siglas

5-HT - 5-hidroxitriptamina

aMCC - Córtex Cingulado Médio Anterior

AMPA - ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico

ASL – Marcação de Spin Arterial (*Arterial Spin Labeling*)

B0 – Campo Magnético Externo

BDNF - Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*)

BOLD – Dependente do Nível de Oxigenação do Sangue (*Blood Oxygenation Level Dependent*)

CASL – Marcação Contínua de Spin Arterial (*Continuous Arterial Spin Labeling*)

CBF – Fluxo Sanguíneo Cerebral (*Cerebral Blood Flow*)

CCA - Córtex Cingulado Anterior

CHESS – Saturação Seletiva por Desvio Químico (*Chemical Shift Selective Saturation*)

Cho - Colina

CO - Córtex Occipital

CPF - Córtex Pré-Frontal

Cr - Creatina

CSI – Imagem por Desvio Químico (*Chemical Shift Imaging*)

dCCA - Região Dorsal do Córtex Cingulado Anterior

dICPF - Córtex Pré-Frontal Dorso-Lateral

DM – Depressão Major

DSM-5-TR – Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)

EPISTAR – Imagem Eco Planar e Endereçamento de Sinal com Pulsos de Radiofrequência Alternados (*Echo-Planar Imaging and Signal Targeting with Alternating Radio-Frequency*)

ERM – Espectroscopia por Ressonância Magnética

FAIR – Inversão-Recuperação Alternada Sensível ao Fluxo (Do inglês *Flow-Sensitive Alternating Inversion Recovery*)

FOV – Campo de Visão (Do inglês *Field of View*)

FWHM – Largura a Meia Altura (Do inglês *Full Width Half Maximum*)

GABA - Ácido Gama-Aminobutírico (Do inglês *Gamma-Aminobutyric Acid*)

GC - Grupo Controlo

Gln – Glutamina

Glu – Glutamato

Glx – Complexo Glutamina-Glutamato

GMV – Volume de Matéria Cinzenta (Do inglês *Grey Matter Volume*)

GSH - Glutathiona

HHA - Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

Lac – Lactato

LCAI – Lesão Corporal Autoinfligida

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

LINAC – Acelerador Linear de Partículas (Do inglês *Linear Particle Accelerator*)

Lip – Lípidos

mCPF – Córtex Pré-Frontal Medial

MeSH – Descritores em Ciências da Saúde (Do inglês *Medical Subject Headings*)

MPRAGE - Magnetização Transversal por Gradiente Eco (Do inglês *Magnetization Prepared – Rapid Gradient Echo*)

ml - Mio-inositol

mL/min/100gr – Mililitros de Sangue por 100 Gramas de Tecido por Minuto

NAA – N-acetil-aspartato

NAAG – N-acetil-aspartato-glutamato

NMDA – N-metil-D-aspartato

NL – Núcleo Lentiforme

PASL – Marcação Pulsada de Spin Arterial (Do inglês *Pulsed Arterial Spin Labeling*)

PCALS – Marcação Pseudo-Contínua de Spin Arterial (Do inglês *Pseudo Continuous Arterial Spin Labeling*)

pCCA - Região Pré-Genua do Córtex Cingulado Anterior

PCR - Proteína C-Reativa

PET – Tomografia por Emissão de Positrões (Do inglês *Positron Emission Tomography*)

PICORE – Inversão Proximal com Controllo de Efeitos Fora da Ressonância (Do inglês *Proximal Inversion with Control of Off-Resonance Effects*)

ppm – Partes por Milhão

PRESS – Espectroscopia com Resolução Pontual (Do inglês *Pointed-Resolved Spectroscopy*)

PRISMA – Principais Itens para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (Do inglês *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)

RF - Radiofrequência

RM – Ressonância Magnética

SAR – Taxa de Absorção Específica (Do inglês *Specific Absorption Rate*)

SNR – Razão Sinal-Ruído (Do inglês *Signal to Noise Ratio*)

STEAM – Método de Aquisição por Eco Estimulado (Do inglês *Stimulated Echo Acquisition Mode*)

SVS – Sequência por Voxel Único (Do inglês *Single Voxel Sequence*)

T – Tesla

TE – Tempo de Eco

tCho – Colina Total

tCr – Creatina Total

TM – Tempo de Mistura

TOC – Transtorno Obsessivo-Compulsivo

TR – Tempo de Repetição

vCCA - Região Ventral do Córtex Cingulado Anterior

VGLUTs - Transportadores Vesiculares de Glutamato (Do inglês *Vesicular Glutamate Transporters*)

VOI – Volume de Interesse (Do inglês *Volume of Interest*)

VSASL – Marcação de Spin Arterial Seletiva a Velocidade (Do inglês *Velocity-Selective Arterial Spin Labeling*)

1. Introdução

A doença mental é caracterizada pela Organização Mundial de Saúde como “um distúrbio clinicamente significativo na cognição, regulação emocional ou comportamento de um indivíduo. Geralmente está associado a sofrimento ou prejuízo em áreas importantes do funcionamento”¹. Segundo o *National Institute of Mental Health*, em 2021, nos Estados Unidos da América, aproximadamente 21 milhões de pessoas com mais de 18 anos (8.3% dos adultos deste país) já tinham tido pelo menos um episódio de depressão major. A prevalência foi mais alta nas mulheres (10.3%) quando comparada com os homens (6.2%) e mais alta na faixa etária dos 18 aos 25 anos (18.6%)².

É uma doença multifatorial com diversas causas e associada à suscetibilidade genética do indivíduo, fatores de stresse e processos patológicos como a inflamação. Os sintomas comportamentais da doença são extensos e abrangem o domínio emocional, cognitivo, fisiológico e motivacional³. Até recentemente a hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) foi a alteração mais extensamente investigada em episódios de depressão major, parecendo estar associada à melancolia, psicose e risco de suicídio. Foram também já realizados estudos moleculares que procuravam variações genéticas em fatores neurotróficos e em ocitocinas pró-inflamatórias nestes indivíduos⁴.

Adicionalmente a ressonância magnética volumétrica e funcional tem fornecido evidência de anormalidades em sistemas neurais específicos ligados ao processamento de emoções, busca de recompensas e regulação emocional em adultos com depressão major⁴.

É já conhecido que os sintomas da DM estão associados a défices estruturais e neuro químicos nas regiões cortico-límbicas³. No entanto, apesar da extensa literatura que descreve correlações entre os aspetos neuroanatômicos, neuro endocrinológicos e neuropsicológicos da DM, nenhum método complementar de diagnóstico mostrou sensibilidade nem especificidade suficientes⁴.

As abordagens de tratamento existentes são ainda ineficientes em 30% dos casos⁵ e a sua eficácia diminui com a duração da doença^{6,7}, reforçando a necessidade de encontrar técnicas que permitam o seu diagnóstico precoce⁶.

1.1. Pertinência do Estudo

A DM é uma doença debilitante que, segundo a Organização Mundial de Saúde, em 2030, será a doença mais prevalente no mundo⁶.

A RM em doentes psiquiátricos é atualmente utilizada como exame de exclusão de causas morfológicas que justifiquem as alterações observadas. No entanto, estudos em cadáveres têm demonstrado evidência do envolvimento de neurotransmissores em processos fisiopatológicos na doença psiquiátrica⁷.

A análise dos metabolitos por espectroscopia por ressonância magnética (ERM) em doentes psiquiátricos é um tema que tem sido estudado nos últimos anos, numa tentativa de estabelecer valores mensuráveis e marcadores de doenças psiquiátricas. Alterações no ácido gama-aminobutírico (GABA)^{8,9}, no glutamato (glu), no mio-inositol (ml) e no N-acetil-aspartato (NAA) têm sido observadas⁸⁻¹²

Quanto à perfusão cerebral, a literatura descreve existir relação entre a doença cerebrovascular e a depressão¹³. Os estudos de perfusão são escassos, mas já foram observadas alterações do fluxo de sangue cerebral regional no córtex cingulado anterior, na região para-hipocampal bilateral, na região frontoparietal e no corpo estriado¹⁴.

Nos últimos anos têm surgido estudos acerca do tema, mas este conhecimento não se reflete ainda na prática clínica, onde a RM estrutural é o método de eleição. A RM funcional, como a ERM e a perfusão por *arterial spin labeling* (ASL), apesar de não invasivas e bem toleradas pelos doentes, não estão ainda difundidas.

Pretende-se com esta dissertação reunir estudos relevantes na área, extraindo e analisando os dados, de forma a compreender como é que a RM pode contribuir para o diagnóstico da doença, que até ao momento é essencialmente clínico.

1.2. Objetivos Gerais e Específicos

Esta investigação tem como objetivo geral avaliar o contributo da RM no estudo das doenças psiquiátricas, nomeadamente das técnicas não morfológicas de ERM e ASL.

Como objetivos específicos definem-se: Identificar as alterações em relação ao padrão normal, dos neurometabolitos identificáveis por ERM, como o NAA, o Glu, glutamina (Gln), colina (Cho), ml e creatina (Cr) nos doentes com DM; Apresentar valores já

quantificados pela técnica de ASL em doentes psiquiátricos face ao padrão de perfusão cerebral do indivíduo sem doença.

2. Quadro Teórico I – Depressão Major

2.1. Transtornos Depressivos

Segundo o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5-TR)*, revisto em 2022 pela *American Psychiatric Association*, os transtornos depressivos classificam-se em: transtorno disruptivo da desregulação do humor, transtorno depressivo major, transtorno depressivo persistente, transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno depressivo induzido por substância/medicamento, transtorno depressivo devido a outra condição médica, outro transtorno depressivo especificado e transtorno depressivo não especificado⁴.

Os transtornos depressivos distinguem-se pela sua duração, momento ou etiologia presumida. A sua característica comum é a presença de humor triste, vazio ou irritável. No transtorno depressivo major e no persistente estes sinais são acompanhados de alterações somáticas e cognitivas que afetam significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo. Quando a perturbação de humor continua por pelo menos dois anos em adultos é considerada crónica e define-se como transtorno depressivo persistente⁴.

O transtorno depressivo major, ou depressão major (DM), representa a condição clássica desse grupo de transtornos⁴ e é a doença psiquiátrica mais comum e uma das principais causas de anos de vida com invalidez¹⁵. É caracterizado por episódios distintos com o mínimo de duas semanas de duração (mas a maioria dos episódios dura um tempo consideravelmente maior) que envolve alterações óbvias no afeto, na cognição e em funções neurovegetativas, com remissão entre episódios. É possível fazer-se um diagnóstico baseado num único episódio embora na maioria dos casos o transtorno seja recorrente⁴.

A DM está associada a alta mortalidade, maioritariamente por suicídio. No entanto, indivíduos com DM em internamento de cuidados continuados têm uma probabilidade maior de morte no primeiro ano que os restantes⁴.

2.2. Depressão Major

Um episódio de transtorno depressivo major caracteriza-se por, durante um período de pelo menos duas semanas, o indivíduo experimentar um humor deprimido ou perda de interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades (Critério A) durante a maior parte do dia, quase todos os dias. O indivíduo também deve apresentar pelo menos mais quatro sintomas em simultâneo, que não estavam presentes previamente ou que pioraram claramente no momento do episódio: alterações de apetite ou peso, sono e atividade psicomotora; diminuição da energia; sentimentos de inutilidade ou culpa; dificuldade em pensar, concentrar-se ou tomar decisões; pensamentos de morte, ideação suicida, tentativa de suicídio, ou um plano específico para o comportamento suicida. Estes sintomas devem ocorrer quase todos os dias, exceção para as alterações de peso, pensamentos de morte e ideação suicida - que devem ser recorrentes - e a tentativa de suicídio ou planeamento deste (que só precisa de ocorrer uma vez)⁴.

Os critérios diagnósticos em adultos, publicados pelo *DSM-5-TR*, encontram-se apresentados no Anexo I.

O humor é frequentemente descrito pelo indivíduo como deprimido, triste, desanimado ou sem esperança (Critério A1). Em alguns casos a tristeza pode ser inicialmente negada e ser diagnosticada posteriormente por meio de entrevista através da expressão facial e comportamentos (por exemplo num indivíduo que parece que estar prestes a chorar). Muitos indivíduos relatam ou exibem irritabilidade aumentada e exacerbação de sentimentos de frustração em assuntos pouco relevantes⁴.

A diminuição do interesse em *hobbies* e diminuição de prazer nas atividades habituais que antes eram consideradas prazerosas está quase sempre presente (Critério A2). Em alguns indivíduos há uma redução significativa do desejo e interesse sexual⁴.

Alguns indivíduos relatam aumento ou redução abrupta de apetite e desejo de alimentos específicos, podendo levar a mudanças significativas de peso (Critério A3)^{4,16}.

Os distúrbios de sono podem revelar-se como dificuldade para dormir ou dormir excessivamente (Critério A4). Na insónia podem acordar durante a noite e ter dificuldade em voltar a adormecer ou acordar muito cedo sem conseguir voltar a dormir. A insónia inicial também pode ocorrer. O sono excessivo pode ser noturno ou diurno⁴.

As alterações psicomotoras (Critério A5) podem apresentar-se como agitação (incapacidade de ficar parado, torcer as mãos, puxar ou esfregar a pele) ou lentificação

(fala, pensamentos e movimentos lentos; aumento das pausas antes de responder) e devem ser visíveis aos outros e não apenas sensação subjetiva do indivíduo^{4,17}.

Outro sintoma comum é a diminuição da energia, cansaço ou fadiga (Critério A6) sem esforço físico associado. Tarefas diárias, como a sua higiene, podem ser extenuantes, menos eficientes e mais morosas^{4,17,18}.

Pode estar presente a sensação de inutilidade ou culpa, assim como senso exagerado e persistente de responsabilidade acerca de falhas menores do passado (Critério A7)⁴.

Muitos indivíduos relatam dificuldades para atividades cognitivamente exigentes como o pensamento, concentração ou tomada de decisões (Critério A8). Podem parecer distraídos ou com dificuldades de memória. Em idosos pode ser confundido como sinal precoce de demência⁴.

A possibilidade de comportamento suicida existe permanentemente em episódios de DM. Pensamentos de morte, ideação suicida ou tentativas de suicídio podem estar presentes (Critério A9). O indivíduo pode revelar o desejo de não acordar de manhã ou a crença de que os outros ficariam melhor com a sua morte, podendo planejar o momento do suicídio, adquirir materiais necessários e realizar testamentos. A motivação para o suicídio pode ser o desejo intenso de terminar com o seu sofrimento emocional doloroso e interminável, sentimentos de desesperança ou a vontade de não ser um fardo para outros. A história prévia de tentativas ou ameaças de suicídio é um fator de risco, porém a maioria dos suicídios completados não é precedida por tentativas sem sucesso. Outras características associadas a risco aumentado de suicídio completado incluem ser do sexo masculino, solteiro ou viver sozinho⁴.

Num episódio de transtorno depressivo há ainda compromisso significativo nas áreas sociais, ocupacionais ou outras importantes de funcionamento, associadas a sofrimento clinicamente significativo (Critério B). Em casos graves o indivíduo pode ser incapaz de realizar autocuidados mínimos⁴.

O relato dos sintomas por parte do indivíduo pode ser comprometido pela sua dificuldade de concentração, alterações de memória ou negação e desconsideração de sintomas. Quando o indivíduo sofre de outra condição médica que possa justificar os sinais e sintomas (como a perda de peso ou fadiga em doentes oncológicos) eles devem igualmente ser considerados para o diagnóstico do episódio de transtorno depressivo major e a presença de restantes sinais e sintomas deve ser cuidadosamente investigada^{4,18}.

Frequentemente há indivíduos com sintomas mais subtis cuja queixa principal pode ser a insônia e fadiga, em vez de humor deprimido ou perda de interesse. Outros enfatizam sintomas somáticos, como dores no corpo, em vez de relatar os sentimentos de tristeza. Nestes casos, se não existir uma sondagem forte de outros sintomas depressivos, pode existir um subdiagnóstico. Ao contrário da fadiga e distúrbios de sono, os distúrbios psicomotores são pouco comuns e indicativos de maior gravidade, assim como a presença de culpa delirante ou quase delirante^{4,16}.

A DM é definida pela presença de pelo menos um episódio de transtorno major ocorrido na ausência de antecedentes de episódios maníacos ou hipomaníacos. O primeiro episódio de DM pode aparecer em qualquer idade, aumentando a probabilidade na fase da puberdade, não sendo raro o início numa fase de vida mais tardia. A progressão da doença é bastante variável já que alguns indivíduos raramente experimentam a remissão enquanto outros experimentam muitos anos com poucos ou nenhum sintoma entre episódios discretos. Indivíduos jovens apresentam com mais frequência sintomas de hipersônia e hiperfagia enquanto os sintomas melancólicos e perturbações psicomotoras são mais comuns em pessoas mais velhas. A probabilidade de tentativas de suicídio diminui na meia-idade e no fim da vida, embora o mesmo aconteça para o risco de suicídio completo⁴.

Quanto à recuperação, esta pode dar-se dentro de três meses após o início para dois em cada cinco indivíduos com DM e demorar um ano para quatro em cada cinco. O início recente é fortemente determinante da probabilidade de recuperação a curto prazo, sendo que indivíduos que estiveram deprimidos por apenas alguns meses podem recuperar de forma espontânea. Taxas mais baixas de recuperação podem estar associadas a características psicóticas do indivíduo, ansiedade proeminente, transtornos de personalidade, gravidade dos sintomas e duração do episódio atual⁴.

Quanto aos fatores de risco de desenvolvimento da doença, o DSM-5-TR divide-os em quatro fatores: fatores temperamentais, já que altos níveis de afetividade negativa parecem aumentar a probabilidade de desenvolvimento de episódios depressivos como resposta a eventos de vida stressantes; fatores ambientais como experiências adversas na infância e eventos stressantes; fatores genéticos e fisiológicos já que familiares de primeiro grau de indivíduos com DM maior têm risco 2 a 4 vezes mais elevado de desenvolver a doença que a população em geral; fatores modificadores do curso, isto é, outros transtornos maiores não relacionados ao humor, como a ansiedade, transtorno de personalidade *borderline* e uso de substâncias, aumentam o risco de um indivíduo

desenvolver depressão, assim como condições médicas crônicas ou incapacitantes e doenças como diabetes, obesidade mórbida e doença cardiovascular⁴.

2.3. Fisiopatologia da Doença

A DM é uma doença clinicamente heterogênea, com grande variabilidade nos sintomas, gravidade da doença e resposta a tratamento. Esta heterogeneidade clínica pode refletir uma heterogeneidade etiológica, em que várias disfunções conjugadas podem levar a diferentes tipos de depressão¹⁹. A etiologia da DM não é plenamente compreendida. Tem mostrado alta prevalência em indivíduos com doenças autoimunes e síndromes metabólicas, levando a que se coloquem hipóteses de alterações inflamatórias combinadas com disfunções imunometabólicas e energéticas combinadas²⁰. Os estudos fisiológicos, farmacológicos e bioquímicos têm permitindo a formulação de várias teorias que tentam descrever a doença em termos, celulares, bioquímicos, anatômicos e fisiológicos. De entre estas teorias destacam-se como principais: a hipótese da monoamina, a hipótese da depressão induzida por stress, a hipótese das citocinas, a hipótese da neuroinflamação e neuroplasticidade, a hipótese da depressão mediada pelo GABA-glutamato e a hipótese da depressão. Cada uma destas teorias apresenta limitações e nenhuma consegue explicar todos os processos e sintomas da DM, mas compartilham mecanismos entre si que levam à crença de que são todas peças de um mesmo puzzle³.

2.3.1. Hipótese da Monoamina

Segundo a hipótese da monoamina, os sintomas são causados por alterações dos neurotransmissores monoamina 5-hidroxitriptamina (5-HT ou serotonina), noradrenalina e/ou dopamina. Esta teoria é baseada na evidência de que a terapêutica antidepressiva aumenta um ou mais destes neurotransmissores³. No entanto, vários estudos demonstram que adultos saudáveis também podem apresentar diminuição destes neurotransmissores²¹. Para além disso a terapêutica farmacológica por si, aumentando estes neurotransmissores, não leva à recuperação completa do doente, sugerindo que as monoaminas não são os únicos neurotransmissores envolvidos na etiologia da DM^{3,21}.

2.3.2. Hipótese da depressão induzida pelo stress

Esta hipótese defende que o stress crónico tem como consequência o mau funcionamento do eixo HHA. Este eixo endócrino exerce um papel fundamental na resposta adaptativa aos estímulos externos e interno para manutenção da homeostase^{3,22}. Em situações de stress a amígdala é ativada e produz uma resposta neuronal que gera uma resposta hormonal do hipotálamo. Este induz a libertação de vasopressina e do fator libertador de corticotropina (HLC) que, por sua vez, estimulam a hipófise a libertar a hormona adrenocorticotrópica na corrente sanguínea que ativa as glândulas adrenais para a libertação de glicocorticoides (responsáveis pela resposta corporal ao *stress*). Os glicocorticoides então interagem com os seus recetores nos tecidos-alvo, incluído o eixo HHA, onde são responsáveis pela inibição por *feedback* negativo da secreção da hormona adrenocorticotrópica pela hipófise e da corticotropina a partir do hipotálamo²².

Em doentes com transtornos psiquiátricos têm sido encontradas alterações nesta regulação que parecem estar relacionadas à redução da funcionalidade dos recetores de glucocorticoides e conseqüentemente a uma resposta ineficaz dos mecanismos de *feedback* negativos no stress crónico²².

Dependendo do fator stressante, da sua duração e da história de vida do individuo, acredita-se que a exposição prolongada e de impacto moderado a fatores stressantes estimulem continuamente os mecanismos de defesa e adaptação, levando ao seu esgotamento. Observou-se em estudos com ratos que a ativação crónica do eixo HHA por stress continuado leva a alterações prolongadas em todos os órgãos afetados por este sistema, resultando na hipertrofia adrenal³.

A hiperatividade do eixo HHA leva à hipersecreção de cortisol, ao aumento da hipófise e glândula adrenal e ao aumento dos níveis de corticotropina no líquido cefalorraquidiano (LCR). O excesso de cortisol pode ser tóxico para a glia e células neuronais e suprimir a neuroplasticidade e neurogênese no córtex pré-frontal e hipocampo, o que, por sua vez, pode levar a níveis diminuídos de Glu e GABA, declínio cognitivo, redução de apetite, anedonia e outros sintomas resultantes de alterações químicas nessas estruturas³.

A hipótese da depressão induzida pelo stress não consegue explicar completamente a etiologia da DM já que alguns indivíduos não apresentam hipercortisolémia ou

alterações na resposta de *feedback* negativo e depende de uma exposição prologada a fatores de *stress*, deixando em aberto a possibilidade de existirem subtipos de depressão quanto à sua causa³.

2.3.3. Hipótese das Citocinas

Níveis aumentados de biomarcadores pró inflamatórios, como fatores de necrose tumoral alfa, interleucinas e proteína C-reactiva (PCR) foram detetados em plasma de pacientes com sintomas depressivos, sugerindo que as citocinas pro inflamatórias podem estar envolvidas no desenvolvimento da DM. Estas citocinas podem influenciar estruturas que parecem ter um papel ativo na depressão como o lobo frontal, o hipocampo e o córtex cingulado anterior, o eixo HHA, a dopamina, a serotonina, a glutamina, o GABA e a noradrenalina. Podem ainda causar neurotoxicidade, dano neuronal e perda de plasticidade. A relação da DM com outras patologias como a artrite, asma, doença coronária, diabetes e obesidade podem indicar que a inflamação por si ou em conjunto com stress podem estar na base da DM. A depressão associada à inflamação é caracterizada por maior persistência e severidade e diminuição da motivação³.

2.3.4. Hipótese da Neuroinflamação e Neuroplasticidade

Esta hipótese tem por base a investigação do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), envolvido na neurogénese, diferenciação e crescimento de neurónios, com funções na neuroplasticidade. Sugere que a neurogénese em adultos pode aumentar a concentração de glucocorticoides e interferir nos mecanismos de feedback negativos mediados pelo eixo HHA. A diminuição da neurogénese pode assim levar ao desenvolvimento de sintomas de depressão em situações de stress. Estudos realizados em doentes com DM demonstraram níveis diminuídos de BDNF. Além disso, níveis aumentados de cortisol inibem o BDNF, levando à neurodegeneração, podendo causar sintomas de depressão. Reconhece-se que os fármacos antidepressivos sejam capazes de estimular a neurogénese no hipocampo, aumentar o número de neurónios e formar sinapses, levando à diminuição dos sintomas de depressão³.

2.3.5. Hipótese Circadiana

É reconhecido que o ritmo diário está alterado nos doentes de DM. A insónia é reconhecida como um fator de predisposição para o desenvolvimento da depressão e admite-se que exista uma ligação bidirecional entre os distúrbios do sono e a depressão, já que se encontram presentes na sintomatologia. A privação de sono eleva os níveis de citocinas pró-inflamatórias em circulação com subsequente aumento do risco de depressão, quando comparado com um sono sem distúrbios³.

A hipótese circadiana da depressão propõe que eventos stressantes podem alterar as rotinas de sono que, conseqüentemente, alteram os ritmos moleculares diurnos das células, resultando no desenvolvimento de transtornos de humor em indivíduos vulneráveis. Foi já demonstrado que a privação de sono afeta funções cerebrais envolvidas na emoção - como por exemplo da amígdala - e que o ritmo circadiano no córtex cingulado anterior se encontra desregulado na depressão com o aumento da atividade dos neurónios durante o sono. Baixas concentrações de melatonina no sangue foram também já observadas em indivíduos com DM. Disfunções hipotalâmicas e nas monoaminas podem ainda estar ligadas a alterações do sono já que tanto o hipotálamo como os neurotransmissores GABA, histamina e serotonina participam na regulação dos ciclos sono/vigília³.

2.3.6. Hipótese dos Neurotransmissores Excitatórios

Os neurotransmissores são responsáveis pela comunicação neuronal química através das sinapses. São armazenados nas vesículas sinápticas e libertados quando o cálcio entra no terminal axonal, em resposta a um potencial de ação e atuam ligando-se a recetores de membrana na célula pós-sináptica. Glu, GABA e Glicina são aminoácidos neurotransmissores enquanto a norepinefrina, epinefrina, serotonina e histamina são aminas sintetizadas a partir de aminoácidos precursores. O Glu é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central – estimula um potencial de ação no neurónio alvo – enquanto o GABA e glicina são os principais neurotransmissores inibitórios – dificultam o gatilho de um potencial de ação no neurónio alvo - do cérebro e medula espinal respetivamente³.

O glutamato é produzido nos neurónios como produto do ciclo dos ácidos tricarboxílicos, proveniente da glucose. É armazenado em vesículas no neurónio pré-sináptico por transportadores vesiculares de glutamato (VGLUTs)²³. A libertação do glutamato das

vesículas dos terminais pré-sinápticos ocorre por exocitose e é Ca^{2+} dependente, ou seja, quando ocorre despolarização do terminal pré-sináptico, há abertura de canais de cálcio e a entrada desse íon estimula a liberação vesicular. Após a despolarização e liberação na fenda sináptica, o glutamato liga-se a um dos seus três recetores: N-metil-D-aspartato (NMDA), ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4isoxazolpropiónico (AMPA) e cainato, incorporados na membrana pós-sináptica. O Glu também se pode ligar a recetores metabólicos extra-sinápticos e pré-sinápticos, mas é removido pelos transportadores de glutamato nos astrócitos para evitar excitotoxicidade e convertido em glutamina por meio de catálise. Esta glutamina é libertada pelos astrócitos nos neurónios pré-sinápticos e convertida de volta em glutamato. Os neurónios que secretam GABA (GABAérgicos) convertem glutamato em GABA pela ação da enzima descarboxilase do ácido glutâmico²³.

É reconhecido que o GABA e o glutamato se encontram alterados na depressão. Alguns estudos encontraram uma diminuição de GABA no plasma e LCR de doentes com DM. Os fármacos que modelam a transmissão do glutamato, como a memantina e a ketamina, têm demonstrado reduzir os sintomas de depressão^{3,23}.

3. Quadro Teórico II – Ressonância Magnética

3.1. Ressonância Magnética: Perspetiva Histórica e Estado da Arte

A RM foi introduzida na prática clínica há mais de 30 anos e atualmente é utilizada como modalidade de primeira linha para o estudo de várias patologias²⁴.

A história da ressonância inicia-se quando em 1924 Pauli demonstrou que as partículas possuíam momento angular (*spin*). Em 1946 Felix Bloch compreendeu que a precessão dos núcleos poderia ser medida por bobines e Edward Purcell provou que a matéria absorve energia à frequência de ressonância. Bloch e Purcell foram premiados com o Nobel da Física em 1952, mas a primeira imagem seccional de um rato, adquirida com recurso a gradientes, foi publicada por Lauterbur em 1974. Já a primeira imagem feita a um ser humano reporta a 1977 por Damadian²⁵.

Em 1984 foi desenvolvido primeiro equipamento de RM pelo Instituto Coreano de Ciência e Tecnologia Avançada e instalado no Hospital de Shin Hwa. Este equipamento tinha um íman permanente de 0,2 Tesla (T), muito limitado para estudos clínicos. A primeira RM comercial surgiu em 1987, com um íman supercondutor de 2,0T, no Hospital da Universidade de Seul²⁵.

Durante este período, a General Electric (GE) e a Siemens desenvolveram sistemas de RM de 1,5T. Já no início do século XXI foi desenvolvido na Coreia o primeiro equipamento de 7,0T que incitou uma série de estudos *in vivo* sobre neurotransmissores para estudar a distribuição serotoninérgica do tronco cerebral²⁵.

Depois disto foram surgindo os sistemas híbridos que conjugam técnicas de imagem como a RM com a Tomografia por Emissão de Positrões (PET) e equipamentos com fins terapêuticos como o Acelerador Linear (LINAC)²⁵.

3.2. Princípios Básicos de Ressonância Magnética

O corpo humano é formado por átomos que se organizam em moléculas, sendo o mais abundante o hidrogénio. O átomo tem um núcleo central – constituído por uma massa de prótons e neutrões – e eletrões que o orbitam. Em geral, o número de prótons e neutrões é equivalente, no entanto é nesta diferença que reside a importância deles para a RM – têm número de massa ímpar. Os eletrões giram em torno do núcleo e estão

geralmente em mesmo número que os prótons. Os prótons têm carga elétrica positiva, os nêutrons não têm carga elétrica e os elétrons têm carga elétrica negativa. Assim, o átomo é eletricamente estável quando o número de elétrons é igual ao número de prótons²⁶.

A RM baseia-se no movimento giratório (*spinning*) de núcleos de hidrogênio em tecidos biológicos. Esse movimento (*spin*) deriva de spins individuais de prótons e nêutrons no núcleo. Estes pares de partículas giram em sentidos opostos, mas na mesma velocidade. Nos núcleos com número de massa par metade gira num sentido e a outra metade noutro. O núcleo não tem spin efetivo porque se anulam. Em núcleos de massa ímpar (chamados de núcleos ativos em RM) o sentido dos spins não se anula e o núcleo possui um momento angular, tendo assim tendência para alinhar os seus eixos de rotação a um campo magnético aplicado. Ou seja, quando colocados sob um forte campo magnético estático externo (B₀) eles alinham o seu movimento de precessão e ficam em maior quantidade os que ficam a precessar em sentido paralelo do que os que ficam em antiparalelo. Adquirem automaticamente um momento magnético e alinham-se ao campo magnético externo. Os núcleos de baixa energia térmica não têm energia suficiente para se opor ao campo magnético em sentido antiparalelo. Núcleos de alta energia térmica têm energia para se opor ao campo e, à medida que aumenta a potência do campo magnético externo, menos núcleos têm energia suficiente para fazê-lo ²⁶.

Depois dos tecidos se encontrarem alinhados com B₀, pulsos de radiofrequência (RF) são então aplicados de acordo com a frequência de Larmor dos núcleos, causando o seu desalinhamento em relação ao campo magnético B₀ e a sua precessão. Os núcleos em precessão e em fase, por sua vez, induzem campos magnéticos que oscilam na frequência de Larmor. Estas oscilações são detetadas e, por indução de Faraday, produzem um sinal numa bobine de radiofrequência. Quando o pulso de RF cessa a magnetização global não fica a precessar em torno de B₀ mas tende a regressar ao alinhamento inicial com B₀, devido à interação dos núcleos uns com os outros e destes com o meio envolvente. Este processo gera a libertação de energia para o meio por processos de relaxação e o desfasamento dos núcleos. A perda de coerência de fase entre os núcleos em precessão ao longo do tempo por interação de núcleos vizinhos uns com os outros (relaxação spin-spin) gera a relaxação T₂ enquanto a perda de energia dos núcleos para o meio circundante (relaxação spin-rede) gera a relaxação T₁. Os tempos de relaxação T₁ e T₂ são característicos dos tecidos ^{26,27}.

Para a aquisição de imagens, o pulso de RF aplicado e o momento de leitura do sinal são escolhidos para existir leitura do maior sinal possível de acordo com os tempos de relaxação dos tecidos. Quando a leitura do sinal se faz num tempo de relaxação curto obtém-se uma imagem ponderada em T1. Alternativamente, quando o maior sinal é obtido de um tecido com um tempo de relaxação T2 longo, obtém-se uma imagem ponderada em T2²⁶.

Para ser possível utilizar o sinal dos tecidos para diagnóstico e formar uma imagem é necessário localizá-lo nas suas três dimensões, já que tem a mesma frequência da frequência de Larmor do hidrogénio independentemente da origem no paciente. Para fazer isto, o sistema primeiro localiza um corte e depois o sinal é localizado ou codificado ao longo dos dois eixos da imagem. Essa tarefa é desempenhada por gradientes, que são alterações no campo magnético principal e são gerados por bobinas localizadas no magneto através do qual a corrente passa. A passagem de corrente através da bobine de gradiente induz um campo magnético em torno dela que subtrai ou adiciona potência ao campo magnético B0. A magnitude de B0 é alterada de forma linear de modo que a potência do campo magnético e, portanto, a frequência precessional que atua sobre o núcleo ao longo do eixo do gradiente pode ser prevista, fazendo assim uma codificação espacial do sinal^{26,27}.

Cada gradiente é ligado e desligado para produzir as variações no campo e localizar o sinal, de acordo com a frequência de Larmor. A aplicação de todos os gradientes seleciona um corte individual e produz uma diferença de frequência ao longo de um eixo do corte e uma diferença de fase ao longo do outro eixo. O sistema localiza um sinal individual pela quantificação do número de vezes em que os momentos magnéticos cruzam a bobine de receção (frequência) e a sua posição ao longo da sua trajetória precessional (fase). Estes dados são coletados para cada posição de sinal e armazenados no processador do sistema computacional espaço k. A produção de uma imagem a partir destes dados dá-se após a aplicação de um algoritmo – a transformada rápida de Fourier^{26,27}.

3.3. Perfusão Cerebral – Estudo por Arterial Spin Labeling

O termo perfusão refere-se à taxa de fluxo sanguíneo através da circulação capilar de um órgão ou tecido em mililitros de sangue por gramas de tecido por minuto (mL/min/100gr). Cada tecido possui uma rede microvascular específica e um sistema

circulatório próprio e em muitos processos patológicos, como a inflamação, a arquitetura desta rede encontra-se alterada. No cérebro, a perfusão da substância cinzenta e substância branca, em indivíduo saudável é de cerca de 60 mL/min/100gr e 20mL/min/100gr, respetivamente^{28,29}.

A medição da perfusão requer o uso de marcadores – moléculas, agregados moleculares ou pequenas partículas – que se distribuem nos tecidos podem ser detetadas. Estes marcadores podem ser intravasculares - e permanecerem confinados nos vasos sanguíneos - extravasculares - que não entram nas células mas passam livremente através das paredes dos vasos para o espaço extracelular, como a maioria dos contrastes paramagnéticos à base de gadolínio - ou difusíveis. Estes últimos, tal como as moléculas de água, são livremente difusíveis por todos os compartimentos do tecido, movendo-se facilmente entre o meio intracelular e extracelular e podem ser magneticamente marcados e utilizados para a o método de perfusão por ASL^{28,29}.

O ASL é um método emergente de quantificação absoluta da perfusão cerebral em várias patologias, que permite, de forma não invasiva, a quantificação do fluxo vascular cerebral nos tecidos de interesse. Fornece uma medida quantificável de perfusão sanguínea dentro de uma determinada região: o *Cerebral Blood Flow (CBF)*²⁰. É uma alternativa aos métodos convencionais com injeção de contraste³⁰, medindo o suprimento vascular de um tecido, e, como geralmente o suprimento vascular e o metabolismo estão relacionados, a perfusão também pode ser usada para medir a atividade tecidual^{26,31,32}.

O princípio básico típico da aquisição por ASL encontra-se ilustrado na figura 3.1. Num primeiro momento são aplicados pulsos de RF na área de interesse (representados na figura pelos hemisférios cerebrais) para aquisição da imagem de controlo. De seguida, a região a montante da área de interesse (segundo a direção do fluxo sanguíneo), é excitada e inverte a magnetização, “marcando” as moléculas de água que se encontram no sangue e que vão de seguida continuar a circulação sanguínea. Num terceiro momento, as moléculas “magneticamente marcadas” que estão dentro dos vasos vão fluir para a região de interesse. As moléculas marcadas (saturadas) vão diferenciar-se do tecido estático pela sua diferença de magnetização (que tinha sido invertida e encontra-se a recuperar). Quando a área de interesse sofre excitação do novo pulso de RF, os dados desta nova imagem são subtraídos aos dados da imagem de controlo e obtém-se então a imagem de perfusão^{31,32}.

A diferença no sinal resultante é pequena e dependente do débito cardíaco, do tempo de percurso dos *spins* marcados até chegarem à área a ser investigada, e da velocidade do fluxo. Para compensar a baixa relação sinal ruído (SNR) múltiplos conjuntos de imagens pré e pós-marcação são normalmente adquiridos para se assegurar um sinal de perfusão suficiente³³.

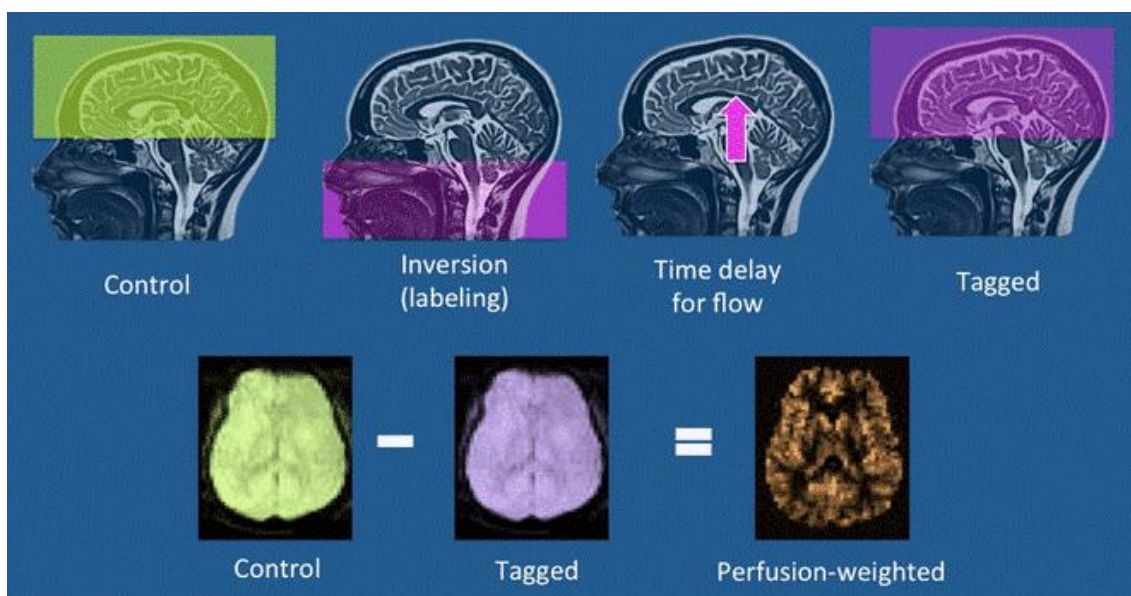


Figura 3.1. Princípio básico típico da aquisição por ASL³⁴.

3.3.1. Modos de Aquisição de Arterial Spin Labeling

A técnica de ASL pode assim ser dividida em dois módulos: o módulo de marcação para inverter a magnetização das moléculas e módulo de leitura para gerar imagens subtraídas do tecido. Quanto à marcação ela pode ser feita de modo contínuo (*Continuous Arterial Spin Labeling – CASL*), pulsado (*Pulsed Arterial Spin Labeling – PASL*), híbrido (*Pseudo Continuous Arterial Spin Labeling – PCALS*) ou, mais recentemente, pelo método *Velocity-Selective Arterial Spin Labeling – VSASL*^{32,33}.

No modo CASL (primeiro método de ASL utilizado) os pulsos de RF são mais longos (1 a 2 segundos) e a área de marcação é mais estreita, com localização adjacente ao plano da imagem. Os *spins* são continuamente marcados enquanto passam pela área de marcação. Isto resulta numa maior SNR do que na técnica PASL, mas tem como desvantagem a maior deposição de RF e conseqüente aquecimento dos tecidos, exigindo também potentes gradientes³³.

No modo PASL, os pulsos de RF utilizados para marcar os *spins* são curtos (2 a 5 milissegundos) com uma área de marcação mais ampla, próxima ao plano de imagem. A técnica PASL apresenta a vantagem de ter maior eficiência na marcação, menor deposição de energia e melhor tempo de trânsito dos *spins* marcados no percurso da área de marcação ao plano de imagem, tendo, no entanto, baixa relação sinal-ruído (SNR). Na aquisição PASL, são aplicados pulsos de RF para marcar as moléculas de água de forma assimétrica em relação ao plano da imagem (EPISTAR, PICORE) ou simetricamente (FAIR)³³.

A forma híbrida, a PCALS, usa uma longa série de pulsos RF curtos juntamente com um forte gradiente de seleção de corte. Combina as vantagens do modo CASL (alto SNR) com as vantagens da PCALS (baixo *Specific Absorption Rate* - SAR)^{32,33}.

O método de VSASL, ao contrário dos restantes, marca o sangue com base na sua velocidade em vez da localização espacial. De seguida usa gradientes para causar perda de coerência de fase dos *spins* que fluem mais depressa. Tem como desvantagem menor SNR e a necessidade de determinar uma velocidade de codificação a partir da qual os *spins* são marcados^{32,33}.

A leitura pode ser realizada em 2D ou 3D por sequências em gradiente de eco ou *fast spin eco*³².

O ASL é uma técnica vantajosa na avaliação de doenças isquémicas e metabólicas, tendo grande potencial para estudo da viabilidade dos tecidos e do metabolismo de órgãos vasculares como o cérebro²⁶.

3.4. Princípios Básicos da Espetroscopia por RM

A ERM é uma técnica de imagem funcional onde é recolhida informação para a produção de um espectro em vez de uma imagem anatómica. Esta técnica, em estudos de crânio, permite mapear *in vivo* o sinal dos metabolitos presentes nos vários tecidos³⁵.

O objetivo da espectroscopia é analisar a composição química dos tecidos num pequeno número de *voxels* alargados. Ao excluir o sinal da água e da gordura, a ERM pode detetar metabolitos que existem em concentrações muito pequenas (milimoles). Estes metabolitos podem ser diferenciados porque ressoam em frequências ligeiramente diferentes com base nos seus ambientes. A diferença de frequência entre duas moléculas é caracterizada pelo seu desvio químico. O desvio químico é mensurado em

partes por milhão (ppm) na frequência e caracteriza o elemento. Este desvio aumenta com a potência do campo. Assim sendo, a espectroscopia beneficia com campos magnéticos mais potentes, tornando mais fácil a caracterização dos elementos³⁵.

3.4.1. Desvio químico

Quando se aplica um campo magnético a um átomo ele começa a girar no sentido contrário ao aplicado, de modo a manter o equilíbrio do seu meio. Cada molécula é caracterizada pelo seu desvio químico (*Chemical Shift* - δ) e ele é a causa da distribuição pela frequência dos diferentes grupos químicos, devido à nuvem eletrônica diferente que cada um tem. É o desvio químico que permite maior ou menor proteção no núcleo pela nuvem de elétrons característica que está em seu redor, determinando se a molécula é paramagnética ou diamagnética³⁶.

Como a suscetibilidade é a resposta da matéria ao campo externo, o desvio químico resulta da suscetibilidade magnética de cada átomo. Em resposta a B_0 , os elétrons que circulam ao redor do núcleo produzem um campo que se opõe a B_0 . A nuvem eletrônica age como um escudo para proteger o núcleo da força total de B_0 , criando um campo local que se define como $B_{local}=B_0 (1-\delta)$. Quanto maior o campo magnético externo B_0 aplicado maior é o desvio químico. Esta variável permite, na ERM, picos de metabolitos mais bem definidos com o aumento do campo magnético aplicado^{35,36}.

3.4.2. O espectro de RM cerebral

O espectro é uma representação da intensidade do sinal *versus* a frequência, que mostra o desvio químico ou a diferença de frequência entre elementos diferentes. Esse deslocamento químico é causado pela blindagem atômica de um átomo específico, criando uma variação na potência de campo e, conseqüentemente, na frequência recebida pela antena. As áreas abaixo de cada pico são aproximadamente proporcionais ao número de núcleos ativos em RM em cada molécula, enquanto a separação dos picos representa a sua diferença no desvio químico^{35,36}. A figura 3.2. representa os espectros dos principais metabolitos cerebrais, em tempos de eco (TE) diferentes. A tabela 3.1. sumariza os valores de referência dos metabolitos presentes nos tecidos vivos humanos.

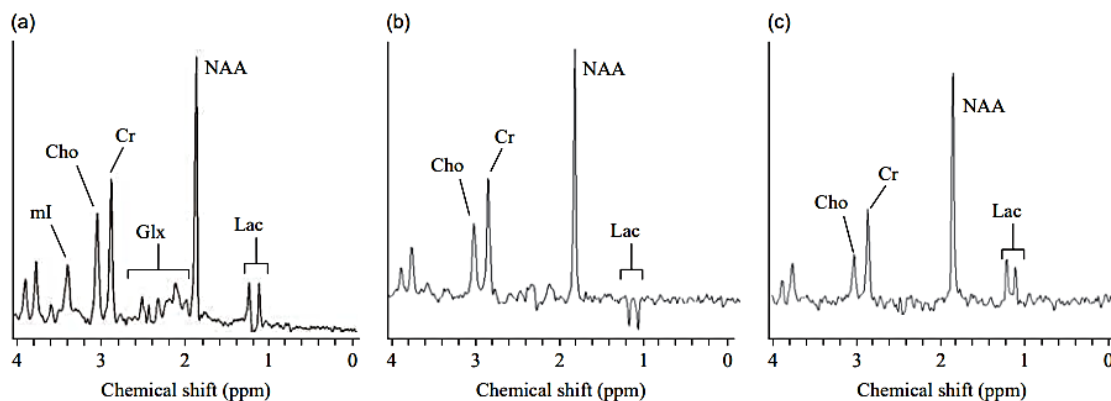


Figura 3.2. Espectro de ERM adquirido em fantoma cerebral, contendo os principais metabolitos cerebrais na sua normal concentração e o lactato. Tempos de eco de 30ms (a), 135ms (b) e 270ms (c) produzem espectros com aparências diferentes. (Todos os espectros de fantoma têm uma diferença de 0.1ppm para os tecidos vivos devido à diferença de temperatura). Cho representa a colina; Cr, creatina; Glx, complexo glutamina e glutamato; Lac, lactato; mI, mio-inositol; NAA, N-acetil-aspartato³⁶.

Tabela 3.1: Principais metabolitos encontrados nos tecidos vivos.

Metabolito	Sigla	Efeito	Desvio Químico
N-acetil Aspartato	NAA	Existe em 10 mM no cérebro saudável, presente nas células da glia (marcador do funcionamento neuronal), logo em maior concentração na substância cinzenta.	2,2 ppm
Lactato	Lac	Existe cerca de 1mM. Produto final do ciclo glicolítico anaeróbio e tipicamente não é observado quando não há alterações da respiração anaeróbia e ATP.	1,3 ppm
Colina	Cho	Metabolito presente nas membranas celulares de 1-2mM. Marcador de síntese e degradação de membrana.	3,2 ppm
Creatina	Cr	Existe de 3 a 8 mM em cérebro saudável. A creatina e a fosfocreatina (PCr) são fontes de energia. A PCr liberta o seu fosfato para ser usado em ATP nos processos metabólicos.	3,0 ppm
Lípidos	Lip	Resultado do decaimento celular. Filtrado em TE longo.	0,9 a 1,3 ppm
Mio-Inositol	ml	Marcador de célula glial (observa-se nos astrócitos, que estão próximos das sinapses). Visível em TE curto.	3,5 a 3,6 ppm
Glutamina/Glutamato	Glx	Neurotransmissor excitatório	2,1 a 3,8 ppm

Nota. Adaptado de Westbrook *et al.* (2011)

3.4.3. Resolução Espectral

O estudo de espectroscopia é muito sensível a artefactos, nomeadamente causados por movimento ou por falta de homogeneidade do campo. Algumas regiões anatómicas - zonas de inhomogeneidade - como a interface osso-ar ou tecido-osso, são altamente difíceis de estudar, pois o sinal de uma zona contamina as áreas adjacentes e torna o sinal difícil de quantificar^{35,37}.

A resolução espectral depende da intensidade do campo, da homogeneidade do campo ($T2^*$) e da suscetibilidade (transição gordura/ar/osso). Depende também da mobilidade das moléculas: moléculas pequenas em solução oferecem picos estreitos e bem definidos, enquanto as macromoléculas ligadas às membranas resultam em sinal alongados³⁸.

A qualidade do espectro é amplamente determinada pelo SNR e depende do tamanho do voxel, do número de aquisições, do tempo de repetição (TR) e TE, da sequência e da amostragem do espaço k. Deve preferir-se estudar a área do pico em vez da amplitude do pico, pois a área não depende do campo e é menos sensível ao ruído³⁹.

Para além disso, a água produz um sinal muito maior do que os metabolitos alvo da espectroscopia. Assim, torna-se necessário usar pulsos de radiofrequência que pré-

saturam o sinal da água. No entanto, as zonas de interface de tecidos podem ampliar o sinal da água e contaminar o espectro³⁶.

O método mais comum de supressão da água é o *Chemical Shift Selective Saturation* (CHESS) e está representado na figura 3.3. O CHESS consiste na aplicação de um pulso RF de 90° na frequência de Larmor exata da água, causando a magnetização para o plano transversal. Imediatamente a seguir é aplicado um forte gradiente de *spoiler*, que causa desfasagem, e o processo é repetido por três pulsos, provocando a supressão do sinal da água. Os tempos de aplicação do pulso são longos (20-30ms) e aumentam o tempo da sequência³⁶.

Para além da água, o sinal da gordura pode ser também problemático em tecidos com grande quantidade de adipócitos, reduzido a eficiência no estudo dos restantes metabolitos. O método mais comum para reduzir o sinal da gordura é através de colocação de múltiplas bandas de saturação em redor do voxel^{35,36,39}.

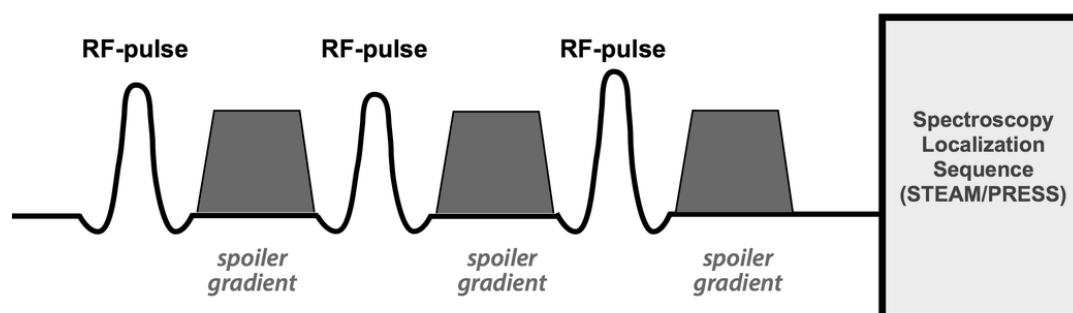


Figura 3.3. Esquema de Supressão da água por CHESS³⁴.

3.4.4. Modos de Aquisição da ERM

Um estudo de espectroscopia começa com a obtenção de imagens anatómicas de referência para marcação do volume de interesse (VOI) do qual queremos obter o espectro. Para a aquisição do espectro podem ser usadas técnicas single-voxel (SVS) ou multivoxel, com TE curto ou longo^{36,40}.

Nas SVS o sinal é obtido do voxel selecionado previamente, através da combinação de excitações seletivas no corte nas três dimensões espaciais. Neste método os pulsos de RF são aplicados enquanto os gradientes de campo estão ligados. As duas técnicas

mais frequentes para a aquisição SVS são a *Pointed-Resolved Spectroscopy* (PRESS) e o *Stimulated Echo Acquisition Mode* (STEAM)³⁶ e encontram-se representadas na figura 3.4.

A técnica PRESS consiste na aplicação de três pulsos de RF seletivos no corte (90° , 180° , 180°), aplicados nos três eixos ortogonais. Cada pulso de RF é aplicado simultaneamente a um gradiente de seleção de corte diferente. A espessura e localização deste plano é determinada pela força do gradiente, juntamente com a sua frequência central e largura de banda do pulso de RF. Os pulsos de 180° subsequentes também são aplicados juntamente com os seus gradientes, estimulando os prótons perpendiculares a y e z. Apenas os prótons na interseção dos três planos experimentam os três pulsos de RF e geram o eco PRESS. O eco PRESS é mostrado sem utilização do gradiente de leitura (de codificação de frequência) já que as diferenças de frequência do sinal são usadas para o cálculo dos deslocamentos químicos e não para codificação espacial^{34,36,40}.

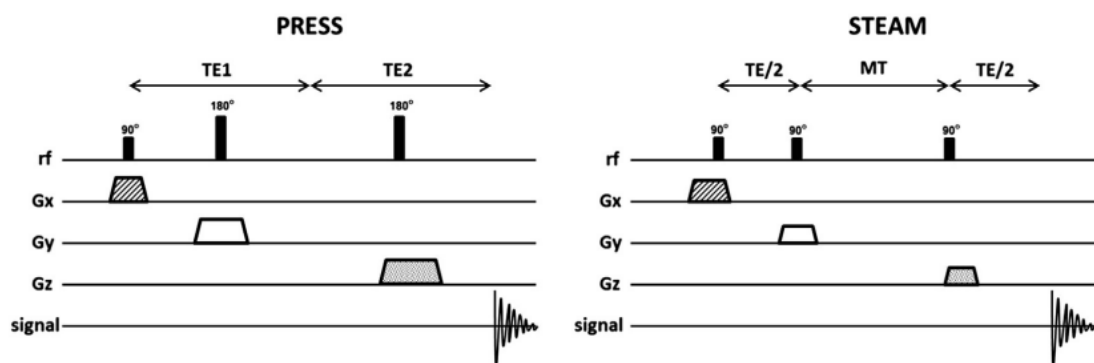


Figura 3.4. Esquema das sequências PRESS e STEAM⁴⁰.

A técnica STEAM usa três pulsos de 90° aplicados em simultâneo com cada gradiente x, y e z. O sinal STEAM é um eco estimulado derivado apenas dos prótons que experimentaram todos os três pulsos de RF. O tempo de aparecimento do eco estimulado depende do espaçamento entre pulsos. Se os dois primeiros pulsos são separados pelo tempo TE/2, o pico do eco estimulado ocorre precisamente em TE/2 após o terceiro pulso de RF. O intervalo entre o segundo e o terceiro pulso (TM – tempo de mistura) é geralmente mantido no mínimo. Durante este período a magnetização é “armazenada” ao longo do eixo z e não sofre decaimento T2. Assim, o tempo de eco

para a sequencia é definido como $TE/2 + TE/2$, não incluindo o TM, permitindo tempos de eco mais curtos^{39,40}.

Quanto à técnica multivoxel - *Chemical Shift Imaging* (CSI) – esta tem como objetivo principal adquirir múltiplos voxels, permitindo a distribuição espacial dos metabolitos, numa única sequência. A CSI utiliza os gradientes de codificação de fase para fazer a localização espacial, após a aplicação do pulso RF e da ativação do gradiente de seleção de corte, para obter o espectro. As sequências CSI apenas usam os gradientes de seleção de corte e os gradientes de codificação de fase, em vez dos gradientes de *spoiler*. Já o gradiente de codificação de frequência não é utilizado, resultando num espectro de metabolitos com diferenças frequências (informação adquirida através do desvio químico de cada metabolito)^{39,40}.

Na CSI também são usadas as sequências PRESS ou STEAM. Dependendo se a aquisição é 2D ou 3D, depois do pulso de RF, os gradientes de codificação de fase são usados em duas ou três dimensões para preenchimento do espaço k^{40} .

4. Metodologia

A revisão sistemática da literatura foi realizada de acordo com as orientações PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) cujo fluxograma se encontra representado na figura 5.1.

Para a elaboração da questão de investigação recorreu-se o modelo “PICO”: população (P) humanos vivos; intervenção (I) estudos de ressonância magnética por ASL e espectroscopia, comparação (C) comparar diferentes metodologias utilizadas; outcome (O) mostrar a relação entre as variações de perfusão cerebral e os metabolitos cerebrais com o diagnóstico da depressão major. Assim, partindo deste modelo “PICO”, a pergunta de pesquisa assume-se na forma de: Qual o contributo das técnicas de perfusão por ASL e o estudo de metabolitos por espectroscopia para o diagnóstico da Depressão Major?

A pesquisa foi realizada em quatro bases de dados, conjugando-se os mesmos descritores e filtros, recorrendo à metodologia de indexação controlada MeSH (*Medical Subject Headings*): PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Web of Science e PsycINFO. Conjugou-se os mesmos descritores e filtros descritores *Major Depressive Disorder* (*Major Depressive Disorder OR Major Depression*), *Magnetic Resonance Spectroscopy* e *Arterial Spin Labeling* que foram conjugados pelos operadores booleanos “AND” e “OR” alternadamente, nas bases de dados. A equação de pesquisa tomou assim a forma de: (((“Depressive Disorder, Major” OR “Major depression”) AND (“Magnetic Resonance Spectroscopy”)) OR ((“Depressive Disorder, Major” OR “Major depression”) AND (arterial spin labeling))). De seguida, aplicou-se à equação o operador booleano “NOT” para excluir meta-análises e revisões sistemáticas. A pesquisa foi, por fim, filtrada de forma automática, de modo a incluir todos os estudos publicados desde janeiro de 2018 até fevereiro de 2024, publicados em inglês, espanhol e português.

Estabeleceram-se como critérios de inclusão dos estudos: estudos realizados em qualquer campo de B0; Estudos em que a sequência de ASL tenha sido pós-processada e quantificada; Estudos em que a sequência de espectroscopia tenha sido pós-processada e os metabolitos quantificados; Sequência de espectroscopia *single voxel* ou *multivoxel*, com qualquer valor de TE; Exames de RM dirigidos a qualquer região da anatomia cerebral; Artigos publicados entre janeiro de 2018 e 29 de fevereiro de 2024; Estudos em seres humanos vivos com idade igual ou superior a 12 anos; Artigos

disponíveis em texto integral em português, inglês ou espanhol; estudos primários (*randomized controlled trials, case-controls, cohort studies, case series*); Artigos científicos que abordem os conceitos chave: *Magnetic Resonance Spectroscopy, Magnetic Resonance Perfusion, Major Depressive Disorder (OR Major Depression)*.

Estabeleceram-se como critérios de exclusão: meta-análises e revisões sistemáticas; estudos farmacológicos; que analisam a eficácia da terapia electroconvulsiva ou estimulação magnética transcraniana; que não fazem referência à faixa etária; outros tipos de depressão que não a depressão major; outras doenças psiquiátricas; estudos que não façam quantificação dos dados adquiridos por espectroscopia e ASL; artigos que não demonstrem relação entre o seu resumo e os descritores definidos; outra sequência de estudo de perfusão cerebral que não seja baseada em *Arterial Spin Labeling*; perfusão cerebral com injeção de gadolínio; estudos de perfusão pela técnica BOLD; que impliquem custos de aquisição; cujo processo de publicação se encontre incompleto; não realizados em humanos; que não abordem os conceitos-chave.

Numa segunda análise procedeu-se à leitura integral dos artigos, onde foram identificadas as metodologias, o tipo de estudo, a amostra, os protocolos utilizados, as variáveis investigadas, os principais resultados obtidos e as limitações dos estudos.

5. Resultados e Discussão

Na base de dados *PubMed/MEDLINE*, após a aplicação dos descritores e filtros, foram identificados 99 resultados. Atendendo aos critérios de seleção, extraíram-se 89 artigos elegíveis para revisão de texto completo com posterior exclusão de 64. As justificações para a exclusão dos artigos encontram-se detalhadas no Anexo 2, ficando a dever-se maioritariamente a estudos farmacológicos ou de eficácia terapêutica, outros tipos de doença psiquiátrica abordada que não a depressão major e outras técnicas que não o ASL e a espectroscopia.

Na *Cochrane Library* foram aplicados os mesmos descritores e filtro temporal e foram identificados 48 resultados. Destes, 33 já tinham sido identificados na pesquisa da *PubMed/MEDLINE* e os restantes 15 não cumpriram critérios de inclusão.

Na base de dados *Web of Science* foram encontrados 336 resultados quando os descritores foram cruzados. Após aplicação de filtro temporal, filtro de linguagem e tipo de documento, foram identificados 114 resultados, dos quais 113 já tinham sido identificados na pesquisa da *PubMed/MEDLINE* e um dos artigos não cumpria critérios de inclusão.

Na *PsycINFO* não foram encontrados resultados quando os descritores foram cruzados.

Após aplicação dos critérios estabelecidos, contou-se com o total de 25 artigos para revisão sistemática (Anexo 3), como apresentado no fluxograma PRISMA (figura 5.1.).

Os artigos foram submetidos a análise e, posteriormente, à discussão dos resultados obtidos. Por se tratar de uma revisão sistemática da literatura com recurso às bases de dados bibliográficas de biomedicina, não se atenderam a considerações éticas e legais.

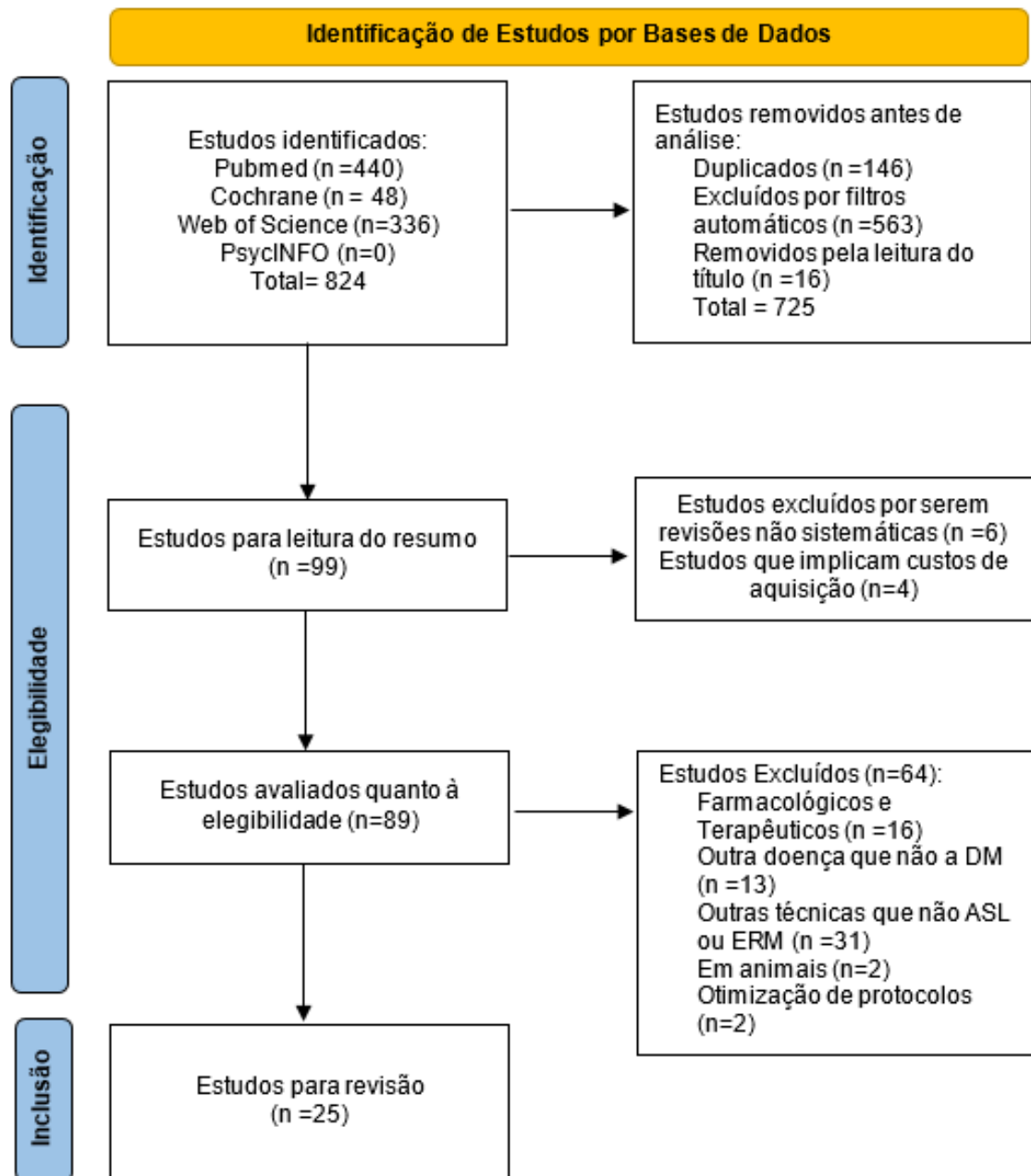


Figura 5.5. Fluxograma PRISMA para revisões sistemáticas⁴¹.

5.1. Características dos Estudos

Após a leitura integral dos artigos científicos, a análise compreendeu um total de 25 estudos, dos quais 20 artigos abordam a ERM⁴²⁻⁶¹ e 5 artigos abordam a Perfusão por *Arterial Spin Labeling*^{20,62-65}. Todos os estudos foram dirigidos à Depressão Major e têm como ponto comum a correlação da doença com alterações tanto espectroscópicas como de perfusão cerebral nos doentes. Quanto ao tipo de estudos científicos incluídos, classificam-se como estudos observacionais, existindo um estudo de coorte⁴⁶, cinco estudos de caso-controlo e dezanove estudos transversais.

As revistas científicas das quais se recolheram os artigos publicados foram dispersas, no entanto, destacaram-se três revistas com maior quantidade de artigos recolhidos: *Journal of Affective Disorders* (que contribuiu com oito artigos), *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* (cinco artigos) e a *Neuroimage: Clinical* (dois artigos).

Os dados de cada estudo foram extraídos e resumidos em tabela no anexo 3. As variáveis foram maioritariamente quantitativas - valores de CBF, concentração de metabolitos - mas variáveis qualitativas também foram incluídas - sintomas de doença.

As amostras populacionais foram diferentes entre os estudos analisados, divergindo entre faixas etárias - dos 18 aos 65 anos – e indivíduos selecionados. Contudo, os indivíduos jovens, adultos de meia-idade, com depressão major, sintomáticos e não medicados, prevaleceram sobre adultos mais velhos, adultos medicados e assintomáticos.

5.2. Estudos de Espetroscopia por RM

Dos estudos relativos à ERM (n=20)⁴²⁻⁶¹, a maior parte foi realizada em campo magnético de intensidade 3T (n=13)^{44,46,47,50-57,59,61}, mas outras intensidades de campo foram também incluídas, nomeadamente 1.5T (n=1)⁵⁸, 4T (n=2)^{42,43} e 7T (n=4)^{45,48,49,60}, de várias marcas comerciais.

5.2.1. Parâmetros de Aquisição

Dos estudos analisados, a técnica que se destacou foi a *Pointed-Resolved Spectroscopy* (PRESS) com supressão da água por pulso seletivo *Chemical Shift Selective Saturation* (CHESS). Alguns estudos recorreram à aquisição *single voxel* (n=11) enquanto outros optaram pela multivoxel (n=9). Os tempos de eco escolhidos variaram entre TE curto (6ms) e TE longo (144ms). Os parâmetros técnicos mais relevantes disponibilizados nos estudos encontram-se sumarizados na tabela 5.1.

Tabela 5.2. Parâmetros de Aquisição de ERM.

Artigo	b0	Técnica	Sequência	TR (ms)	TE (ms)	Voxel Size (cm)
Averill L. <i>et al.</i> (2020)	4T	SVS	JPRESS	2500	68	3x1x3
Benson K. <i>et al.</i> (2020)	4T	SVS	MEGA-PRESS	2000	68	3,5x2,5x2
Bradley K. <i>et al.</i> (2018)	3T	SVS	MEGA-PRESS	-	-	1,5x2x3 e 2,5x2,5x3
Colic L. <i>et al.</i> (2019)	7T	SVS	-	3000		2x1,5x1
Cooper J. <i>et al.</i> (2021)	3T	SVS	JPRESS	20	30-350	2x2x2x
Draganov M. <i>et al.</i> (2020)	3T	SVS	PRESS			2x2x2x2
Godlewska <i>et al.</i> (2018)	7T	SVS	semi-LASER	5000	32	2x2x2 e 1x1,6x2
He J. <i>et al.</i> (2022) ⁵²	3T	CSI	-	1700	40	1x1x1,5
He J. <i>et al.</i> (2022) ⁵³	3T	CSI	-	-		
Kahl K. <i>et al.</i> (2020)	3T	CSI	EPSI	1550	17,6	2,8X2,8X1,8
Liu X <i>et al.</i> (2020)	3T	CSI	PRESS + CHESS	3500	144	0,75x075x1
Lv S. <i>et al.</i> (2022)	3T	CSI	PRESS + CHESS	1000	144	-
Miao H <i>et al.</i> (2021)	3T	CSI	PRESS + CHESS	1000	144	-
Ritter C. <i>et al.</i> (2022)	3T	SVS	MEGA-PRESS	2000	69	2,5x4x3
Sendur I <i>et al.</i> (2020)	1,5T	SVS	PRESS + CHESS	5200	144	-
Shan Y. <i>et al.</i> (2018)	3T	CSI	PRESS	1000	144	-
Song X <i>et al.</i> (2021)	7T	SVS	STREAM	7100	6	2x2x2
Song Y <i>et al.</i> (2024)	7T	SVS	sLASER	5000	32	3x1,5x1,5
Zhang Y. <i>et al.</i> (2022)	3T	CSI	PRESS+CHESS	1000	144	0,75x0,75x1
Zhao H. <i>et al.</i> (2022)	3T	CSI	PRESS+CHESS	2000	32	0,75x0,75x1

5.2.2. Principais Resultados

5.2.2.1. Glutamina e Glutamato

Em condições normais, sabe-se que o glutamato é o principal neurotransmissor excitatório e que se liga a recetores das membranas pós-sinápticas ou pode ser convertido em glutamina que retorna às células pré-sinápticas³. Vários estudos^{3,48,58,66} consideram a sua relação com a DM, apoiando a hipótese de disfunção dos neurotransmissores: observa-se que existe diminuição da concentração de Glu em doentes com DM tanto no córtex cingulado anterior⁶⁷, no córtex pré-frontal ventro-medial⁴⁷ e no córtex occipital⁶⁰. Esta diminuição de Glu nas sinapses pode sugerir uma inibição da comunicação neuronal química entre as células pré-sinápticas e pós-sinápticas e ser responsável por sintomatologia como a lentificação psicomotora e a dificuldade para realizar atividades cognitivamente exigentes como o pensamento, concentração ou tomada de decisões. Sabe-se ainda que processos inflamatórios podem levar à diminuição de células da glia, podendo apoiar a hipótese de que a DM pode ter uma etiologia inflamatória¹⁰.

A Gln, envolvida no processo de ação do glutamato³ também foi encontrada aumentada no córtex occipital⁴⁸, no córtex cingulado anterior⁴⁸, no putámen⁴⁸, e nos doentes que sofreram algum trauma, abuso ou situação stressante em idade jovem no córtex occipital⁴². Mesmo doentes em remissão mostraram uma diminuição do Glu e um aumento de Gln, quando comparados com os indivíduos saudáveis⁵⁷. Em doentes de primeiro episódio, nunca medicados, a concentração de Gln na região pregenual do córtex Cingulado Anterior e no córtex mid-cingulado anterior foi superior à encontrada no grupo de indivíduos saudáveis, assim como a concentração de Glu⁶¹. Doentes com DM inicial severa, em tratamento e medicados mostram aumento de Gln no lobo frontal direito e lobo temporal bilateral e aumento de Glu no cerebelo, em relação ao grupo controlo (GC)⁵³. Estes resultados parecem corroborar que as disfunções glutamatérgicas podem estar relacionadas com a fisiopatologia da DM, já que o Glu, quando se liga a recetores extra-sinápticos e não estimula um potencial de ação num neurónio-alvo, é convertido em glutamina. Para além disso, estes resultados são coerentes com o princípio de ação dos anti-depressivos, que restabelecem um equilíbrio no ciclo Gln-Glu, e têm vindo a demonstrar eficácia no controlo da sintomatologia³.

Também no estudo de ratios, apesar de limitados pela concentração de ambos os metabolitos, observou-se uma diminuição do ratio Glu/Cr, no córtex cingulado anterior dorsal, de 15% nos doentes de DM em comparação com o GC; quando se comparou o grupo de doentes que tinha o sintoma de insónias com o grupo de doentes sem insónias, não se encontraram alterações⁴³. Outro estudo também no córtex cingulado anterior, mas na região ventral, não se observaram diferenças significativas no ratio Glu/tCr entre os doentes e o GC, mas o ratio Gln/Glu encontrava-se aumentado nos doentes (com correlação moderada à severidade da doença), em relação aos indivíduos saudáveis, não variando com a realização ou não de fármacos antidepressivos⁴⁵. O córtex cingulado anterior, zona envolvida nos processos cognitivo-comportamentais, é uma das zonas que se suspeita estar relacionada com a DM⁶⁸.

Noutro estudo, foram examinadas as alterações de glutamato no córtex pré-frontal medial (mCPF), após um estímulo de stress agudo. O glutamato foi examinado numa amostra de adultos saudáveis com níveis variados de perceção recente de stress, antes e após a exposição ao estímulo (projetado para ser imprevisível e que incluía um componente de ameaça social). Os autores tinham como expectativa que o glutamato aumentasse, após a exposição ao estímulo, para os indivíduos saudáveis de menor stress prévio. Colocaram também como hipótese que o glutamato pudesse diminuir, após o estímulo, para aqueles que já tinham previamente a perceção de maior stress. De seguida examinaram a relação entre um stress agudo induzido e as alterações de glutamato no córtex pré-frontal em indivíduos diagnosticados com DM, calculando que a resposta ao stress nestes indivíduos poderia estar comprometida. Observaram então que, no grupo saudável, os indivíduos a quem tinha sido medido um baixo score numa escala de stress percebido, exibiam um aumento de glutamato no mCPF após o estímulo de stress agudo. O mesmo não aconteceu nos doentes DM, podendo demonstrar uma disrupção do sistema glutamatérgico na adaptação ao stress. Estes resultados estão de acordo com a hipótese da depressão induzida por stress, que defende que o stress crónico tem como consequência o mau funcionamento do eixo HHA ⁴⁶.

Song et al (2021) realizaram um estudo, em campo magnético de 7T, com o objetivo de analisar a relação entre a concentração de GABA no córtex occipital - na área responsável pela perceção visual - com a performance em testes de supressão espacial de movimento, em doentes com DM. A concentração de Glu mostrou ser significativamente mais baixa no grupo MD ($6,89 \pm 0,91$ mmol/kg) que no GC

($8,07 \pm 1,3$ mmol/kg). Observou-se uma correlação positiva entre o GABA e Glutamato no GC, refletindo um equilíbrio excitatório-inibitório, que não se observou no grupo de doentes⁶⁰, o que parece estar de acordo com os princípios defendidos pela teoria dos neurotransmissores excitatórios.

No entanto, outros resultados são por vezes observados, possivelmente explicados pela variabilidade da doença. Em doentes de primeiro episódio, nunca medicados, foi investigada a concentração de Glu e Gln na região pregenual do Cortéx Cingulado Anterior e no cortex mid-cingulado anterior. No total, a concentração destes metabolitos foi superior à encontrada no grupo de indivíduos saudáveis⁶¹. Noutro estudo semelhante, mas no córtex pré-frontal ventro-medial, também indivíduos de primeiro episódio demonstraram ter níveis de glutamato inferiores ao GC⁴⁷. Num estudo de espectroscopia multivoxel *whole brain*, estudaram-se 32 doentes com DM inicial severa, em tratamento, a fazer terapia comportamental, dos quais 22 medicados com fármacos antidepressivos e comparou-se com um grupo controlo sem doença. Observou-se que no grupo DM existia aumento de Gln no lobo frontal direito e lobo temporal bilateral e aumento de Glu no cerebelo, em relação ao GC⁵³. Noutro estudo no córtex cingulado anterior, córtex occipital e putámen, reuniram-se doentes com evidência de inflamação (medida por PCR) e doentes sem evidência de inflamação. O objetivo foi investigar se o grupo de doentes com PCR normal tinha diminuição de Glu no córtex cingulado anterior e o grupo de doentes com evidência de inflamação teria níveis de Glu e Gln aumentados no putámen. Após a espectroscopia não se observaram diferenças significativas de Glu nos doentes com DM em nenhuma das regiões estudada. Não foi encontrada relação entre PCR e o ratio Glu/Gln. No putámen, observou-se um aumento de 12% na Gln no grupo DM em comparação ao GC. Concluiu-se ainda que em fumadores, tanto no córtex cingulado anterior, como no córtex occipital, o Glu é mais elevado. No córtex cingulado anterior está diminuído nos doentes fumadores em relação aos fumadores sem doença e no córtex occipital não depende do diagnóstico⁴⁸.

Na região dorso lateral do córtex pré-frontal bilateral, foi investigada a ação da terapia farmacológica com antidepressivos, realizando uma espectroscopia - em campo magnético de 1.5T - pré-tratamento e 8 semanas após o início dos fármacos. Na primeira espectroscopia o nível de Glx no dICPF esquerdo estava significativamente diminuído em comparação com o GC. Após as oito semanas de terapia farmacológica, o Glx aumentou e não se observou diferença estatisticamente significativa entre o grupo DM e o GC. A performance nos testes de avaliação de sintomas também aumentou

após o tratamento, demonstrando uma correlação entre a melhoria clínica, o tratamento e o aumento da concentração de Glx. No entanto este estudo está limitado ao facto de ter sido feito num campo magnético de 1.5T onde Glu e Gln não podem ser analisadas em separado⁵⁸.

5.2.2.2. GABA

Quanto ao GABA, o principal neurotransmissor inibitório, secretado pelos neurónios GABAérgicos, que convertem glutamato em GABA, tem também sido relacionado com a DM^{43,45,47,57,60}. Os níveis de glutamato diminuídos podem ter relação com os níveis mais baixos de GABA³, concordando com a teoria dos neurotransmissores excitatórios: menos glutamato presente nas sinapses leva a menor conversão em GABA pelos neurónios que GABAérgicos. Menor concentração de neurotransmissores inibitórios podem justificar sintomas típicos de DM como a insónia, ansiedade e alterações de humor.

No estudo de Song et al (2021) observou-se que a concentração de GABA no córtex occipital, na área responsável pela perceção visual, foi significativamente mais baixa no grupo DM ($1,76 \pm 0,37 \text{ mmol/kg}$) em relação ao GC ($2,02 \pm 0,29 \text{ mmol/kg}$), sendo que o grupo DM mostrou ter uma perceção visual significativamente baixa em relação ao GC⁶⁰.

Num estudo com doentes em fase aguda de doença e em remissão, no córtex pré-frontal dorso-lateral esquerdo de Ritter et al (2022), em comparação ao GC, o grupo em remissão e o grupo de doentes apresentou concentrações de GABA inferiores (média de $2,7 \text{ mmol/L}$, $2,49 \text{ mmol/L}$ e $2,54 \text{ mmol/L}$ respetivamente), sendo estas diferenças mais pronunciadas nas mulheres⁵⁷.

Doentes DM com GABA aumentado, que diminui após tratamento, também já foram observados num estudo no córtex pré-frontal ventro-medial, onde se comparou o GABA em doentes de primeiro episódio, nunca medicados, com GC e repetiu-se a espectroscopia 12 meses após o início da medicação. Indivíduos ainda não medicados, demonstraram ter níveis de GABA superiores ao GC. No follow-up a 12 meses (78% dos doentes estavam já em remissão) e não se observaram diferenças entre o GC e os

doentes medicados, exceto no mio-inositol que se encontrava significativamente aumentado⁴⁷. No corpo estriado esquerdo e córtex cingulado anterior, regiões relacionadas com o sistema de recompensa, um estudo procurou alterações no GABA em jovens entre os 12 e os 21 anos não medicados. Observou-se que o GABA se encontrava aumentado no corpo estriado em ambos os grupos, em relação ao CCA, apresentando maior com maior diferença no grupo DM⁴⁴. Estes resultados podem ser explicados pela variabilidade de sintomas da doença: doentes com sintomas de lentificação psicomotora podem apresentar níveis altos de GABA, inibindo os potenciais de ação nas sinapses.

Quanto aos ratios, na região ventral do córtex cingulado anterior não se encontrou diferença significativa entre doentes DM (medicados e não medicados) e o grupo de controlo saudável no ratio GABA/tCr⁴⁵. Também não se encontraram diferenças no ratio GABA/Cr⁴³ e GABA/tCr⁴⁵ no córtex cingulado anterior dorsal, entre doentes e indivíduos saudáveis.

5.2.2.3. N-Acetil Aspartato, Colina, Creatina e Mio-inositol

Num estudo com o objetivo de investigar a relação da Memória de Trabalho em doentes DM e de transtorno obsessivo compulsivo com o NAA, Cho e Cr, no córtex pré-frontal e núcleo lentiforme, o grupo DM teve um score mais baixo nos testes de memória de trabalho que o grupo de Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) e o GC, demonstrando correlação positiva com os níveis mais baixos do ratio NAA/Cr, no córtex pré-frontal bilateral⁵². Noutro teste também de memória de trabalho, procurou-se correlacionar o NAA, Cho, Cr e ml em doentes DM com o seu desempenho em testes neurofisiológicos de memória de trabalho. Observou-se que os scores nos testes neurofisiológicos foram inferiores no grupo DM do que no GC. O Ratio Naa/Cr no córtex pré-frontal bilateral nos doentes mostrou ser significativamente mais baixo que no GC. O mesmo ratio no córtex préfrontal direito mostrou correlação positiva com os scores dos testes fisiológicos. O ratio NAA/Cr no núcleo lentiforme e Cho/Cr, ml/Cr no córtex pré-frontal bilateral e núcleo lentiforme não mostraram diferenças significativas entre grupos⁵⁹. O estudo por ratios tem a desvantagem de não fornecer informação dos metabolitos individualmente, tornando mais difícil a sua interpretação a nível bioquímico. Esta limitação tende a desaparecer com o maior uso de RM de alto campo magnético.

No córtex pré-frontal ventro-medial, comparou-se os NAAG, Cho, Cr e ml em doentes de primeiro episódio com um GC e repetiu-se a espectroscopia 12 meses após o início

da medicação. Na primeira avaliação não se encontraram diferenças significativas nos níveis de NAAG, ml e Cr entre os doentes e os indivíduos saudáveis. No follow-up a 12 meses (78% dos doentes estavam já em remissão) não existiram alterações significativas exceto no ml que se encontrava significativamente aumentado⁴⁷.

Em doentes de primeiro episódio, no córtex mid-cingulado anterior, em relação ao GC, o grupo de doentes demonstrou níveis elevados de mio-inositol. O NAA mostrou-se mais baixo na região pregenual do córtex Cingulado Anterior, em relação ao córtex mid-cingulado anterior, tanto no grupo com DM como no grupo saudável⁶¹.

No estudo *whole brain*, os indivíduos com DM inicial severa, em terapia comportamental e farmacológica, o NAA, a tCho e a tCr encontravam-se diminuídas no lobo frontal e parietal direitos do grupo de DM, em comparação com o GC⁵³.

No córtex pré-frontal bilateral e núcleo lentiforme, Xuanjun et al (2019) realizaram um estudo com o objetivo de investigar a relação entre níveis de zinco e de cobre com os neurometabolitos NAA, Cho e Cr. Avaliaram 39 doentes MD não medicados e 32 indivíduos saudáveis por espectroscopia e recolheram amostras de sangue. Observaram que o Ratio NAA/Cr no córtex pré-frontal do grupo DM é mais baixo que o GC, e uma correlação negativa nos doentes entre os níveis de cobre e o ratio NAA/Cr no córtex pré-frontal direito e núcleo lentiforme direito. Identificou-se também correlação negativa entre ratio cobre/zinco e ratio NAA/Cr no NL direito⁵⁴.

Outro estudo investigou se 37 adolescentes entre os 12 e os 21 anos, diagnosticados com DM, mostravam alterações no processamento das emoções (através de testes com imagens faciais de pessoas a representar várias emoções) e como se relacionam com os níveis bioquímicos no circuito fronto-estriado-tálamo-cerebelar. Observaram que, comparando com o GC, os adolescentes com DM apresentam baixa acurácia e precisão na identificação de felicidade, alta acurácia no desgosto e alta perceção da tristeza e medo nos testes de identificação de emoções faciais. O grupo de DM mostrou níveis significativamente baixos do ratio NAA/Cr no córtex pré-frontal esquerdo, elevado no tálamo direito e o ratio Cho/Cr elevado no putámen direito, quando comparado com o GC. No grupo DM observou-se uma correlação negativa no ratio NAA/Cr no tálamo direito com os tempos de reação a emoções felizes e uma correlação positiva com a tristeza, medo e raiva. O ratio Cho/Cr no putámen direito esteve positivamente correlacionado com o tempo de reação ao medo⁵⁵.

Haofei et al (2022), colocaram como hipótese que o trauma da infância estivesse relacionado com a DM. Para isso, observaram se indivíduos com DM que sofreram trauma na infância tinham alterações no NAA/Cr e Cho/Cr diferentes dos doentes DM sem trauma. Incluíram na amostra 37 doentes de DM que sofreram trauma na infância, 35 doentes de DM sem traumas na infância e um GC de 30 adultos saudáveis sem trauma na infância. Observaram que, em relação ao GC, o grupo DM mostrava níveis significativamente baixos de NAA/Cr e elevados de Cho/Cr no córtex cingulado anterior bilateral e putámen; elevado ratio NAA/Cr e diminuído Cho/Cr no cerebelo. O grupo com trauma mostrou reduzido ratio Cho/Cr no CCA esquerdo quando comparado com os doentes sem trauma⁵⁶. Estes resultados parecem estar de acordo com a teoria da depressão induzida pelo stress, tendo, no entanto, de ser considerado que dependem do fator stressante, da sua duração e da sua perceção pelo individuo.

Um estudo em 86 jovens com doença, entre os 12 e os 25 anos, abordou a questão das lesões auto infligidas sem intenção suicida (LCAI). Da amostra, 40 tiveram pelo menos um episódio de LCAI nos últimos 6 meses e os restantes 46 sem história de lesão. O GC foi constituído por 28 jovens saudáveis. Realizou-se espectroscopia multivoxel no córtex pré-frontal bilateral, córtex cingulado anterior, núcleo lentiforme e tálamo. O grupo MD com LCAI mostrou ratios significativamente altos de NAA/Cr no tálamo direito em relação ao grupo sem LCAI e ao GC. Já no NL esquerdo, o grupo MD com LCAI mostrou ratios significativamente baixos de NAA/Cr, em relação ao GC.

O grupo MD sem história de LCAI mostrou ratios significativamente baixos de NAA/Cr no CPF esquerdo, em relação ao GC, mas altos ratios de Cho/Cr no tálamo direito, em relação ao grupo MD com LCAI e ao GC. Não se observaram diferenças significativas nos ratios NAA/Cr e Cho/Cr no NL direito entre os grupos MD e o GC⁵⁰.

Um outro estudo multivoxel dirigido ao córtex pré-frontal bilateral e ao cerebelo pretendia estudar os ratios NAA/Cr e Cho/Cr em adultos de meia-idade com diagnóstico de primeiro episódio de DM e correlacionar com resultados da hormona estimulante da tiroide (TSH) e testes neurofisiológicos. Numa amostra de 30 doentes entre os 45 e os 59 anos, de primeiro episódio de DM não medicados, e num grupo de controlo de 30 indivíduos saudáveis, o grupo de doentes mostrou scores significativamente baixos nos testes de rapidez de processamento, memória de trabalho, aprendizagem verbal, raciocínio de resolução de problemas, aprendizagem visual e cognição composta em relação ao GC, com ratios significativamente baixos de NAA/Cr no córtex pré-frontal direito e níveis de TSH⁵¹.

5.2.2.4. Taurina

Num campo magnético de 7T, um outro estudo teve na amostra 41 mulheres não medicadas com idade entre os 18 e os 29 anos, diagnosticadas com DM. O GC foi constituído por 43 mulheres saudáveis. O estudo teve como objetivo estudar a concentração de taurina. A concentração de taurina no hipocampo mostrou-se 19% inferior no grupo de DM (média de 0,91mM) em comparação ao GC (1,13mM). Não se encontrou diferenças estatisticamente significativas na concentração de taurina no córtex cingulado anterior e córtex occipital entre os dois grupos estudado⁴⁹.

5.3. Estudos de *Arterial Spin Labeling*

Os estudos de perfusão analisados concentraram-se, maioritariamente, em associar alterações já conhecidas da patologia com a possibilidade de alterações do cerebral blood flow apresentado pelos doentes. Todos foram realizados em equipamentos de intensidade de campo magnético 3T, recorrendo às técnicas de marcação pulsada, a *Pulsed Arterial Spin Labeling* (PASL)^{62,63,65} e ao método híbrido *Pseudo Continuous Arterial Spin Labeling* (PCASL)^{20,64}.

5.3.1. Parâmetros de Aquisição

Os parâmetros de aquisição variam entre estudos, mesmo em sequências semelhantes. Por outro lado, nem todos os parâmetros de aquisição são identificados.

Os estudos foram realizados em equipamentos das marcas comerciais Siemens Healthcare (n=3)^{62,63,65} e General Electric (n=2)^{20,64} com recurso a bobines de 8^{62,64,69} e 12⁶³ canais. A maioria dos estudos^{20,62,63,65} começou com uma sequência para localização anatómica, maioritariamente uma sequência 3D ponderada em T1 com pulso de preparação de Magnetização Transversal por Gradiente Eco (MPRAGE).

As sequências PASL têm como ponto comum os tempos de eco curtos (12-13ms), tempos de repetição longos (3249-4000ms), espessura de corte de 3 a 5mm e espaçamento igual ou inferior a 1mm. O *flip angle* de 90° foi reproduzido em todos os estudos e os tempos de inversão foram semelhantes em todos os estudos: 600-700ms (T1) e 1800ms (T2). O tempo de *readout* só foi disponibilizado por um artigo⁶⁵ das

sequências PASL e foi de 2.6282s. O número de cortes no plano axial foi variável - entre 17 e 31 - tal como os FOV utilizados. A matriz escolhida variou entre 64x64 e 256x256. Apenas um artigo faz referência ao número de pares *control-label* (45)⁶⁵.

Nas sequências PCASL foram adquiridos cortes axiais com 3mm²⁰ e 4mm⁶⁴ de espessura, num TR de 5070ms²⁰ e 4200ms⁶⁴, um TE de 11.5ms²⁰ e 25ms⁶⁴, um *post-label delay* de 2025ms²⁰ e 1500ms⁶⁴. O FOV foi igual para ambas (24cm) e um *voxel* de 1.88x1.88x3mm³²⁰ e 1.9x1.947x4mm³⁶⁴.

Em todos os estudos^{20,62-65} foi realizado o pós-processamento da aquisição de perfusão. Apesar dos diferentes softwares utilizados, os estudos referem ter realizado métodos de pré e pós processamento como a correção de movimento, aplicação de filtro temporal, aplicação de *kernel* gaussiano isotrópico *spatial smoothing* (*full width half maximum* = 6mm), segmentação de matéria branca, matéria cinzenta e LCR, remoção de osso, normalização, obtenção do mapa do volume de matéria cinzenta e quantificação de CBF.

5.3.2. Principais Resultados

De acordo com Weissman et al., familiares de primeiro grau de doentes com DM têm uma probabilidade de duas a quatro vezes superior de desenvolver a doença, comparados com indivíduos sem história familiar direta da doença⁷⁰. Sabe-se ainda que a amígdala tem um papel importante na perceção, regulação e memória de informações relacionadas com as emoções⁷¹. Num dos artigos analisados, Zhang *et al.* realizou um *follow-up* de 33 meses a 200 jovens adultos saudáveis com história familiar direta de diagnóstico de DM. Estes jovens realizaram um exame de ASL no início do estudo, saudáveis e sem sintomas de nenhuma patologia psiquiátrica. Num segundo momento, verificaram que 32 deles tinham desenvolvido a doença e repetiram o ASL, com o objetivo de perceber as alterações na amígdala direita⁶². Observou-se que jovens inicialmente saudáveis com história familiar de DM, que exibiam aumento inicial de CBF na amígdala, foram os mais suscetíveis de desenvolver doença, não existindo correlação significativa com os scores da *Hamilton Depression Rating Scale* calculados⁶². Sendo que foi já observado aumento de volume da amígdala em doentes com DM, o aumento de CBF poderá ser uma consequência desta alteração estrutural⁷².

Outros dois estudos correlacionaram os volumes cerebrais com o CBF, tendo um associado as alterações em lípidos sanguíneos e marcadores inflamatórios²⁰ e outro fatores de risco cardiovascular⁶⁵. Kang *et al.* observou diferenças de CBF entre doentes e controlos saudáveis, nas seguintes regiões: giro temporal inferior bilateral, giro frontal superior dorsolateral bilateral e no giro precentral esquerdo. Foram ainda quantificados os volumes de matéria cinzenta (GMV), tendo o CBF demonstrado potencial para ser um biomarcador mais sensível que o GMV. Ao examinar os lípidos e marcadores de imunidade, provenientes de amostras de sangue, e o CBF, observaram-se correlações positivas entre alterações de CBF e biomarcadores: Os triglicéridos e CBF alterado no giro temporal medial direito; Imunoglobulina g e alteração de CBF no giro frontal superior dorsolateral esquerdo; Triglicéridos, linfócitos e alteração de CBF no giro pré-central esquerdo; Linfócitos, CD3, CD4 (celular imune index) e alteração de CBF no giro frontal medial; CD4, imunoglobulina g e alteração de CBF no giro temporal inferior esquerdo; fator de necrose tumoral α , colesterol total e CBF no giro temporal inferior direito³. Este estudo parece dar relevância à hipótese de que de que desregulações metabólicas e imunitárias podem ter uma ligação à fisiopatologia da DM³. Desmidt *et al.*, investigou, em mulheres, a associação entre potenciais determinantes de alterações de volume cerebral - nomeadamente o uso de antidepressivos, o CBF, os fatores de risco cardiovascular e a dimensão dos sintomas (anedonia, ansiedade e atraso psicomotor) – e o volume total cerebral, numa amostra de doentes em episódio agudo e doentes em remissão, comparada com um grupo de controlo saudável. O CBF apenas foi medido na região subcortical direita e não foi encontrada alteração significativa de CBF entre os três grupos estudados nem nos doentes medicados com antidepressivos, doentes não medicados e indivíduos saudáveis. Também não se observaram correlações significativas entre o volume cerebral e o CBF; o volume cerebral e a anedonia, ansiedade e atraso psicomotor; e em nenhum grupo foi encontrada correlação significativa entre o tempo de remissão da doença, o volume cerebral e o CBF⁶⁵. Sabe-se que a variabilidade da sintomatologia e severidade da doença podem estar relacionadas com etiologias diferentes na DM, já que esta se caracteriza por um conjunto vasto de sintomas dispares entre si¹⁶. Também não se pode excluir alterações estruturais sequelares à doença em doentes em remissão¹⁷.

No estudo de Yin *et al.*, doentes com atraso psicomotor - um dos sintomas da DM caracterizado por lentificação mental e motora dos processos que envolvem a marcha, movimentos faciais, gestos, fala e comportamento motor fino - mostraram ter o CBF significativamente diminuído no córtex motor primário direito, em comparação com os

doentes sem atraso psicomotor e com os indivíduos saudáveis. Após oito semanas de tratamento farmacológico observou-se um aumento significativo do CBF no grupo com atraso psicomotor em comparação com o grupo de doentes sem atraso, sugerindo que o CBF poderá ser um potencial biomarcador de DM nos doentes com atraso psicomotor⁶³.

O estudo de Ritter *et al.*, procurou correlacionar o CBF de doentes à gravidade da doença, medida por escalas de rating psicológico como a Hamilton Depression Scale, ao seu género e ainda às concentrações de sulfato dehidroepiandrosterona (DHEAS) - uma hormona esteróide secretada pelas glândulas supra-renais e com um conhecido papel na regulação do sistema imunitário - nas amostras de sangue venoso. Neste estudo observou-se uma diferença entre CBF nos homens (47,8ml/min/100ml) e mulheres (58,8ml/min/100ml), sendo que o CBF mostrou uma correlação positiva com os níveis de DHEAS em todos os participantes e com a severidade da DM, mas não com o sintoma de ansiedade. Nas mulheres o CBF mostrou correlação negativa com os sintomas depressivos enquanto no homem é o oposto. Apesar da amostra pequena deste estudo, e de não ser possível generalizar os seus resultados, não se poderá excluir a hipótese de que o CBF esteja relacionado com a DM na mulher e não tenha a mesma importância na etiologia da doença no homem⁶⁴.

5.4. Limitações dos Estudos

Quanto à amostra ela é heterogénea quer em dimensão, em faixa etária e em níveis de escolaridade, sendo que um dos estudos⁶⁵ foi dirigido apenas a mulheres. Alguns estudos foram realizados em doentes medicados com diferentes fármacos, dosagens, princípio ativo e mecanismo de ação, podendo causar viés nos resultados. Os estudos referentes ao trauma na infância são influenciados pela percepção em adulto dos episódios traumáticos, que pode ser afetada pela maior ou menor distância temporal ao evento traumático. Para além disso, a sintomatologia e severidade da doença foi variável. A DM caracteriza-se por um conjunto vasto de sintomas dispares entre si, sendo que alguns deles ficam por vezes por avaliar já que o próprio doente não os reconhece, dificultando o diagnóstico.

Quanto aos protocolos de aquisição eles foram diferentes, com parâmetros técnicos variáveis. Alguns estudos não disponibilizam protocolos completos, faltando informações importantes, que podem alterar resultados, como o tempo de eco

escolhido, que interfere na aparência do espectro. Na aquisição do ASL foram também usadas sequências diferentes: A técnica PASL, apesar de ter maior eficiência na marcação dos spins tem menor SNR que a técnica PCASL. São ambas sensíveis a artefactos de movimento que podem influenciar os resultados.

Tanto a ERM como o ASL são métodos direcionados a uma determinada região de interesse, não se podendo generalizar resultados. A espectroscopia *single voxel*, usada na maioria dos estudos, permite uma aquisição com maior homogeneidade de campo e menor contaminação do espectro com estruturas como o LCR mas os seus resultados estão limitados ao seu VOI e não podem ser difundidos para outras regiões anatómicas. Para além disso, sendo a ERM uma técnica sensível ao movimento e à homogeneidade de campo, está sujeita a efeitos de volume parcial no *voxel*, dependendo da zona a estudar. Esta limitação da técnica levou à exclusão de espectros em alguns estudos por SNR insuficiente. Mais, o espectro obtido difere com a intensidade de campo magnético externo B₀. Intensidades de campo superiores causam maior desvio químico e permitem diferenciar mais metabolitos. Nos artigos analisados existiu variabilidade de campos magnéticos: um dos estudos foi realizado num equipamento de intensidade 1.5T e outros estudos em 7T. Outra das limitações da técnica é que a marcação da espectroscopia com a colocação do *voxel* (ou grelha, na técnica *multivoxel*) é feita manualmente, sendo que em alguns estudos não é realizado sempre pela mesma pessoa, podendo levar a variabilidade nos resultados.

Alguns resultados dos estudos de ERM dependem de ratios e podem estar condicionados às concentrações de metabolitos como a creatina. Já nos estudos de ASL, um dos estudos não correlacionou os valores de CBF com um grupo controlo sem doença.

Em estudos com follow-up longos, em que os doentes foram medicados, os resultados podem sofrer viés pela taxa de remissão de doença.

6. Conclusão

Os sintomas dos transtornos depressivos afetam várias esferas do funcionamento humano: emocional (humor deprimido, desânimo, sentimentos de desamparo e desesperança), cognitiva (opiniões negativas sobre si mesmo, o mundo ao seu redor e o futuro e disfunções cognitivas), comportamental/motivacional (falta de motivações, afastamento de atividades sociais, perda de interesse) e física/somática (alterações no ciclo circadiano, falta de apetite, cansaço físico). Humor e disfunções neurocognitivas podem ser manifestações compartilhadas por mecanismos estruturais, bioquímicos e imunitários.

Estudos recentes mostram que a depressão está intimamente associada a alterações no funcionamento cognitivo, incluindo a memória, atenção, fluência verbal e outros aspetos de processamento cognitivo superior. Quando os episódios depressivos são recorrentes e com longa duração prolongada, os défices cognitivos podem tornar-se prolongados, mesmo quando o humor melhora. Estas alterações têm vindo a associar a depressão a condições neurodegenerativas.

Quanto à etiologia da doença, ela não é ainda plenamente conhecida. Considera-se, atualmente, que existem múltiplos fatores associados à suscetibilidade genética do indivíduo, ao stress e a processos patológicos. Sabe-se que tem alta prevalência em indivíduos com doenças auto-imunes e síndromes metabólicas e começam a investigar-se alterações inflamatórias e disfunções metabólicas associadas à incidência da DM.

No início deste trabalho foram apresentadas as hipóteses mais consensuais que tentam dar resposta à fisiopatologia da doença: a hipótese da monoamina, a hipótese da depressão induzida por stress, a hipótese das citocinas, a hipótese da neuroinflamação e neuroplasticidade, a hipótese da depressão mediada pelo GABA/glutamato e a hipótese da depressão circadiana.

Relembrando a pergunta de partida: Qual o contributo das técnicas de perfusão por ASL e o estudo de metabolitos por espectroscopia para o diagnóstico da Depressão Major, uma variedade de artigos foi recolhida e apresentada, no sentido de contribuir para completar o complexo puzzle que a DM parece ser.

De forma a explorar as disfunções metabólicas, processos inflamatórios e de mecanismos bioenergéticos, vários estudos têm vindo a procurar na perfusão cerebral

algumas respostas. Neste trabalho, abordou-se a perfusão por um método não invasivo que disponibiliza um parâmetro quantificável, o CBF.

Da análise dos artigos incluídos, o CBF mostrou alterações na maioria dos estudos, mas diferindo entre si. Doentes com atraso psicomotor mostraram ter o CBF significativamente diminuído no córtex motor primário direito, restabelecido após tratamento farmacológico. Outro estudo mostrou uma correlação positiva com a severidade da DM. Noutro, observou diferenças de CBF entre doentes e controlos saudáveis. Quanto a lípidos e marcadores de imunidade, observaram-se correlações positivas entre alterações de CBF e biomarcadores. Já os jovens adultos saudáveis com história familiar de DM, que exibem aumento de CBF na amígdala, parecem ser mais suscetíveis de desenvolver doença do que os restantes.

Estes resultados permitem concluir que a DM poderá estar relacionada com alterações de perfusão cerebral mensuráveis por RM não invasiva. No entanto, com base na evidência atual, não se poderá estabelecer uma relação entre valores de CBF e a presença de diagnóstico de DM. Este facto poderá estar relacionado com a sintomatologia abrangente da doença e, conseqüentemente, com as regiões cerebrais afectadas em cada caso. Isto é, um doente com lentificação psicomotora poderá ter valores de CBF diferentes de um doente que apresente agitação psicomotora, humor deprimido ou ideação suicida. Esta variabilidade da doença, juntamente com o facto da sua fisiopatologia não ser ainda completamente conhecida, poderá justificar a dificuldade em estabelecer correlações mensuráveis entre o CBF e a DM. No entanto, no futuro, quando existir mais conhecimento sobre a patologia, é provável que a perfusão por ASL seja um método fácil, indolor e rápido de diagnóstico da doença, contribuindo para uma terapêutica mais eficaz e com maior taxa de recuperação a curto prazo.

Para explorar as hipóteses da fisiopatologia da doença, como a hipótese da depressão mediada pelo GABA-glutamato, abordou-se neste trabalho a espectroscopia por ressonância magnética como meio de estudo dos neurometabolitos, onde a GABA, o Glutamato e a Glutamina parecem ter um papel ativo.

Quanto ao Glu, vários estudos encontraram diminuição da sua concentração em doentes com DM. A Gln também foi encontrada aumentada nos doentes que sofreram algum trauma, abuso ou situação stressante em idade jovem. Mesmo doentes em remissão mostraram uma diminuição do Glu e um aumento de Gln, quando comparados com os indivíduos saudáveis. Em doentes de primeiro episódio, nunca medicados, a

concentração de Gln no córtex cingulado anterior e no córtex mid-cingulado anterior foi superior à encontrada no grupo de indivíduos saudáveis, assim como a concentração de Glu. Doentes com DM inicial severa, em tratamento e medicados mostram aumento de Gln no lobo frontal direito e lobo temporal bilateral e aumento de Glu no cerebelo, em relação ao grupo de controlo. Quanto ao GABA, há estudos que encontram uma diminuição dos níveis deste neurotransmissor em doentes DM, enquanto outros relatam valores aumentados.

Observando estes resultados, podemos compreender que estudo por ERM na DM, apresenta ainda vários desafios: o facto de ser medida num voxel ou conjunto de voxels, numa região específica da anatomia cerebral, obriga a que os sintomas de um doente DM sejam, em primeiro lugar, corretamente diagnosticados, e, depois, corretamente associados a uma região específica da anatomia - sendo que este mapeamento cerebral não é ainda plenamente conhecido; algumas regiões são de difícil estudo por ERM, devido ao movimento e inhomogeneidade; a etiologia da DM, a sua bioquímica e o papel dos neurotransmissores, não são completamente compreendidos atualmente. A ERM no futuro poderá beneficiar do melhor conhecimento da doença, sendo necessário mais estudos que permitam compreender a concentração dos metabolitos diretamente relacionados com a DM. A evolução dos equipamentos de RM e dos campos magnéticos podem também vir a contribuir significativamente para o papel da ERM no diagnóstico da DM, uma vez que campos magnéticos de maior intensidade aumentam o desvio químico dos metabolitos, permitindo a sua maior diferenciação.

Por fim, admitem-se limitações inerentes ao processo de realização desta revisão sistemática que devem ser consideradas. A revisão incidiu numa amostra pequena e heterogénea de estudos, alguns com doentes medicados (cujos fármacos diferem em princípio activo, dosagem e tempo de terapêutica) e sintomatologias variadas. Também não foi excluído nenhum estudo com base na localização anatómica abordada, o que pode ter uma influência direta nos metabolitos estudados. Para além disso, os protocolos de aquisição diferiram entre estudos, com parâmetros técnicos variáveis. Mais, tratando-se de uma dissertação de mestrado, a pesquisa e seleção dos artigos foi realizada por apenas um investigador, não se podendo excluir um inerente viés de investigação.

7. Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. Mental disorders [Internet]. 2022 [cited 2024 Mar 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
2. National Institute of Mental Health. Major Depression [Internet]. Mental Health Information. 2023 [cited 2024 Mar 20]. Available from: <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depression>
3. Filatova E V., Shadrina MI, Slominsky PA. Major depression: One brain, one disease, one set of intertwined processes. *Cells* 2021; 10(6),1283; <https://doi.org/10.3390/cells10061283>
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR. 2022.
5. Tamman AJF, Abdallah CG. Ultrahigh-Field Magnetic Resonance Spectroscopy Findings Do Not Support Previous Brain Metabolite Findings in Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry* 2024; 95(5):385–6. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.12.022>.
6. Bains N, Abdijadid S. Major Depressive Disorder. [Updated 2023 Apr 10] StatPearls Publishing 2025; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559078/>
7. Modinos G, Şimşek F, Azis M, Bossong M, Bonoldi I, Samson C, et al. Prefrontal GABA levels, hippocampal resting perfusion and the risk of psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2018; 43, 2652–2659; <https://doi.org/10.1038/s41386-017-0004-6>
8. Abdallah CG, Jackowski A, Sato JR, Mao X, Kang G, Cheema R, et al. Prefrontal cortical GABA abnormalities are associated with reduced hippocampal volume in major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2015; 25(8):1082–90. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.025>
9. Kantrowitz JT, Dong Z, Milak MS, Rashid R, Kegeles LS, Javitt DC, et al. Ventromedial prefrontal cortex/anterior cingulate cortex Glx, glutamate, and GABA levels in medication-free major depressive disorder. *Translational Psychiatry* 2021; 11:419; <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01541-1>

10. Järnum H, Eskildsen SF, Steffensen EG, Lundbye-Christensen S, Simonsen CW, Thomsen IS, et al. Longitudinal MRI study of cortical thickness, perfusion, and metabolite levels in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand*.2011; 124:435–46; <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01766.x>
11. Sozeri-Varma G, Kalkan-Oguzhanoglu N, Efe M, Kiroglu Y, Duman T. Neurochemical metabolites in prefrontal cortex in patients with mild/moderate levels in first-episode depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013; 9:1053–9; <http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S42627>
12. Shirayama Y, Takahashi M, Osone F, Hara A, Okubo T. Myo-inositol, Glutamate, and Glutamine in the Prefrontal Cortex, Hippocampus, and Amygdala in Major Depression. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2017; 2(2):196–204; <https://doi.org/10.1016/J.BPSC.2016.11.006>
13. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The Vascular Depression Hypothesis: Mechanisms Linking Vascular Disease with Depression. *Mol Psychiatry* 2013; 18(9): 963–974. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.20>.
14. Vasic N, Wolf ND, Grön G, Sobic-Vasic Z, Connemann BJ, Sambataro F, et al. Baseline brain perfusion and brain structure in patients with major depression: a multimodal magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neuroscience* 2015; 40(6):412–21; <https://doi.org/10.1503/JPN.140246>
15. Kraus C, Kadriu B, Lanzenberger R, Zarate CA, Kasper S. Prognosis and Improved Outcomes in Major Depression: A Review. *Focus (Madison)* 2020; 18(2):220–35; <https://doi.org/10.1176/appi.focus.18205>
16. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. [Internet]. 5th ed. 2013. Available from: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
17. Gałecki P, Talarowska M, Anderson G, Berk M, Maes M. Mechanisms underlying neurocognitive dysfunctions in recurrent major depression. *Medical Science Monitor* 2015; 21:1535–47; <http://doi.org/10.12659/MSM.893176>
18. Groves SJ, Douglas KM, Porter RJ. A systematic review of cognitive predictors of treatment outcome in major depression. *Frontiers in Psychiatry* 2018; 9:382; <http://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00382>

19. McIntosh AM, Sullivan PF, Lewis CM. Uncovering the Genetic Architecture of Major Depression, *Neuron*. Cell Press 2019; 102: 91–103; <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.022>
20. Kang L, Wang W, Nie Z, Gong Q, Yao L, Xiang D, et al. Dysregulated cerebral blood flow, rather than gray matter Volume, exhibits stronger correlations with blood inflammatory and lipid markers in depression. *Neuroimage Clin*. 2024; 41. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2024.103581>
21. Liu Y, Zhao J, Guo W. Emotional roles of mono-aminergic neurotransmitters in major depressive disorder and anxiety disorders. *Frontiers in Psychology* 2018; 9:2201; <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02201>
22. Juruena MF, Cleare AJ, Pariante CM. The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2004; 26(3):189–201. <http://doi.org/10.1590/s1516-44462004000300009>
23. Lener MS, Niciu MJ, Ballard ED, Park M, Park LT, Nugent AC, et al. Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid Systems in the Pathophysiology of Major Depression and Antidepressant Response to Ketamine. *Biological Psychiatry* 2017; 81:886–97. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.005>
24. Ai T, Morelli JN, Hu X, Hao D, Goerner FL, Ager B, et al. A historical overview of magnetic resonance imaging, focusing on technological innovations. *Invest Radiol*. 2012; 47(12):725–41. <https://doi.org/10.1097/RLI.0B013E318272D29F>
25. Jahng GH, Park S, Ryu CW, Cho ZH. Magnetic Resonance Imaging: Historical Overview, Technical Developments, and Clinical Applications. *Progress in Medical Physics*. 2020; 31(3):35–53. <https://doi.org/10.14316/pmp.2020.31.3.35>
26. Westbrook Catherine, Roth CKaut, Talbot J (Writer on magnetic resonance imaging). *MRI in practice*. Wiley-Blackwell; 2011. 442 p.
27. Jordan D. State of the art in magnetic resonance imaging. *Phys Today*. 2020; 73(2):34–40. <https://doi.org/10.1063/PT.3.4408>
28. Cuenod CA, Balvay D. Perfusion and vascular permeability: Basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2013; 94:1187–204. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.10.010>

29. Zhang K, Herzog H, Mauler J, Filss C, Okell TW, Kops ER, et al. Comparison of cerebral blood flow acquired by simultaneous 15O water positron emission tomography and arterial spin labeling magnetic resonance imaging. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2014; 34(8):1373–80. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.92>
30. Lindner T, Helle M, Jansen O. A Short Introduction to Arterial Spin Labeling and its Application to Flow Territory Mapping. *Clin Neuroradiol*. 2015; 25:211–8. <https://doi.org/10.1007/s00062-015-0450-7>
31. Jahng GH, Li KL, Ostergaard L, Calamante F. Perfusion magnetic resonance imaging: A comprehensive update on principles and techniques. Vol. 15, *Korean Journal of Radiology*. Korean Radiological Society; 2014. p. 554–77. <https://doi.org/10.3348/kjr.2014.15.5.554>
32. Ferré JC, Bannier E, Raoult H, Mineur G, Carsin-Nicol B, Gauvrit JY. Arterial spin labeling (ASL) perfusion: Techniques and clinical use. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2013; 94:1211–23. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.06.010>
33. Pollock JM, Tan H, Kraft RA, Whitlow CT, Burdette JH, Maldjian JA. Arterial Spin Labeled MRI Perfusion Imaging: Clinical Applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2009; 17(2): 315–338. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2009.01.008>
34. Allan D. Elster. Questions and Answers in MRI [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 19]. Available from: <https://www.mriquestions.com/what-is-asl.html>
35. Posse S, Otazo R, Dager SR, Alger J. MR spectroscopic imaging: Principles and recent advances. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2013; 37(6):1301–25. <https://doi.org/10.1002/JMRI.23945>
36. McRobbie DW, Moore EA, Graves MJ, Prince MR. MRI from Picture to Proton [Internet]. Cambridge University Press; 2017. Available from: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781107706958/type/book>
37. Kreis R. Issues of spectral quality in clinical 1H-magnetic resonance spectroscopy and a gallery of artifacts. *VNMR in Biomedicine*. 2004; 17:361–81. <https://doi.org/10.1002/nbm.891>

38. McRobbie DW, Moore EA, Graves MJ, Prince MR. MRI from Picture to Proton [Internet]. Cambridge University Press; 2017. Available from: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781107706958/type/book>
39. Zhu H, Barker PB. MR Spectroscopy and Spectroscopic Imaging of the Brain. *Methods in Molecular Biology* 2011; 711:203–26. https://doi.org/10.1007/978-1-61737-992-5_9
40. Bertholdo D, Watcharakorn A, Castillo M. Brain Proton Magnetic Resonance Spectroscopy: Introduction and Overview. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2013; 23:359–80. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2012.10.002>
41. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:71; <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
42. Averill LA, Abdallah CG, Fenton LR, Fasula MK, Jiang L, Rothman DL, et al. Early life stress and glutamate neurotransmission in major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2020; 35:71–80. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.03.015>
43. Benson KL, Bottary R, Schoerning L, Baer L, Gonenc A, Eric Jensen J, et al. 1H MRS Measurement of Cortical GABA and Glutamate in Primary Insomnia and Major Depressive Disorder: Relationship to Sleep Quality and Depression Severity. *J Affect Disord* 2020; 274:624–31. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2020.05.026>
44. Bradley KA, Alonso CM, Mehra LM, Xu J, Gabbay V. Elevated striatal γ -aminobutyric acid in youth with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 86:203–10. <https://doi.org/10.1016/J.PNPBP.2018.06.004>
45. Colic L, von Düring F, Denzel D, Demenescu LR, Lord AR, Martens L, et al. Rostral Anterior Cingulate Glutamine/Glutamate Disbalance in Major Depressive Disorder Depends on Symptom Severity. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2019; 4(12):1049–58. <https://doi.org/10.1016/J.BPSC.2019.04.003>
46. Cooper JA, Nuutinen MR, Lawlor VM, DeVries BAM, Barrick EM, Hossein S, et al. Reduced adaptation of glutamatergic stress response is associated with

- pessimistic expectations in depression. *Nat Commun* 2021; 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23284-9>.
47. Draganov M, Vives-Gilabert Y, de Diego-Adeliño J, Vicent-Gil M, Puigdemont D, Portella MJ. Glutamatergic and GABA-ergic abnormalities in First-episode depression. A 1-year follow-up 1H-MR spectroscopic study. *J Affect Disord* 2020; 266:572–7. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2020.01.138>
 48. Godlewska BR, Masaki C, Sharpley AL, Cowen PJ, Emir UE. Brain glutamate in medication-free depressed patients: a proton MRS study at 7 Tesla. *Psychol Med* 2018; 48(10):1731–7. <https://doi.org/10.1017/S0033291717003373>
 49. Song Y, Cho JH, Kim H, Eum YJ, Cheong EN, Choi S, et al. Association Between Taurine Level in the Hippocampus and Major Depressive Disorder in Young Women: A Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study at 7T. *Biol Psychiatry*. 2024; 95(5):465–72. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.08.025>
 50. Zhang Y, Lai S, Wu W, Wang Y, zhao H, he J, et al. Associations between executive function impairment and biochemical abnormalities in depressed adolescents with non-suicidal self-injury. *J Affect Disord* 2022; 298:492–9. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.10.132>
 51. Zhao H, Lai S, Zhong S, Zhang Y, Yang H, Jia Y. Variation in Thyroid-Stimulating Hormone and Cognitive Disorders in Unmedicated Middle-Aged Patients with Major Depressive Disorder: A Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Mediators Inflamm* 2022; <https://doi.org/10.1155/2022/1623478>
 52. He J, Yan S, Song Z, Lu Q, Zhong S, Lai S, et al. Similarities and differences in working memory and neurometabolism of obsessive-compulsive disorder and major depressive disorder. *J Affect Disord* 2022; 311:556–64. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2022.05.069>
 53. Kahl KG, Atalay S, Maudsley AA, Sheriff S, Cummings A, Frieling H, et al. Altered neurometabolism in major depressive disorder: A whole brain 1H-magnetic resonance spectroscopic imaging study at 3T. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2020;101. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109916>
 54. Liu X, Zhong S, Li Z, Chen J, Wang Y, Lai S, et al. Serum copper and zinc levels correlate with biochemical metabolite ratios in the prefrontal cortex and lentiform nucleus of patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol*

- Biol Psychiatry 2020; 20:99:109828.
<https://doi.org/10.1016/J.PNPBP.2019.109828>
55. Lv S, Zhong S, Zhang S, Lai S, Wang Y, Zhao H, et al. Correlations between facial emotion processing and biochemical abnormalities in untreated adolescent patients with major depressive disorder: A proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Affect Disord* 2022; 296:408–17. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2021.08.129>
56. Miao H, Zhong S, Liu X, Lai S, He J, Zhu Y, et al. Childhood trauma history is linked to abnormal brain metabolism of non-medicated adult patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2022; 302:101–9. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2021.12.103>
57. Ritter C, Buchmann A, Theresia Müller S, Volleberg M, Bma dipl, Haynes M, et al. Evaluation of Prefrontal γ -Aminobutyric Acid and Glutamate Levels in Individuals With Major Depressive Disorder Using Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. *JAMA Psychiatry*. 2022; 79(12):1209-1216. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.3384>
58. Şendur I, Oğuzhanoğlu NK, Varma GS. Study on Dorsolateral Prefrontal Cortex Neurochemical Metabolite Levels of Patients with Major Depression Using H-MRS Technique. *Turk Psikiyatri Derg* 2020; 31(2):1–9. <https://doi.org/10.5080/U22978>
59. Shan Y, Jia Y, Zhong S, Li X, Zhao H, Chen J, et al. Correlations between working memory impairment and neurometabolites of prefrontal cortex and lenticular nucleus in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2018; 227:236–42. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2017.10.030>
60. Song XM, Hu XW, Li Z, Gao Y, Ju X, Liu DY, et al. Reduction of higher-order occipital GABA and impaired visual perception in acute major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2021; 26(11):6747–55. <https://doi.org/10.1038/S41380-021-01090-5>
61. He J, Wang D, Ban M, Kong L, Xiao Q, Yuan F, et al. Regional metabolic heterogeneity in anterior cingulate cortex in major depressive disorder: A multi-voxel ^1H magnetic resonance spectroscopy study. *J Affect Disord* 2022; 318:263–71. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2022.09.001>

62. Zhang N, Qin J, Yan J, Zhu Y, Xu Y, Zhu X, et al. Increased ASL-CBF in the right amygdala predicts the first onset of depression in healthy young first-degree relatives of patients with major depression. *J Cereb Blood Flow Metab* 2020; 40(1):54–66. <https://doi.org/10.1177/0271678X19861909>
63. Yin Y, Wang M, Wang Z, Xie C, Zhang H, Zhang H, et al. Decreased cerebral blood flow in the primary motor cortex in major depressive disorder with psychomotor retardation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2018; 81:438–44. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.08.013>
64. Ritter C, Buchmann A, Müller ST, Hersberger M, Haynes M, Ghisleni C, et al. Cerebral perfusion in depression: Relationship to sex, dehydroepiandrosterone sulfate and depression severity. *NeuroImage: Clinical* 2021; (32)102840, <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102840>
65. Desmidt T, Andersson F, Brizard B, Cottier JP, Patat F, Gissot V, et al. Cerebral blood flow velocity positively correlates with brain volumes in long-term remitted depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 81:243–9. <https://doi.org/10.1016/J.PNPBP.2017.09.018>
66. Shirayama Y, Takahashi M, Osone F, Hara A, Okubo T. Myo-inositol, Glutamate, and Glutamine in the Prefrontal Cortex, Hippocampus, and Amygdala in Major Depression. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2017; 2(2):196–204. <https://doi.org/10.1016/J.BPSC.2016.11.006>
67. Zhong S, Wang Y, Zhao G, Xiang Q, Ling X, Liu S, et al. Similarities of biochemical abnormalities between major depressive disorder and bipolar depression: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Affect Disord* 2014; 168:380–6. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2022.05.069>
68. Brennan BP, Admon R, Perriello C, LaFlamme EM, Athey AJ, Pizzagalli DA, et al. Acute change in anterior cingulate cortex GABA, but not glutamine/glutamate, mediates antidepressant response to citalopram. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2017; 269:9–16. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2017.08.009>
69. Zheng P, Chen JJ, Zhou CJ, Zeng L, Li KW, Sun L, et al. Identification of sex-specific urinary biomarkers for major depressive disorder by combined application of NMR- and GC-MS-based metabolomics. *Transl Psychiatry* 2016; 6(11). <https://doi.org/10.1038/tp.2016.188>

70. Weissman MM, Wickramaratne P, Nomura Y, Warner V, Verdeli H, Pilowsky DJ, et al. Families at High and Low Risk for Depression A 3-Generation Study. *Biological Psychiatry* 2005; 57(9):953-960; <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.045>
71. Pessoa L, Adolphs R. Emotion processing and the amygdala: from a “low road” to “many roads” of evaluating biological significance. *Nature Reviews Neuroscience* 2010; 11:773–782; <https://doi.org/10.1038/nrn2920>
72. Romanczuk-Seiferth N, Mohnke S, Garbusow M, Erk S, Haddad L, Grimm O, et al. Larger amygdala volume in first-degree relatives of patients with major depression. *Neuroimage Clin* 2014; 5:62–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2014.05.015>

Anexo I - Critérios Diagnósticos em adultos, segundo o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (2022)*⁴

Critérios Diagnósticos em Adultos

A. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam uma mudança em relação ao funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer.

Nota: Não incluir sintomas nitidamente devidos a outra condição médica

1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, conforme indicado por relato subjetivo (p. ex., sente-se triste, vazio, sem esperança) ou por observação feita por outras pessoas (p. ex., parece choroso)
2. Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicada por relato subjetivo ou observação feita por outras pessoas).
3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar a fazer dieta (p. ex., uma alteração de mais de 5% do peso corporal num mês), ou redução ou aumento de apetite quase todos os dias.
4. Insónia ou hipersónia quase todos os dias.
5. Agitação ou atraso psicomotor quase todos os dias (observáveis por outras pessoas, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento).
6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.
7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes) quase todos os dias (não meramente autorrecriinação ou culpa por estar doente).
8. Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outras pessoas).
9. Pensamentos recorrentes de morte (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, uma tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

B. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

C. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.

Nota: Os critérios A-C representam um episódio depressivo major.

Nota: Respostas a uma perda significativa (p. ex., luto, ruína financeira, perdas por um desastre natural, uma doença médica grave ou incapacidade) podem incluir os sentimentos de tristeza intensos, ruminação acerca da perda, insônia, falta de apetite e perda de peso observados no Critério A, que podem se assemelhar a um episódio depressivo. Embora tais sintomas possam ser entendidos ou considerados apropriados à perda, a presença de um episódio depressivo major, além da resposta normal a uma perda significativa, também deve ser cuidadosamente considerada. Essa decisão requer inevitavelmente o exercício do julgamento clínico baseado na história do indivíduo e nas normas culturais para a expressão de sofrimento no contexto de uma perda*.

D. A ocorrência do episódio depressivo maior não é mais bem explicada por transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante, outro transtorno do espectro da esquizofrenia e outro transtorno psicótico especificado ou transtorno da esquizofrenia e outro transtorno psicótico não especificado.

E. Nunca ter tido um episódio maníaco ou um episódio hipomaníaco.

Nota: Essa exclusão não se aplica se todos os episódios do tipo maníaco ou do tipo hipomaníaco forem induzidos por uma substância ou atribuíveis aos efeitos psicológicos de outra condição médica.

* Ao diferenciar luto de um episódio depressivo major (EDM), é útil considerar que, no luto, o afeto predominante inclui sentimentos de vazio e perda, enquanto no EDM há humor deprimido persistente e incapacidade de antecipar felicidade ou prazer. A disforia no luto pode diminuir de intensidade ao longo de dias a semanas, ocorrendo em ondas, conhecidas como “dores do luto”. Essas ondas tendem a estar associadas a pensamentos ou lembranças do falecido. O humor deprimido de um EDM é mais persistente e não está ligado a pensamentos ou preocupações específicas. A dor do luto pode vir acompanhada de emoções e humor positivos que não são característicos da infelicidade e angústia generalizadas de um episódio depressivo major. O conteúdo do pensamento associado ao luto geralmente apresenta preocupação com pensamentos e lembranças do falecido, em vez das ruminatórias autocríticas ou pessimistas encontradas no EDM. No luto, a autoestima costuma estar preservada, ao passo que no EDM

os sentimentos de desvalia e aversão a si mesmo são comuns. Se presente no luto, a ideação autodepreciativa costuma envolver a percepção de falhas em relação ao falecido (p. ex., não ter feito visitas com frequência suficiente, não dizer ao falecido o quanto o amava). Se um indivíduo enlutado pensa em morte e em morrer, tais pensamentos costumam ter o foco no falecido e possivelmente em “se unir” a ele, enquanto no EDM esses pensamentos têm o foco em acabar com a própria vida por causa dos sentimentos de desvalia, de não merecer estar vivo ou da incapacidade de enfrentar a dor da depressão.

Anexo II – Artigos Excluídos

Título do Artigo	Autor	Motivo de Exclusão
Ultrahigh-Field Magnetic Resonance Spectroscopy Findings Do Not Support Previous Brain Metabolite Findings in Major Depressive Disorder	Tamman F <i>et al.</i>	Artigo de Revisão
Changes in postictal cerebral perfusion are related to the duration of electroconvulsive therapy-induced seizures	Pottkämper M <i>et al.</i>	Estudo de efeitos da terapia electroconvulsiva
Neurobiological mechanisms of ECT and TMS treatment in depression: study protocol of a multimodal magnetic resonance investigation	Frid M <i>et al.</i>	Estudo de efeitos da terapia por estimulação magnética transcraniana
Brain metabolic derangements examined using (1)H MRS and their (in)consistency among different rodent models of depression	Pavlova I <i>et al.</i>	Artigo de Revisão
Real-Time Semi-Automated and Automated Voxel Placement using fMRI Targets for Repeated Acquisition Magnetic Resonance Spectroscopy	Bishop H <i>et al.</i>	Artigo de otimização de protocolos
Electroconvulsive therapy-induced neuroimaging alterations measured by cerebral blood flow in adolescents with major depressive disorder	Yu Q <i>et al.</i>	Estudo de efeitos da terapia electroconvulsiva
Cognitive dysfunction and neurometabolic alternations in major depressive disorder with gastrointestinal symptoms	Huang X <i>et al.</i>	Não aborda a DM isoladamente, mas em conjunto com outras doenças
Antidepressant chronotherapeutics normalizes prefrontal (1)H-MRS glutamate in bipolar depression	Melloni EMT <i>et al.</i>	Aborda outro tipo de depressão.
Identifying neuroimaging biomarkers of major depressive disorder from cortical hemodynamic responses using machine learning approaches	Li Z <i>et al.</i>	Espectroscopia por Infravermelhos
Regional cerebral blood flow in major depression treated with electroconvulsive therapy: an arterial spin labeling magnetic resonance study	Shi Y <i>et al.</i>	Estudo de efeitos da terapia electroconvulsiva
Effect of Low-Dose Statins in Addition to Standard Therapy on Brain Perfusion and Neurocognitive Performance in Patients with Major Depressive Disorder	Massardo T <i>et al.</i>	Estudo farmacológico
Increase in thalamic cerebral blood flow is associated with antidepressant effects of ketamine in major depressive disorder	Gartner M <i>et al.</i>	Sem acesso ao artigo completo - implica custos
In vivo magnetic resonance spectrometry imaging demonstrates comparable adaptation of brain energy metabolism to metabolic stress induced by 72 h of fasting in depressed patients and healthy volunteers	Stapel B <i>et al.</i>	31P-MRS
Cerebrovascular reactivity is blunted in young adults with major depressive disorder: The influence of current depressive symptomology	Darling A <i>et al.</i>	Perfusão por Eco Doppler
Cerebral hemodynamics and capillary dysfunction in late-onset major depressive disorder	Dalby R <i>et al.</i>	Perfusão com contraste
Kynurenines increase MRS metabolites in basal ganglia and decrease resting-state connectivity in frontostriatal reward circuitry in depression	Chen X <i>et al.</i>	Técnicas BOLD

Effect of rTMS on GABA and glutamate levels in treatment-resistant depression: An MR spectroscopy study	Godfrey K <i>et al.</i>	Estudo de efeitos da terapia por estimulação magnética transcraniana
Glutamate levels in the medial prefrontal cortex of healthy pregnant women compared to non-pregnant controls	McEwen M <i>et al.</i>	Outro tipo de depressão.
The Translational Potential of Non-coding RNAs and Multimodal MRI Data Sets as Diagnostic and Differential Diagnostic Biomarkers for Mood Disorders	Todeva-Radneva A <i>et al.</i>	Artigo de Revisão
A Preliminary Nuclear Magnetic Resonance Metabolomics Study Identifies Metabolites that Could Serve as Diagnostic Markers of Major Depressive Disorder	Badamasi M <i>et al.</i>	Espetroscopia por NMR.
Association Between Anterior Cingulate Cortex Neurochemical Profile and Clinical Remission After Electroconvulsive Treatment in Major Depressive Disorder: A Longitudinal 1H Magnetic Resonance Spectroscopy Study	Ermis C <i>et al.</i>	Estudo de efeitos da terapia electroconvulsiva
Short-term cerebral blood flow variability in major depressive disorder	Duschek S <i>et al.</i>	Perfusão por Eco Doppler
Fronto-limbic neuroimaging biomarkers for diagnosis and prediction of treatment responses in major depressive disorder	Lai CH	Artigo de Revisão
Examining cognitive change in magnetic resonance-guided focused ultrasound capsulotomy for psychiatric illness	Davidson B <i>et al.</i>	Ultrassonografia
Regional Brain Perfusion Is Associated with Endothelial Dysfunction Markers in Major Depressive Disorder	Massardo T <i>et al.</i>	Perfusão por SPECT e não por RM
The influence of age-of-onset of antidepressant use on the acute CBF response to a citalopram challenge	Solleveld M <i>et al.</i>	Estudo farmacológico
Validating a functional near-infrared spectroscopy diagnostic paradigm for Major Depressive Disorder	Husain F <i>et al.</i>	Espetroscopia por Infravermelhos
Accelerated iTBS treatment applied to the left DLPFC in depressed patients results in a rapid volume increase in the left hippocampal dentate gyrus, not driven by brain perfusion	Baeken C <i>et al.</i>	Estudo de efeitos de terapia por estimulação magnética transcraniana
Correlations Among mRNA Expression Levels of ATP7A, Serum Ceruloplasmin Levels, and Neuronal Metabolism in Unmedicated Major Depressive Disorder	Liu X <i>et al.</i>	Estudo Genético
Magnetic resonance-guided focused ultrasound capsulotomy for refractory obsessive compulsive disorder and major depressive disorder: clinical and imaging results from two phase I trials	Davidson B <i>et al.</i>	Ultrassonografia
Effects of Fish Oil Monotherapy on Depression and Prefrontal Neurochemistry in Adolescents at High Risk for Bipolar I Disorder: A 12-Week Placebo-Controlled Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Trial	McNamara K <i>et al.</i>	Doença Bipolar
Transcranial Direct Current Stimulation Over the Prefrontal Cortex in Depression Modulates Cortical Excitability in Emotion Regulation Regions as Measured by Concurrent Functional Magnetic Resonance Imaging: An Exploratory Study	Chrysikou G <i>et al.</i>	Estudo de efeitos da terapia por estimulação magnética transcraniana
Single and repeated ketamine treatment induces perfusion changes in sensory and limbic networks in major depressive disorder	Sahib K <i>et al.</i>	Estudo farmacológico
Proton magnetic resonance spectroscopic analysis of changes in brain metabolites following electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder	Tosun Ş <i>et al.</i>	Estudo de efeitos da terapia electroconvulsiva
Deficits of white matter axial diffusivity in bipolar disorder relative to major depressive disorder: No relationship to cerebral perfusion or body mass index	Lan J <i>et al.</i>	Doença Bipolar
Hypoactivity in the Paraterminal Gyrus Following Bilateral Anterior Capsulotomy	Hurwitz A <i>et al.</i>	Perfusão por SPECT
Effects of the antidepressant medication duloxetine on brain metabolites in persistent depressive disorder: A randomized, controlled trial	Bansal R <i>et al.</i>	Estudo farmacológico de outro tipo de depressão

Dorsolateral prefrontal γ -aminobutyric acid in patients with treatment-resistant depression after transcranial magnetic stimulation measured with magnetic resonance spectroscopy	Levitt G <i>et al.</i>	Estudo de efeitos da terapia por estimulação magnética transcraniana
Genetic variant in SLC1A2 is associated with elevated anterior cingulate cortex glutamate and lifetime history of rapid cycling	Veldic M <i>et al.</i>	Estudo genético
Artificial intelligence-based discovery of the association between depression and chronic fatigue syndrome	Zhang F <i>et al.</i>	Espetroscopia por NMR.
Cerebral blood flow responses during prosaccade and antisaccade preparation in major depression	Hoffmann A <i>et al.</i>	Perfusão por Eco Doppler
Cerebral blood flow modulations during proactive control in major depressive disorder	Hoffmann A <i>et al.</i>	Perfusão por Eco Doppler
A comprehensive regional neurochemical theory in depression: a protocol for the systematic review and meta-analysis of 1H-MRS studies in major depressive disorder	Drago T <i>et al.</i>	Meta-análise
The brain's hemodynamic response function rapidly changes under acute psychosocial stress in association with genetic and endocrine stress response markers	Elbau G <i>et al.</i>	Técnicas BOLD
Testosterone is related to GABA+ levels in the posterior-cingulate in unmedicated depressed women during reproductive life	Flores-Ramos M <i>et al.</i>	Outro tipo de depressão.
Magnetic resonance (MR) spectroscopic measurement of γ -aminobutyric acid (GABA) in major depression before and after electroconvulsive therapy	Knudsen K <i>et al.</i>	Estudar efeitos da terapia electroconvulsiva
Cerebral blood flow modulations during cognitive control in major depressive disorder	Hoffmann A <i>et al.</i>	Perfusão por Eco Doppler
A semi-automated algorithm for hypothalamus volumetry in 3 Tesla magnetic resonance images	Wolff J <i>et al.</i>	Estudo de volumetria, sem ASL nem espectroscopia
7T (1)H-MRS in major depressive disorder: a Ketamine Treatment Study	Evans W <i>et al.</i>	Estudo farmacológico
Towards characterizing the regional cerebral perfusion in evaluating the severity of major depression disorder with SPECT/CT	Li J <i>et al.</i>	Perfusão por SPECT
Investigating the metabolic alterations in a depressive-like rat model of chronic forced swim stress: An in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study at 7T	Yoo H <i>et al.</i>	Estudo em animais
Neural correlates of working memory in first episode and recurrent depression: An fMRI study	Yüksel D <i>et al.</i>	Técnicas BOLD
Metabolite identification in fecal microbiota transplantation mouse livers and combined proteomics with chronic unpredictable mild stress mouse livers	Li B <i>et al.</i>	Estudo em animais
Cerebrovascular Steal Phenomenon and Electroconvulsive Therapy: A Case Report and Review of the Literature	Hategan A <i>et al.</i>	Artigo de Revisão
A Homer 1 gene variant influences brain structure and function, lithium effects on white matter, and antidepressant response in bipolar disorder: A multimodal genetic imaging study	Benedetti F <i>et al.</i>	Técnicas BOLD
Aberrant resting-state cerebellar blood flow in major depression	Depping S <i>et al.</i>	Técnicas BOLD
Shared and specific characteristics of regional cerebral blood flow and functional connectivity in unmedicated bipolar and major depressive disorders.	Chen F <i>et al.</i>	Compara DM à doença bipolar
Discovery and replication of cerebral blood flow differences in major depressive disorder.	Cooper M <i>et al.</i>	Sem acesso ao artigo completo - implica custos
Altered resting-state cerebral blood flow and functional connectivity mediate suicidal ideation in major depressive disorder.	Fan D <i>et al.</i>	Técnicas BOLD
Plasma Neuronal and Glial Markers and Anterior Cingulate Metabolite Levels in Major Depressive Disorder: A Pilot Study	Güleş E <i>et al.</i>	Sem acesso ao artigo completo - implica custos
Increased inflammation and brain glutamate define a subtype of depression with decreased regional homogeneity, impaired network integrity, and anhedonia.	Haroon E. <i>et al.</i>	Técnicas BOLD

Association between prefrontal glutamine levels and neuroticism determined using proton magnetic resonance spectroscopy.	Hasler G <i>et al.</i>	Não aborda a DM mas sim o neuroticismo
Altered resting-state cerebral blood flow and functional connectivity of striatum in bipolar disorder and major depressive disorder.	He Z <i>et al.</i>	Técnicas BOLD
Metabolomics-based discrimination of patients with remitted depression from healthy controls using 1H-NMR spectroscopy.	Hung C <i>et al.</i>	Espectroscopia por NMR.
Resting-state cerebral blood flow and functional connectivity abnormalities in depressed patients with childhood maltreatment: Potential biomarkers of vulnerability	Liu S <i>et al.</i>	Técnicas BOLD
Multimodal imaging reveals a complex pattern of dysfunction in corticolimbic pathways in major depressive disorder.	Nugent A <i>et al.</i>	Foco nas técnicas BOLD
Automatic classification of major depression disorder using arterial spin labeling MRI perfusion measurements.	Ramasubbu R <i>et al.</i>	Avalia a eficácia de um <i>machine learning</i> e não aborda a doença.
Neurotransmitters and Neurometabolites in Late-Life Depression: A Preliminary Magnetic Resonance Spectroscopy Study	Smith S <i>et al.</i>	Aborda outro tipo de depressão.
Elevated hippocampal choline level is associated with altered functional connectivity in females with major depressive disorder: A pilot study. Psychiatry Research. Neuroimaging,	Tang Y <i>et al.</i>	Técnicas BOLD
Medial temporal lobe volumes in late-life depression: effects of age and vascular risk factors. Brain Imaging and Behavior,	Taylor W <i>et al.</i>	Aborda outro tipo de depressão.
Decreased GABA+ Levels in the Medial Prefrontal Cortex of Perimenopausal Women: A 3T 1H-MRS Study.	Tran H <i>et al.</i>	A amostra não inclui doentes com DM.
Trajectories in Cerebral Blood Flow Following Antidepressant Treatment in Late-Life Depression: Support for the Vascular Depression Hypothesis.	Wei W <i>et al.</i>	Aborda outro tipo de depressão e é feito por técnicas BOLD
Glutamatergic hypofunction in medication-free major depression: Secondary effects of affective diagnosis and relationship to peripheral glutaminase.	Wise T <i>et al.</i>	Estudo na doença bipolar e não na DM.
Left fimbria atrophy is associated with hippocampal metabolism in female major depressive disorder patients. Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society.	Xu J <i>et al.</i>	Sem acesso ao artigo completo - implica custos

Anexo III – Artigos submetidos a revisão

Título	Protocolo Técnico Fornecido	Região de Estudo	Objetivo/ Variáveis	Amostra	Resultados Relevantes Para o Tema	Limitações
Early life stress and glutamate neurotransmission in major depressive disorder	B0= 4T. S-MR: Single Voxel (3.0x1,5x3,0cm); 8,192 data points; readout= 410ms; TR=2,5ms; TE=68ms	CO (linha média, a 1,5cm da dura-máter)	Glu e Gln em indivíduos que sofreram trauma, abuso ou situação stressante até aos 15 anos	36 adultos (18-65A), não medicados em episódio ativo de DM.	Correlação positiva entre trauma e ↑glutamina; entre abuso e ↑glutamina; entre stress e ↑glutamina. Sem correlação para glutamato.	Restrito ao CO; Sem GC; Dependente da percepção de abuso em retrospecto.
1H MRS Measurement of Cortical GABA and Glutamate in Primary Insomnia and Major Depressive Disorder: Relationship to Sleep Quality and Depression Severity.	B0= 4T. S-MR: Sub-spectrum=68ms. Single Voxel (3,5x2,5x2,0cm); readout= 512ms; TR=2,0 ms; TE=68 ms. LCModel.	dCCA bilateral, Córtex Parieto-Occipital Bilateral	GABA, Glu/Gln em indivíduos saudáveis com insónia e adultos de DM com sintoma de insónia.	51 adultos não medicados com DM; 24 adultos com insónia; 25 GC	↓ Glu/Cr de 15% no dCCA nos doentes de DM em comparação com o GC; Grupo de Insónia sem diminuição. Sem ≠ GABA/Cr entre DM e GC.	Grupo DM heterogéneo e com doença leve a moderada.
Elevated striatal γ-aminobutyric acid in youth with major depressive disorder.	B0=3T. S-MR: Voxel (1,5x2,0x3,0cm ³) no corpo estriado esquerdo e (2,5x2,5x3,0cm ³) no CCA.	Corpo Estriado Esquerdo e CCA	GABA em regiões relacionadas com o sistema de recompensa.	36 jovens (12-21A); 20 com DM não medicados, 16 GC	↑GABA em ambos os grupos no Corpo estriado em comparação com o CCA, com maior diferença no grupo DM.	Amostra pequena. Efeitos de volume parcial no voxel.
Rostral Anterior Cingulate Glutamine/Glutamate Disbalance in Major Depressive Disorder Depends on Symptom Severity.	B0=7T; S-MR: Voxel 2,0x1,5x1,0cm ³ . TR=3000ms; TE=20ms; Bandwidth=2800Hz; Spectral data (0,6-4ppm) quantificada por LCModel.	vCCA	Glu, Gln, GABA e tCr	32 adultos com DM (23 deles medicados e 9 não medicados). 32 GC não medicados	Sem diferença significativa de Glu/tCr entre os DM e o GC. Grupo MD ↑Gln/Glu em relação ao GC, com relação moderada à severidade da doença. Gln/Glu sem relação com doentes medicados ou não medicados. Sem diferença entre ratio GABA/tCr.	Grupo DM heterogéneo na severidade da doença e medicação.
Reduced adaptation of glutamatergic stress response is associated with pessimistic expectations in depression.	B0=3T. S-MR: Single Voxel (2x2x2cm ³). Sequência 2D-JPRESS com 22 tempos de eco entre 30ms e 350ms (incremento de 15ms). TR=20ms, Bandwidth espectral=2000 Hz; Readout=512ms. LCModel	Córtex frontal (mCPF)	O Glu foi examinado no GC e no DM. Foi aplicada uma escala de percepção de stress a todos os indivíduos. Depois foi aplicado um estímulo stressor e foram novamente avaliados os níveis de Glu em todos os indivíduos.	23 Adultos com DM em stress agudo; 3 GC	Indivíduos saudáveis de baixo stress percebido, quando sujeitos a uma situação aguda de stress, aumentam os níveis de Glu no mCPF. Quando o stress percebido já era elevado não se registaram alterações de Glu após o estímulo. Nos doentes esta regulação não estava presente, sugerindo uma resposta mal adaptativa do Glu ao stress.	Amostra heterogénea.
Cerebral blood flow velocity positively correlates with brain volumes in long-term remitted depression.	B0=3T. Sequência pASL com 45 pares de imagens label/control; 17 cortes axiais com 5mm de espessura; Readout Delay=2,6282s; TE=13ms; FA=90°; T11=0,7s; T12=1,8s	Região subcortical direita	Investigar associação entre volume cerebral, CBF, fatores de risco cardiovasculares, sintomas de depressão e antidepressivos.	75 mulheres: 25 com DM ativa, 25 em remissão (pelo menos um episódio DM nos últimos 10A), 25 sem histórico de DM	Não foram encontradas alterações significativas de CBF entre os três grupos, nem entre medicados com antidepressivos e não medicados.	Exclusão de homens. Sem informação longitudinal.
Glutamatergic and GABA-ergic abnormalities in First-episode depression. A 1-year follow-up 1H-MR spectroscopic study	B0=3T. S-MR: single voxel (2x2x2cm ³); Sequência PRESS; TR=2000ms, TE=38ms; TARQUIN Software	Córtex frontal pré-ventro-medial	Comparar Glx, Glu, NAAG, ml, Cr, GSH e GABA em doentes de primeiro episódio ainda não medicados com GC e examinar alterações nos metabolitos 12 meses depois já medicados.	31 adultos em primeiro episódio de DM, nunca medicados (ou medicados há menos de duas semanas). 64 GC	Indivíduos de primeiro episódio de DM, ainda não medicados, demonstraram ter níveis de glutamato inferiores ao GC e níveis de GABA superiores ao GC. Sem diferenças significativas nos restantes metabolitos. No follow-up a 12 meses (78% dos doentes estavam já em remissão) não existiram alterações significativas exceto no ml que se encontrava significativamente aumentado.	Dimensão da amostra. Só 18 indivíduos fizeram follow-up. Alta taxa de resposta ao tratamento. Fármacos diferentes. TARQUIN filtra o espetro no domínio do tempo.
Brain glutamate in medication-free depressed patients: a proton MRS study at 7 Tesla.	B0=7T; S-MR: Single voxel ACC e OCC (2X2X2cm ³) e Putamen (1x1,6x2cm ³). Sequência semi-LASER com TR=5000ms, TE=32ms; NEX=64; LCModel	CCA, Putámen	Investigar se grupo DM tinha ↓ de Glu no ACC e o subgrupo de doentes com evidência de inflamação (medida por PCR) teriam níveis de Glu e Gln ↑ no putámen.	55 adultos com DM não medicados; 50 GC	Grupo DM sem diferenças significativas de Glu nas 3 regiões estudadas. Sem relação entre PCR e Glu/Gln. No putámen, observou-se ↑Gln (12%) no grupo DM em comparação ao GC. Em fumadores, tanto no ACC como no CO, o Glu é mais elevado. No ACC está diminuído nos doentes fumadores em relação aos fumadores sem doença e no CO não depende do diagnóstico.	O tempo mínimo sem medicação foi de 2 semanas; sintomatologia e gravidade da doença não é referida.
Regional metabolic heterogeneity in anterior cingulate cortex in major depressive disorder: A multi-voxel 1H magnetic resonance spectroscopy study.	B0=3T. S-MR: 3D CSI multivoxel; grelha= 16x16 voxels; tamanho de voxel= 1x1x1,5cm ³ ; FOV=160X160X15mm ³ ; TE=40ms; TR=1700ms; NEX=3; LCModel	pACC e aMCC	Investigar alterações dos metabolitos no CCA, em duas regiões, de doentes em primeiro episódio.	59 adultos com primeiro episódio de DM não medicados; 50 GC	No total, a concentração de Glu, Gln e NAA é superior no grupo DM. Em relação ao GC, o grupo DM demonstrou níveis elevados de Glu e Gln no pCCA e de ml no aMCC. Observou-se Glu e Gln mais elevados e NAA diminuído no pCCA em relação ao aMCC em ambos os grupos.	Foram usados ratios com Cr, não permitindo excluir a influência desta nas concentrações absolutas; Seleção do ROI inclui substância branca e cinzenta, sem segmentação. Overlap entre Glu e Gln não descartado.

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde | Alterações espectroscópicas e de perfusão cerebral na depressão major por ressonância magnética: Revisão Sistemática

Similarities and differences in working memory and neurometabolism of obsessive-compulsive disorder and major depressive disorder.	B0=3T. S-MR multivoxel. Pós-processamento do espectro em GE Advantage Workstation ADW 4.2 FuncTool.	Córtex Pré-Frontal (CPF) bilateral e Núcleo Lentiforme (NL)	Investigar a relação da Memória de Trabalho em doentes DM e de TOC com o NAA, Cho e Cr, no CPF e NL.	64 doentes não medicados há pelo menos um mês, 32 de DM. 33 GC	O grupo DM teve um score mais baixo nos testes de memória de trabalho que o grupo de TOC e o GC, demonstrando correlação positiva com os níveis mais baixos do ratio NAA/Cr, no CPF bilateral.	Amostra pequena e heterogénea. Não é fornecido protocolo técnico de aquisição da S-MR.
Altered neurometabolism in major depressive disorder: A whole brain 1H-magnetic resonance spectroscopic imaging study at 3T.	B0=3T. 1H-Whole Brain Spectroscopy Imaging: Volumetric Spin-Echo Planar Spectroscopy Imaging (sequência EPSI); TR=1550ms; TE=17,6ms; 50x50voxels in-plane, 18 cortes, FOV 280x280x180mm ³). Pós-processamento por software MIDAS (Metabolic Imaging and Data Analysis System) com sequência T1 MPRAGE para referência anatómica.	Mapeamento do cérebro em: Lobos frontais, lobos temporais, lobos parietais, lobos occipitais e cerebello.	Investigar alterações lobares e cerebelosas na concentração de NAA, tCho, tCr, Gln, Glu e ml.	32 doentes com DM inicial severa, em tratamento, a fazer terapia comportamental, dos quais 22 medicados com fármacos antidepressivos. 32 GC.	NAA, tCho e tCr ↓ no lobo frontal e parietal direitos do grupo de DM, em comparação com o GC. No grupo DM há ↑Gln no lobo frontal direito e lobo temporal bilateral e ↑Glu no cerebello, em relação ao GC.	Alterações localizadas não são detetadas por maior heterogeneidade nas estruturas, por diferentes contribuições da substância branca e substância cinzenta; Todos os doentes se encontravam em tratamento e uma parte da amostra medicada com antidepressivos diferentes.
Dysregulated cerebral blood flow, rather than gray matter Volume, exhibits stronger correlations with blood inflammatory and lipid markers in depression.	B0=3T. Sequência pCASL no plano axial; freq. FOV 240mm; espessura de corte=3mm; slice gap=3mm; TR=5070ms; TE=11,5ms; voxel=1,88x1,88x3mm ³ ; post label delay=2025ms; scan locs=50; points=512; scan time=4min54s. Pós-processamento em GE AW4.6.	Cérebro completo	Investigar a relação entre o volume de matéria cinzenta, lípidios sanguíneos e sistema imunitário com o CBF	298 doentes DM, 133 GC	Correlações positivas observadas entre CBF e biomarcadores sanguíneos: Triglicéridos e CBF no giro temporal medial direito; Imunoglobulina g e CBF no giro frontal superior dorsolateral esquerdo; Triglicéridos e linfócitos e CBF no giro pré-central esquerdo; Linfócitos, CD3, CD4 e CBF no giro frontal medial; CD4 e imunoglobulina g e CBF no giro temporal inferior esquerdo; fator de necrose tumoral α e colesterol total e CBF no giro temporal inferior direito.	Não foram realizadas correlações de CBF com grupo controlo
Serum copper and zinc levels correlate with biochemical metabolite ratios in the prefrontal cortex and lentiform nucleus of patients with major depressive disorder.	B0=3T. S-MR 2D multivoxel, sequência PRESS, com pulso de supressão de água por CHES; TR=3500ms; TE=144ms; NEX=1; Espessura de corte=10mm; FOV=24X24cm; matriz=18x18; voxel size=7,5x7,5x10mm ³ ; Scan time=5min28s. Automatic pre-scanning com FWHM<15Hz e Water Suppression>98%; Analisado por GE AW4.5; ratios calculados de NAA/Cr e Cho/Cr.	Córtex Pré-Frontal (CPF) bilateral e Núcleo Lentiforme (NL)	Investigar a relação entre níveis de zinco, de cobre e metabolitos (NAA, Cho e Cr) no CPF e NL.	39 doentes MD não medicados, 32 GC	Ratio NAA/Cr no CPF do grupo DM é mais baixo que o GC, observou-se correlação negativa nos doentes entre os níveis de cobre e o ratio NAA/Cr no CPF direito e NL direito. Identificou-se também correlação negativa entre ratio cobre/zinco e ratio NAA/Cr no NL direito.	Amostra pequena e heterogénea; Estudo limitado ao CPF e NL.
Correlations between facial emotion processing and biochemical abnormalities in untreated adolescent patients with major depressive disorder: A proton magnetic resonance spectroscopy study.	B0=3T. S-MR 2D multivoxel, sequência PRESS, com pulso de supressão de água por CHES; TR=1000ms; TE=144ms; NEX=1; Espessura de corte=10mm; FOV=18X18cm; matriz=18x18; Scan time=5min28s. Automatic pre-scanning com FWHM<15Hz e Water Suppression>98%; Analisado por GE AW4.5; Picos determinados: NAA (2,02ppm), Cho (3,22ppm) e Cr (3,03ppm) e ratios calculados de NAA/Cr e Cho/Cr.	CPF, CCA, Putámen, Tálamo e Cerebello.	Investigar se os adolescentes diagnosticados com DM mostram alterações no processamento das emoções (através de testes com imagens faciais de pessoas a representar várias emoções) e como se relacionam com os níveis bioquímicos no circuito fronto-estriado-tálamo-cerebello.	37 adolescentes (12-21A) com MD nunca medicados, 30 GC	Comparando com o GC, os adolescentes com DM apresentam baixa acurácia e precisão na identificação de tristeza e medo nos testes de identificação de emoções faciais. O grupo de DM mostrou níveis significativamente baixos do ratio NAA/Cr no CPF esquerdo, elevado no tálamo direito e o ratio Cho/Cr elevado no putámen direito, quando comparado com o GC. No grupo DM observou-se uma correlação negativa no ratio NAA/Cr no tálamo direito com o tempo de reação a emoções felizes e uma correlação positiva com a tristeza, medo e raiva. O ratio Cho/Cr no putámen direito esteve positivamente correlacionado com o tempo de reação ao medo.	Amostra pequena. Cálculos de ratios e não de concentrações absolutas. Não existindo um estudo longitudinal posterior, e tratando-se de adolescentes, não é possível garantir que a doença não desenvolva para outro diagnóstico no futuro como o transtorno bipolar.
Childhood trauma history is linked to abnormal brain metabolism of non-medicated adult patients with major depressive disorder.	B0=3T. S-MR 2D multivoxel, sequência PRESS, com pulso de supressão de água por CHES; TR=1000ms; TE=144ms; NEX=1; Espessura de corte=10mm; FOV=24X24cm; matriz=18x18; Scan time=5min28s. Automatic pre-scanning com FWHM<10Hz e Water Suppression>98%; Analisado por GE AW4.5; ratios calculados de NAA/Cr e Cho/Cr.	Matéria Branca do Córtex Pré-Frontal, CCA, Putámen e Cerebello.	Investigar se indivíduos com DM que sofreram trauma na infância têm alterações no NAA/Cr e Cho/Cr diferentes dos doentes DM sem trauma.	37 doentes de DM que sofreram trauma na infância, 35 doentes de DM sem traumas na infância e GC 30 adultos saudáveis sem trauma na infância.	Em relação ao GC, o grupo DM mostrou níveis significativamente baixos de NAA/Cr e elevados de Cho/Cr no CCA bilateral e putámen; elevado ratio NAA/Cr e diminuído Cho/Cr no cerebello. O grupo com trauma mostrou reduzido ratio Cho/Cr no CCA esquerdo quando comparado com os doentes sem trauma.	Amostra pequena com idade entre os 18 e os 50, sendo que a noção de trauma na infância pode estar alterada pela diferença temporal. Alguns indivíduos do GC relataram posteriormente algum tipo de trauma na infância. Os voxels foram escolhidos por operadores diferentes podendo existir variabilidade.
Cerebral perfusion in depression: Relationship to sex,	B0=3T. Sequência pCASL Axial, em repouso e olhos fechados; 32 cortes; espessura de corte=4mm; FOV=24cm; TR=4200ms;	Cérebro completo	Examinar como a perfusão cerebral e o sulfato dehidroepiandrosterona	79 doentes de DM (23 com diagnóstico de DM ativa e 56 com	Observou-se uma diferença significativamente elevada entre CBF nos homens (47,8ml/min/100ml) e mulheres (58,8ml/min/100ml). O CBF mostrou uma correlação	Amostra: apenas jovens, com níveis de estudo elevados e

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde | Alterações espectroscópicas e de perfusão cerebral na depressão major por ressonância magnética: Revisão Sistemática

dehydroepiandrosterone sulfate and depression severity	TE=25ms; NEX=3; Readout Delay=1,5s; Resolução: 1,9x1,9m ³ ; scan time=4min20s. FSL-FLIRT para normalizar dados; AAL atlas (extração da perfusão aplicando máscara da matéria cinzenta para minimizar efeitos de volume parcial).		(DHEAS) se podem relacionar com sintomas de DM.	história de doença) não medicados há mais de 3 meses. GC 203. Faixa Etária: 18-40A.	positiva com os níveis de DHEAS em todos os participantes e com a severidade da DM, mas não com o sintoma de ansiedade. Nas mulheres o CBF tem correlação negativa com os sintomas depressivos enquanto no homem é o oposto.	poucos indivíduos com DM ativa severa.
Evaluation of Prefrontal γ -Aminobutyric Acid and Glutamate Levels in Individuals With Major Depressive Disorder Using Proton Magnetic Resonance Spectroscopy	B0=3T. S-MR single voxel, sequência MEGA-PRESS; TR=2000ms; TE=69ms; NEX=320; voxel=25x40x30mm ³ ; LCMModel	Córtex pré-frontal dorso-lateral esquerdo (dlCPF)	Investigar GABA, Glx, Glu e Gln no dlCPF em doentes de DM ativa, indivíduos com história de DM e indivíduos sem doença.	98 adultos com diagnóstico de DM no passado (remissão), 47 com diagnóstico atual, GC 251	Em comparação ao GC, o grupo em remissão e o grupo de doentes apresentou concentrações de GABA inferiores (média de 2,7 mmol/L, 2,49mmol/L e 2,54 mmol/L respetivamente), mais pronunciado nas mulheres. Em comparação com o GC, o grupo em remissão mostrou ↓Glu (média de 7,52 mmol/L, 7,23mmol/L respetivamente; em doentes ativos a média foi 7,44mmol/L). A Gln estava significativamente elevada no grupo em remissão comparado com o GC mas sem diferenças significativas entre o grupo com doença e o GC.	O voxel, apesar de centrado ao dlCPF incluía também o córtex insular anterior, núcleo caudado dorsal e substância branca, podendo causar viés nos resultados.
Study on Dorsolateral Prefrontal Cortex Neurochemical Metabolite Levels of Patients with Major Depression Using H-MRS Technique.	B0=1,5T. S-MR single voxel, sequência PRESS, com pulso de supressão de água por CHESS; TR=5200ms; TE=144ms; Ratios de metabolitos calculados por GE Software Spetral Analysis Program	dlCPF bilateral	Investigar NAA, Cr e Cho em doentes DM antes e após 8 semanas de terapia com fármacos antidepressivos.	30 doentes com DM moderada ou severa não crónica, não medicados no início do estudo. GC 30	O nível de Glx no dlCPF esquerdo foi a única alteração estatisticamente significativa encontrada entre os doentes e o GC pré-medicação. Após a medicação esse nível aumentou, não se observou diferença estatisticamente significativa entre o grupo DM e o GC. A performance nos testes de avaliação de sintomas também aumentou após o tratamento.	Dimensão (apenas 20 doentes completaram o estudo) e heterogeneidade da amostra (grande diferença na formação académica dos grupos). B0 de 1,5T que não permite desvio químico suficiente entre Glu e Gln.
Correlations between working memory impairment and neurometabolites of prefrontal cortex and lenticular nucleus in patients with major depressive disorder.	B0=3T. S-MR 2D multivoxel, sequência PRESS, com pulso de supressão de água por CHESS; TR=1000ms; TE=144ms; NEX=1; Espessura de corte=10mm; FOV=24X24cm; matriz=18x18; Scan time=5min28s. Automatic pre-scanning com FWHM<10Hz e Water Suppression>98%; Analizado por GE AW4.5; Picos determinados: NAA, Cho, Cr e ml. ratios calculados de NAA/Cr, Cho/Cr e ml/Cr.	CPF bilateral e NL	Investigar correlações de NAA, Cho, Cr e ml em doentes DM com desempenho em testes neurofisiológicos de memória de trabalho.	31 indivíduos com diagnóstico atual de DM; GC 31	Os scores nos testes neurofisiológicos foram inferiores no grupo DM do que no GC. Ratio Naa/Cr no CPF bilateral nos doentes mostrou ser significativamente mais baixo que no GC. O mesmo ratio no CPF direito mostrou correlação positiva com os scores dos testes fisiológicos. Ratio NAA/Cr no NL e Cho/Cr, ml/Cr no CPF bilateral e NL sem diferenças significativas entre grupos.	Amostra pequena; estudo horizontal; não foi considerado o possível impacto do QI dos indivíduos nos testes neurofisiológicos; Apenas foi estudado o CPF e o NL.
Reduction of higher-order occipital GABA and impaired visual perception in acute major depressive disorder.	B0=7T. S-MR Single voxel, sequência STREAM; TR=7100ms; TE=6ms; Averages=16; 4096 sampling points; Bandwidth=4kHz; Voxel size=20x20x20mm ³ ; Variable Power and Optimized Relaxation Delays (VAPOR) water suppression; Shims de 1ª e 2ª ordem ajustados por FASTMAP; Aquisição de dois espectros sem supressão de água: um para correção de fase e correntes de eddy e outro para quantificação metabólica. Voxels a evitar LCR, osso e gordura.LCModel para análise de espectro com desvio químico de 0,2-4,0ppm. SNS >15 e FWHM<18Hz	Córtex Occipital - área visual media temporal (hMT+)	Analisar relação entre a concentração de GABA na área responsável pela percepção visual com a performance em testes de supressão espacial de movimento, em doentes com DM.	18 adultos com DM aguda e 20 GC participaram em todo o estudo.	Observou-se que o grupo DM tem uma percepção visual significativamente baixa em relação ao GC. A concentração de GABA foi significativamente mais baixa no grupo DM (1,76±0,37mmol/kg) em relação ao GC (2,02±0,29mmol/kg). A concentração de Glu foi também significativamente mais baixa no grupo MDD (6,89±0,91mmol/kg) que no GC (8,07±1,3mmol/kg). Observou-se uma correlação positiva entre o GABA e Glutamato no GC, refletindo excitatório-inibitório, que não se observou no grupo de doentes.	Amostra pequena e medicada.

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde | Alterações espectroscópicas e de perfusão cerebral na depressão major por ressonância magnética: Revisão Sistemática

<p>Association Between Taurine Level in the Hippocampus and Major Depressive Disorder in Young Women: A Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study</p>	<p>B0=7T. S-MR Single voxel Semilocalizes by adiabatic selective refocusing (sLASER): TR=5000ms; TE=32ms; 2048 sampling points; Bandwidth=4kHz; Volumes de interesse: hipocampo esquerdo (voxel 30x15x15mm³, average=64, scan time=5min30s) CCA (voxel 25x25x25mm³, average=32, scan time=2min50s) e CO (voxel 25x25x25mm³, average=16, scan time=1min30s). Supressão de água por VAPOR. LCModel com determinação de fração de matéria cinzenta, matéria branca e LCF por VOI em software SPM12.</p>	<p>Hipocampo esquerdo, CCA, CO</p>	<p>Estudar a concentração de taurina em mulheres com DM.</p>	<p>41mulheres não medicadas com idade entre os 18 e os 29A, diagnosticadas com DM. GC 43 mulheres saudáveis</p>	<p>A concentração de taurina no hipocampo mostrou-se 19% inferior no grupo de DM (média de 0,91mM) em comparação ao GC (1,13mM). Não se encontrou diferenças estatisticamente significativas na concentração de taurina no CCA e CO entre os dois grupos estudados.</p>	<p>Amostra pequena e limitada a mulheres jovens; limitado às regiões estudadas.</p>
<p>Decreased cerebral blood flow in the primary motor cortex in major depressive disorder with psychomotor retardation.</p>	<p>B0= Siemens 3T. Sequência PASL (PICORE Q2T), em repouso e olhos abertos; 27 cortes axiais; espessura de corte=4mm; gap= 1mm; FOV=220x220mm²; ; matriz=64x64; scan time=7min14s.</p>	<p>Cérebro completo</p>	<p>Explorar o CBF em doentes de DM com atraso psicomotor (AP) em comparação com doentes sem AP e indivíduos saudáveis. Observar que alterações existem no CBF após 8 semanas de tratamento farmacológico antidepressivo.</p>	<p>60 indivíduos com DM, dos quais 30 mostraram AP e 30 sem esse sintoma. GC 30. No <i>follow-up</i> apenas 11 doentes com AP e 11 sem AP realizaram RM.</p>	<p>Na primeira avaliação de ASL, o grupo com AP mostrou CBF significativamente diminuído no córtex motor primário direito, em comparação com o GC e o grupo de doentes sem AP; observou-se um aumento significativo do CBF no Córtex Cingulado Latero-Medial nos doentes de DM. No <i>follow-up</i>, o CBF do córtex motor primário direito estava aumentado no grupo com AP, em comparação com o grupo sem AP; o grupo com AP mostrou significativo aumento de CBF no córtex motor primário direito, em comparação com a primeira RM.</p>	<p>Amostra pequena no follow-up e heterogênea em faixa etária e escolaridade. ASL suscetível a artefactos de movimento. Medicação variável em fármaco e dosagem.</p>
<p>Increased ASL-CBF in the right amygdala predicts the first onset of depression in healthy young first-degree relatives of patients with major depression.</p>	<p>B0=3T Siemens. Sequência PASL; 31 cortes axiais; espessura de corte=3mm; gap=0,75mm; FOV=256x256mm; Flip Angle=90°; voxel size=4mmx4mmx3mm; matriz=64x64; TR=3249ms; TE=13ms; T1=700ms; T12=1800ms; scan time=4min20s. 45 pares control/label. Pré-processamento por ASL Perfusion MRI Signal Processing Toolbox (ASLtbx): reorientação da imagem, correção de movimento, definição de imagem M0 e imagem anatômica, filtro temporal, kernel Gaussiano isotrópico (FWHM=6mm) e remoção de tecido não cerebral, quantificação de CBF e normalização.</p>	<p>Amígdala</p>	<p>Foram acompanhados jovens adultos com (FH+) e sem (FH-) história familiar de DM durante 33 meses, para investigar o CBF antes e após o diagnóstico de DM.</p>	<p>198 jovens com FH+ realizaram ASL, destes 32 desenvolveram doença (DD/FH+), 107 não desenvolveram (GC/FH+) e 89 (GC/FH-), os restantes foram excluídos por outras doenças. O grupo DD/FH+ repetiu ASL após diagnóstico (sem tratamento) e o grupo HC/FH+ e GC/FH- repetiu num segundo momento.</p>	<p>Observou-se que jovens adultos saudáveis com história familiar de DM, que exibem aumento de CBF na amígdala, são mais suscetíveis de desenvolver doença do que os restantes. No <i>follow-up</i> este grupo mostrou uma diminuição de CBF em relação à <i>baseline</i>.</p>	<p>Falta de grupo controlo DD/FH-.</p>
<p>Associations between executive function impairment and biochemical abnormalities in depressed adolescents with non-suicidal self-injury.</p>	<p>B0=3T GE. S-MR 2D multivoxel, sequência PRESS, com pulso de supressão de água por CHESS; TR=1000ms; TE=144ms; NEX=1; Espessura de corte=10mm; FOV=180x180mm; matriz espacial=240x240; 49 voxels com 7,5x7,5x10mm³; Scan time=5min28s. Tempo de aquisição por doente=16min24s; Automatic pre-scanning com FWHM<10Hz e Water Suppression>98%; Análisisado por GE AW4.5; Ratios calculados: NAA/Cr e Cho/Cr.</p>	<p>CPF bilateral, CCA, NL e tálamo</p>	<p>Observar diferenças nos ratios NAA/Cr e Cho/Cr em adolescentes com diagnóstico de DM, não medicados, com história de lesão corporal autoinfligida (LCAI) sem intenção de suicídio nos últimos 6 meses e adolescentes sem história de LCAI (não medicados).</p>	<p>86 jovens (12-25) com MD, dos quais 40 tiveram pelo menos um episódio de LCAI nos últimos 6 meses e os restantes 46 sem história de LCAI. GC 28 jovens saudáveis</p>	<p>O grupo MD com LCAI mostrou ratios significativamente altos de NAA/Cr no tálamo direito em relação ao grupo sem LCAI e ao GC. Já no NL esquerdo, o grupo MD com LCAI mostrou ratios significativamente baixos de NAA/Cr, em relação ao GC. O grupo MD sem história de LCAI mostrou ratios significativamente baixos de NAA/Cr no CPF esquerdo, em relação ao GC, mas altos ratios de Cho/Cr no tálamo direito, em relação ao grupo MD com LCAI e ao GC. Não se observaram diferenças significativas nos ratios NAA/Cr e Cho/Cr no NL direito entre os grupos MD e o GC.</p>	<p>Tamanho da amostra; não foi tomado em consideração que os doentes de MD com história de LCAI podem estar já em remissão do comportamento, podendo causar viés nos resultados.</p>

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde | Alterações espectroscópicas e de perfusão cerebral na depressão major por ressonância magnética: Revisão Sistemática

<p>Variation in Thyroid-Stimulating Hormone and Cognitive Disorders in Unmedicated Middle-Aged Patients with Major Depressive Disorder: A Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study.</p>	<p>B0=3T GE. S-MR 2D multivoxel, sequência PRESS, com pulso de supressão de água por Chemical Shift Selective Saturation (CHESS); TR=2000ms; TE=32ms; NEX=1; Espessura de corte=15mm; FOV=100X100mm; matriz=16x16; 55 voxels com 7,5x7,5x10mm³; Scan time=5min28s; Automatic pre-scanning com FWHM<10Hz e Water Suppression>98%; Analisado por GE AW4.5; Ratios calculados: NAA/Cr e Cho/Cr.</p>	<p>CPF bilateral e cerebelo</p>	<p>Observar diferenças nos ratios NAA/Cr e Cho/Cr em adultos de meia-idade com diagnóstico de primeiro episódio de DM e correlacionar com resultados da hormona estimulante da tiroide (TSH) e testes neurofisiológicos.</p>	<p>30 doentes de meia-idade (45-59A) de primeiro episódio de DM não medicados. GC 30</p>	<p>O grupo de DM mostrou scores significativamente baixos nos testes de rapidez de processamento, memória de trabalho, aprendizagem verbal, raciocínio de resolução de problemas, aprendizagem visual e cognição composta em relação ao GC, com ratios significativamente baixos de NAA/Cr no CPF direito e níveis de TSH.</p>	<p>Amostra pequena e estudo limitado às zonas e metabolitos estudados.</p>
---	---	---------------------------------	--	--	--	--