

# N

# euroanatomia dos transtornos de humor

LUCIANA VISMARI

Mestre em Psicobiologia – UNIFESP;

Farmacêutica Bioquímica – UNESP;

Professora de Fisiologia – UNINOVE.

luvismari@uninove.br

## RESUMO

Diversas alterações neuroanatômicas e bioquímicas têm sido encontradas em pacientes portadores dos mais diferentes tipos de transtornos psiquiátricos, entre eles a depressão. Isso tem levado os pesquisadores a tentar identificar qual seria o padrão de alterações comuns a cada tipo de patologia psiquiátrica. Este trabalho procura fazer uma revisão da literatura a respeito das principais anormalidades neuroanatômicas observadas em pacientes unipolares e bipolares, com destaque para os lobos pré-frontal, frontal e temporal, córtex orbitofrontal, tálamo, amígdala, hipocampo, núcleos da base e eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Apesar de os dados da literatura se mostrarem bastante controversos, existe uma grande expectativa de que haja um padrão diferencial de envolvimento cerebral em pacientes unipolares e bipolares, sugerindo que esses dois tipos de transtorno de humor são biologicamente diferentes.

*Palavras-chave:* Depressão. Diferenças neuroanatômicas. Mania. Transtornos de humor.

## ABSTRACT

Several neuroanatomical and biochemical alterations have been reported in patients with different kinds of psychiatric disorders, like depression. These findings have conducted many researchers to identify which would be the pattern of abnormalities of each psychiatric pathology. The objective of this paper is to review the literature about the main neuroanatomical abnormalities observed in unipolar and bipolar patients. The main structures reported were prefrontal, frontal and temporal lobus, orbitofrontal cortex, thalamus, amygdale, hippocampus, basal ganglia and hypothalamus-hypophysis-adrenal axis. Although many controversies in the literature, there is an important expectation about a differential pattern in the neuroanatomy of unipolar and bipolar patients, suggesting that these disorders are biologically different.

*Key words:* Depression. Mania. Mood disorders. Neuroanatomical differences.

Recebido em: 24 maio 2004

Aceito em: 31 maio 2004

## Introdução

Segundo o *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4 (DSM4)*, os transtornos de humor são divididos em:

- Transtornos depressivos (depressão unipolar);
- Transtornos bipolares;
- Transtorno de humor devido a uma condição médica geral;
- Transtorno de humor induzido por substâncias.

Os transtornos depressivos (transtorno depressivo maior, distímia e transtorno depressivo não especificado) são distinguidos dos transtornos bipolares pelo fato de não haver história de episódios de hipomania, mania ou mistos. Os transtornos bipolares (bipolar tipo 1 [I], tipo 2 [II], ciclotímico e bipolar não especificado) envolvem a presença (ou história) de episódios de mania, mistos ou hipomaniacos, normalmente acompanhados pela presença (ou história) de episódio depressivo maior.

O deprimido apresenta distúrbios de sono (usualmente insônia), diminuição do apetite, perda de peso (mas algumas vezes hiperfagia), perda de prazer ou interesse (anedonia), humor deprimido, além de mudanças no comportamento psicomotor. Os episódios maníacos, em contraste à depressão, são caracterizados por humor elevado, expansivo ou irritado, acompanhado de hiperatividade, energia e libido aumentados, diminuição do sono, aumento do apetite e níveis elevados de atividade (KANDEL, 1991).

O Transtorno Afetivo mais comum, a depressão unipolar, foi descrito no século V a. C. por Hipócrates, que acreditava ser o humor dependente do balanço de quatro líquidos corpóreos – sangue, fleuma, bile amarela e bile negra – cujo excesso causaria a depressão. De fato, na Grécia antiga, o termo para depressão – melancolia – significava bile negra. Apesar de essa explicação para a etiologia da depressão

parecer estranha, a visão de que os transtornos psicológicos refletem processos físicos ainda hoje é correta (KANDEL, 1991).

## Material e método

### 1. A neuroanatomia dos transtornos de humor

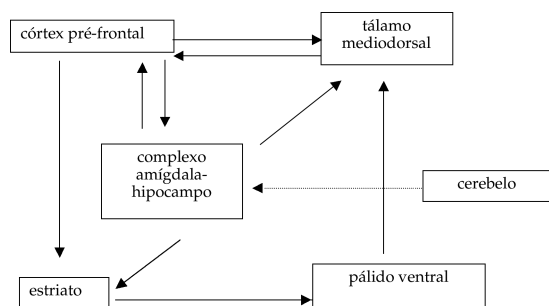
Uma variedade de distúrbios neuroanatômicos e bioquímicos tem sido encontrada em várias populações de indivíduos que sofrem dos mais diferentes tipos de transtornos psiquiátricos, entre eles a depressão (JOSEPH, 1996). A possibilidade de que tais anormalidades cerebrais possam ser detectáveis tem estimulado a realização de diversos estudos de neuroimagem, os quais vêm apresentando crescente importância na investigação de transtornos afetivos, com pesquisadores examinando tanto mudanças volumétricas de estruturas específicas do cérebro quanto alterações vasculares dentro da substância branca e cinzenta. Estudos recentes estabelecem correlações, inclusive entre alterações na neuroimagem de transtornos unipolares e bipolares (STEFFENS; KRISHNAN, 1998).

Ao se falar em estudos de neuroimagem, uma distinção deve ser feita entre os estudos funcionais, realizados por meio de tomografia por emissão de pósitrons (PET) e por tomografia por emissão de fóton único (SPECT) e os estruturais, desenvolvidos por tomografia computadorizada (TC) e imagem por ressonância magnética (MRI). (DREVETS, 1998).

Segundo revisão feita por Soares; Mann (1997), diversos estudos têm buscado uma compreensão da neuroanatomia dos transtornos de humor, sendo proposto que tanto as desordens primárias de humor quanto as secundárias podem envolver anormalidades em circuitos neuroanatômicos fronto-subcorticais cerebrais específicos. O córtex pré-frontal tem extensa conexão com os circuitos corticais e

subcorticais, que podem reforçar sua importância nas funções cognitivas e na modulação da atividade límbica. As principais estruturas subcorticais participantes desse circuito são os núcleos da base, o tálamo, o hipotálamo, o tronco cerebral e os tratos da substância branca que conectam essas estruturas, entre elas e o córtex cerebral.

Um circuito límbico-tálamo-cortical que consiste da amígdala, núcleo mediodorsal do tálamo e o córtex pré-frontal ventrolateral e medial e um circuito límbico-estriatal-palidal-talâmico compreendendo o estriato, o pálido ventral e os componentes do outro circuito são os principais circuitos neuroanatômicos que têm sido propostos na fisiopatologia dos transtornos de humor. Além disso, o cerebelo, por meio de conexões com o tronco e estruturas límbicas, pode também estar envolvido na regulação do humor (SOARES; MANN, 1997; DREVETS, 1998). Tal circuito pode ser conferido na Figura 1:



**Figura 1** – Modelo neuroanatômico de regulação de humor (SOARES; MANN, 1997).

A transmissão através desses circuitos difere de acordo com os subtipos de depressão, uma vez que lesões envolvendo o córtex pré-frontal (Ex.: tumor) e doenças dos núcleos da base (Ex.: Síndrome de Parkinson ou de Huntington), as quais são associadas aos mais altos níveis de depressão em relação a outras condições similarmente debilitantes, resultam em disfunção em pontos distintos desse circuito que afeta a

transmissão sináptica (DREVETS, 1998). Assim, é possível afirmar que anormalidades nessas regiões do cérebro, ou em áreas contíguas que afetem a conexão entre essas regiões, reflitam mau funcionamento desses circuitos, associado com o desenvolvimento de transtornos de humor. Alternativamente, anormalidades desses circuitos confeririam vulnerabilidade aos transtornos de humor, e seu início poderia ser determinado por interações com fatores genéticos e ambientais. Portanto, as influências genética, ambiental e de fatores degenerativos durante o desenvolvimento dessas estruturas cerebrais, de forma ainda não esclarecida, podem determinar o início dos transtornos de humor (SOARES; MANN, 1997)

Diversos estudos têm procurado esclarecer as anormalidades neuroanatômicas presentes nos cérebros de pacientes unipolares e bipolares. As principais alterações implicadas nos transtornos de humor podem ser resumidas da seguinte forma:

1. Anormalidades cerebrais generalizadas
  - Atrofia cerebral (medidas ventriculares, medidas sulcais, volume cerebral)
  - Lesões da substância branca
2. Anormalidades cerebrais regionais
  - Regiões corticais
  - Regiões subcorticais (tálamo, amígdala e hipocampo, gânglios da base)
  - Estruturas da fossa posterior (cerebelo)
  - Outros (eixo hipotálamo-hipófise-adrenal [HPA]; núcleo supraquiasmático [SCN]; lateralidade das lesões anatômicas)

Apesar de a literatura apresentar grande número de estruturas envolvidas nos transtornos de humor, o texto a seguir busca descrever, de uma forma geral, algumas das principais anormalidades encontradas principalmente nos transtornos unipolares e bipolares, a saber:

## 2. Regiões corticais

### 2.1 Lobos pré-frontal e frontal

Diversos estudos têm observado, por meio de PET, que pacientes unipolares e bipolares apresentam hipometabolismo no córtex pré-frontal anterolateral esquerdo e que a severidade da depressão é correlacionada com a diminuição do metabolismo frontal esquerdo. (GEORGE; KETTER; POST, 1993).

Alguns estudos utilizando SPECT encontraram que o metabolismo do lobo frontal retorna ao normal após o tratamento com drogas e conseqüente resolução do episódio depressivo, e que a normalização no lobo frontal esquerdo ocorre com a melhora sintomática da depressão independentemente de o tratamento ter sido farmacológico ou terapia cognitiva (GEORGE et al., 1993).

A partir da análise de diversos trabalhos, Soares; Mann (1997) encontraram evidências de anormalidades estruturais no lobo frontal de pacientes com depressão unipolar, mas não em pacientes bipolares. Levando-se em consideração que a maioria dos estudos analisou o lobo frontal e apenas um trabalhou com regiões do córtex pré-frontal, há necessidade de melhores estudos do volume da substância cinzenta do córtex pré-frontal. Tal região parece ser a chave do modelo neuroanatômico de regulação do humor, sendo provavelmente uma área anatômica importante na depressão unipolar.

### 2.2 Córtex orbitofrontal

O córtex orbitofrontal (COF) desempenha um papel importante em diversas funções neuropsicológicas, entre elas a regulação do humor. Um estudo recente examinou o COF em 31 pacientes com depressão maior, não medicados, comparados a 34 controles saudáveis por meio de MRI. Os resultados mostraram que pacientes com depressão maior apresentam volume reduzido de substância cinzenta no COF,

apesar de apenas os pacientes do sexo masculino terem exibido volumes do COF medial direito e esquerdo menores que os do controle do mesmo sexo. O significado funcional e psicopatológico de tais diferenças necessita de maiores estudos (LACERDA et al., 2004).

### 2.3 Lobo temporal

Há discordância no que diz respeito à presença de anormalidades estruturais no lobo temporal de pacientes bipolares. Alterações foram encontradas em quatro de sete estudos por MRI, realizados em pacientes bipolares, mas não em unipolares (SOARES; MANN, 1997). A maioria dos trabalhos constatou diminuição do volume do lobo temporal, porém alguns verificaram aumento. Assim, estudos com um melhor delineamento dessa região são necessários, tendo em vista as evidências de um maior envolvimento dessa área em depressões bipolares (STEFFENS; KRISHNAN, 1998).

## 3. Regiões subcorticais

### 3.1 Tálamo

Um estudo recente utilizando MRI em 25 pacientes bipolares, 17 unipolares e 39 controles sadios não encontrou diferenças significativas nos volumes talâmicos direito e esquerdo entre os grupos avaliados. Apesar de alterações funcionais no tálamo serem implicadas na fisiopatologia dos transtornos de humor, parece não haver anormalidade quanto ao seu tamanho em pacientes unipolares e bipolares (CAETANO et al., 2001), embora alguns trabalhos tenham relatado que infartos do tálamo direito podem estar relacionados ao desenvolvimento de mania. (SOARES; MANN, 1997).

### 3.2 Amígdala e hipocampo

A participação do hipocampo na depressão tem sido investigada. Níveis cerebrais cronicamente elevados de glicocorticóides

associados com depressão têm levado investigadores a procurar evidências de atrofia hipocampal como uma consequência do excesso desses glicocorticóides. Estudos prévios eram freqüentemente limitados por uma pobre resolução entre o hipocampo e a amígdala, gerando relatos sobre o volume do complexo amígdala-hipocampo, com alguns achados positivos e outros negativos em depressão (STEFFENS; KRISHNAN, 1998).

A amígdala, por sua vez, é a única estrutura na qual o fluxo sanguíneo regional (FS) e o metabolismo de glicose consistentemente se correlacionam de forma positiva com a severidade da depressão (DREVETS, 1998). Além de estar elevada nos estados deprimidos, FS e metabolismo na amígdala esquerda parecem anormalmente elevados, embora em menor proporção, em pacientes assintomáticos, isto é, entre episódios depressivos e que não estejam em tratamento. Alternativamente, durante tratamentos antidepressivos que tanto melhoram os sintomas de depressão quanto ajudam a prevenir as recaídas, o metabolismo da amígdala diminui em direção à normalidade (DREVETS, 1998).

Em termos morfológicos, Pearlson et al. (1997), com o uso de MRI, encontraram que pacientes bipolares apresentam amígdala esquerda menor e um maior giro temporal, quando comparados a controles normais ou pacientes esquizofrênicos.

Há fortes evidências de que a atividade da amígdala anormalmente elevada pode conferir susceptibilidade às recaídas e recorrências de episódios depressivos. Alguns estudos têm constatado que a amígdala confere significado emocional aos estímulos e organiza as manifestações comportamentais, autonômicas e neuroendócrinas da expressão emocional. Assim, uma possível explicação para o hipermetabolismo é que a atividade da amígdala

estimula os neurônios que contêm o hormônio liberador de corticotropina (CRH) no núcleo paraventricular do hipotálamo para liberar CRH via projeções diretas e indiretas. Durante episódios depressivos, o metabolismo da amígdala se correlaciona positivamente com os níveis de cortisol plasmático, porque seu hipermetabolismo e a liberação de cortisol podem estar ligados na depressão. A falência em normalizar a função de glicocorticóides durante o tratamento com antidepressivos pode estar associada com risco aumentado de relapsos depressivos (DREVETS, 1998).

Atualmente já se discute a liberação de CRH por estruturas extra-hipotalâmicas, sendo o núcleo central da amígdala responsável por sua liberação em condições de estresse psicogênico (MERALI et al., 2003). Nesse sentido, têm sido estudadas drogas que bloqueiam CRH para diminuir a ansiedade e a depressão (NEMEROFF, 2002; SAPOLSKI, 2003).

Um outro estudo comparando 24 pacientes bipolares com 36 indivíduos saudáveis observou que os pacientes apresentavam um volume maior de amígdala esquerda quando comparados aos controles (BRAMBILLA et al., 2003). Por outro lado, Hastings e colaboradores (2004) observaram que mulheres deprimidas apresentavam um volume menor de amígdala quando comparadas aos seus controles; tal alteração não foi constatada em homens deprimidos. Este estudo sugere que a biologia dos transtornos de humor em mulheres pode diferir, em alguns aspectos, da dos homens, o que talvez contribua para a compreensão da alta incidência de depressão em mulheres.

### 3.3 Núcleos da base

Diversos trabalhos encontraram um menor volume dos núcleos da base (do caudado bilateralmente, do putâmen ou do estriado como um todo) em pacientes unipolares, mas não em

bipolares (SOARES; MANN, 1997), com achados particularmente marcantes em idosos deprimidos (STEFFENS; KRISHNAN, 1998). Os pacientes bipolares, por sua vez, parecem apresentar um alargamento do caudado, como observado por Aylward et al. (1994) na análise do caudado-putâmen e globo pálido de 30 pacientes bipolares, por meio da qual encontraram um maior volume do caudado comparado aos controles.

Alguns autores não encontraram diferenças entre idosos com início de depressão cedo ou tardio, quando eles controlaram por idade e fatores de risco cérebro-vasculares, sugerindo que a severidade das hiperintensidades associadas com a depressão de início tardio parece, em estudos prévios, estar relacionada com idade e doenças cérebro-vasculares. (STEFFENS; KRISHNAN, 1998).

A depressão também foi examinada nos transtornos degenerativos subcorticais. Estudos transversais da doença de Parkinson (DP) mostraram que 20% dos pacientes podem apresentar depressão maior e aproximadamente 20% apresentam formas menores. Longitudinalmente, entretanto, mais de 59% dos pacientes com DP podem apresentar episódio depressivo maior em alguma etapa da doença. Por haver uma degeneração de fibras dopaminérgicas nigroestriadas em Parkinson e a sobreposição de alguns sintomas entre ambos os transtornos, estes achados estariam a indicar um papel do sistema dopaminérgico na fisiopatologia da depressão (LAFER; RENSHAW; SACHS, 1998).

Diversos estudos têm relatado uma diminuição no volume dos núcleos da base em pacientes com depressão maior. Um estudo recente avaliou o volume do caudado, putâmen e globo pálido de 25 pacientes com depressão maior e de 48 voluntários sadios, utilizando MRI. Os resultados não mostraram diferenças entre os dois grupos quanto ao volume. No entanto, os pacientes apresentaram menor assimetria no

volume do globo pálido, além de os volumes do putâmen esquerdo se correlacionarem inversamente com a duração da doença e o do globo pálido esquerdo diretamente com o número de episódios prévios. Esses resultados sugerem que anormalidades na lateralização e alterações neurodegenerativas podem participar da patofisiologia da depressão maior (LACERDA et al., 2003).

### 3.4 Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA)

Entre alguns grupos que sofrem de depressão, parece que há uma disfunção no sistema de *feedback* regulatório de secreção de cortisol e, conseqüentemente, do eixo HPA. Isso resulta em uma hipersecreção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e cortisol com um correspondente decréscimo dos níveis de noradrenalina, o que resultaria em depressão (JOSEPH, 1996).

Esse eixo está criticamente envolvido na adaptação às mudanças estressantes no ambiente interno ou externo, sendo a hiperatividade das glândulas adrenais claramente associada com a depressão maior (JOSEPH, 1996). De fato, tais glândulas têm apresentado um aumento de tamanho na depressão maior, voltando ao normal em períodos de remissão. Em parte, isso pode ser secundário ao estresse (interno ou externamente induzido) e/ou uma disfunção do sistema regulatório de *feedback* do HPA, como já descrito (JOSEPH, 1996).

Dadas as evidências de uma hiperatividade de HPA na depressão, investigadores têm examinado a glândula hipófise nos Transtornos de Humor. Observou-se que pacientes deprimidos possuem uma área seccional cruzada e volume da hipófise maiores do que os controles, sendo a diferença especialmente proeminente em idosos (STEFFENS; KRISHNAN, 1998).

Segundo revisão de Barden; Reul; Holsboer (1995), a normalização do eixo HPA hiperativo

ocorre durante uma terapia bem-sucedida com antidepressivos, o que pode ser o resultado de um aumento no número de receptores celulares para glicocorticóides, conferindo ao sistema HPA maior susceptibilidade ao *feedback* inibitório do cortisol. Isso sugere que os antidepressivos teriam um mecanismo de ação em comum, agindo nos genes para receptores de glicocorticóides (BARDEN et al., 1995).

Em um estudo mais recente, Sassi e colaboradores (2001) avaliaram, por meio de MRI, o volume da glândula hipófise em 23 pacientes bipolares, 13 pacientes unipolares e 34 indivíduos saudáveis. Os pacientes bipolares apresentaram volumes de hipófise significativamente menores do que os demais grupos estudados. Tal resultado confirma os indícios de uma disfunção do eixo HPA na base do transtorno bipolar.

## Resultado e discussão

A maioria dos estudos de PET e SPECT na depressão primária e secundária tem demonstrado uma diminuição na atividade do córtex frontal, a qual é, em alguns casos, proporcional à severidade da depressão. O hipometabolismo frontal parece ser relacionado ao estado do indivíduo, uma vez que há uma normalização após o tratamento. Apesar de os lobos frontais terem implicações mais consistentes, outras regiões cerebrais também funcionam anormalmente e é possível que estejam relacionadas a subtipos clínicos ou fenomenológicos (GEORGE et al., 1993).

Estudos neuroanatômicos sobre as depressões unipolar e bipolar encontraram várias alterações estruturais, reforçando a hipótese de que os transtornos de humor são associados com anormalidades da estrutura regional do cérebro, em particular de regiões envolvidas com a regulação do humor, ao contrário de uma atrofia global (SOARES; MANN, 1997).

As anormalidades mais consistentes encontradas em pacientes unipolares foram evidências de uma diminuição dos núcleos da base, cerebelo e, possivelmente, do lobo frontal, o que pode refletir uma atrofia local. O transtorno bipolar, por sua vez, parece estar associado com um alargamento do terceiro ventrículo, uma diminuição do cerebelo e talvez do lobo temporal, além de possíveis mudanças no hipocampo. Tanto os pacientes bipolares como os idosos unipolares apresentam níveis aumentados de substância branca subcortical e hiperintensidades periventriculares. A depressão bipolar tende a apresentar características mais melancólicas e severas, enquanto a unipolar parece ter um padrão mais amplo de apresentação de sintomas (SOARES; MANN, 1997).

Em um estudo mais recente, padrões diferentes de alterações neuroanatômicas foram encontrados em pacientes com transtornos de humor. A depressão unipolar parece associar-se a anormalidades no lobo frontal (particularmente no córtex pré-frontal subgenua), gânglios da base (especialmente estriado), cerebelo e complexo amígdala/hipocampo. Na depressão bipolar, são notadas anormalidades no terceiro ventrículo, lobo frontal, cerebelo e, possivelmente, no lobo temporal. (BEYER; KRISHNAN, 2002). Esse padrão diferencial de envolvimento cerebral em pacientes unipolares e bipolares sugere que estes dois tipos de transtorno de humor são biologicamente diferentes, o que poderia ressaltar as diferenças na apresentação da depressão nesses dois subtipos (SOARES; MANN, 1997).

## Referências

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Mood disorders. In: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4 ed., p. 317-391. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.

- AYLWARD, E. H.; ROBERTS-TWILLIE, J. V.; BARTA, P. E.; KUMAR, A. J.; HARRIS, G. J.; GEER, M.; PEYSER, C. E.; PEARLSON, G. D. Basal ganglia volumes and white matter hyperintensities in patients with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, v. 151, n. 5, p. 687-693, 1994.
- BARDEN, N.; REUL, M. H. M.; HOLSBOER, F. Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system? *TINS*, v. 18, n. 1, p. 6-11, 1995.
- BEYER, J. L.; KRISHNAN, K. R. Volumetric brain imaging findings in mood disorders. *Bipolar Disord*, v. 4, n. 2, p. 89-104, 2002.
- BRAMBILLA, P.; HARENSKI, K.; NICOLETTI, M.; SASSI, R. B.; MALLINGER, A. G.; FRANK, E.; KUPFER, D. J.; KESHAVAN, M. S.; SOARES, J. C. MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. *American Journal of Psychiatry*, v. 37, n. 4, p. 287-295, 2003.
- CAETANO, S. C.; SASSI, R.; BRAMBILLA, P.; HARENSKI, K.; NICOLETTI, M.; MALLINGER, A. G.; FRANK, E.; KUPFER, D. J.; KESHAVAN, M. S.; SOARES, J. C. MRI study of thalamic volumes in bipolar and unipolar patients and healthy individuals. *American Journal of Psychiatry*, v. 30; n. 3, p. 161-168, 2001.
- DREVETS, W. C. Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annual Review of Medicine*, v. 49, p. 341-361, 1998.
- GEORGE, M. S.; KETTER, T. A.; POST, R. M. Spect and pet imaging in mood disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 54, suppl. 1, p. 6-13, 1993.
- HASTINGS, R. S.; PARSEY, R. V.; OQUENDO, M. A.; ARANGO, V.; MANN, J. J. Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. *Neuropsychopharmacology*, v. 29, n. 5, p. 952-959, 2004.
- JOSEPH, R. Neuroanatomy of psychosis: depression, mania hysteria, obsessive-compulsions, hallucinations, schizophrenia. In: *Neuropsychiatry, neuropsychology and clinical neuroscience*, 2 ed., p. 595-622. Baltimore: Library of Congress, 1996.
- KANDEL, E. R. Disorders of mood: depression, mania and anxiety disorders. In: KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSEL, T. M. *Principles of neural science*, 3 ed., p. 869-883. Nova York: Elsevier Science, 1991.
- LACERDA, A. L.; NICOLETTI, M. A.; BRAMBILLA, P.; SASSI, R. B.; MALLINGER, A. G.; FRANK, E.; KUPFER, D. J.; KESHAVAN, M. S.; SOARES, J. C. Anatomical mri study of basal ganglia in major depressive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, v. 124, n. 3, p. 129-140, 2003.
- LACERDA, A. L.; KESHAVAN, M. S.; HARDAN, A. Y.; YORBIK, O.; BRAMBILLA, P.; SASSI, R. B.; NICOLETTI, M.; MALLINGER, A. G.; FRANK, E.; KUPFER, D. J.; SOARES, J. C. Anatomic evaluation of the orbitofrontal cortex in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, ano 15, v. 55, n. 4, p. 353-358, 2004.
- LAFER, B.; RENSHAW, P. F.; SACHS, G. S. Depressão maior e os gânglios da base. In: MIGUEL, E. C.; RAUCH, S. L.; LECKMAN, J. F. *Neuropsiquiatria dos gânglios da base*, 2 ed., p. 263-277. São Paulo: Lemos Editorial, 1998.
- MERALI, Z.; MICHAUD, D.; MCINTOSH, J.; KENT, P.; ANISMAN, H. Differential involvement of amygdaloid crh system(s) in the salience and valence of the stimuli. *Progress Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 27, n. 8, p. 1201-1212, 2003.
- NEMEROFF, C. B. New directions in the development of antidepressants: the interface of neurobiology and psychiatry. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 17 suppl 1, p. 13-16, 2002.
- PEARLSON, G. D.; BARTA, P. E.; POWERS, R. E.; MENON, R. R.; RICHARDS, S. S.; AYLWARD, E. H.; FEDERMAN, E. B.; CHASE, G.; PETTY, R. G.; TIEN, A. Y. Medial and superior temporal gyral volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, v. 41, p. 1-14, 1997.
- SAPOLSKI, R. Assumindo o controle do estresse. *Scientific American Brasil*, v. 17, p. 79-87, 2003.
- SASSI, R. B.; NICOLETTI, M.; BRAMBILLA, P.; HARENSKI, K.; MALLINGER, A. G.; FRANK, E.; KUPFER, D. J.; KESHAVAN, M. S.; SOARES, J. C. Decreased pituitary volume in patients with bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, v. 50, n. 4, p. 271-280, 2001.
- SOARES, J. C.; MANN, J. J. The anatomy of mood disorders – review of structural neuroimaging studies. *Biological Psychiatry*, v. 41, p. 86-106, 1997.
- STEFFENS, D. C.; KRISHNAN, R. R. Structural neuroimaging and mood disorders: recent findings, implications for classification and future directions. *Biological Psychiatry*, v. 43, p. 705-712, 1998.