LYSSANDRA DOS SANTOS TASCONE

**Morfometria baseada no voxel e sintomas neuropsiquiátricos na
Doença de Alzheimer e no comprometimento cognitivo sem demência**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências
Programa de Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Cássio Machado de Campos Bottino**

**(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A
versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)**

São Paulo

2013

LYSSANDRA DOS SANTOS TASCONE

**Morfometria baseada no voxel e sintomas neuropsiquiátricos na
Doença de Alzheimer e no comprometimento cognitivo sem demência**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências
Programa de Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Cássio Machado de Campos Bottino**

**(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A
versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)**

**São Paulo
2013**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Tascone, Lyssandra dos Santos

Morfometria baseada no voxel e sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer e no comprometimento cognitivo sem demência/ Lyssandra dos Santos Tascone. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Psiquiatria.

Orientador: Cássio Machado de Campos Bottino.

Descritores:1.Psicose 2.Depressão 3.Agitação psicomotora 4.Hiperatividade 5.Sintomas comportamentais 6.Doença de Alzheimer 7.Imagem por ressonância magnética 8.Mapeamento encefálico

USP/FM/DBD-174/13

Dedicatória

Ao meu pai, Manoel Eloy dos Santos, e de forma especial à minha mãe,
Carmen Elisabeth Heidrich (*In memoriam*), por terem me ensinado a buscar a
realização de sonhos com perseverança e dedicação.
Ao meu esposo, Francisco Tascone, por seu amor e apoio incondicional.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Cássio Machado de Campos Bottino, por proporcionar valiosas oportunidades de crescimento acadêmico, mas especialmente, pela oportunidade de uma grande realização da qual consistiu o doutorado sanduíche.

À Prof^a. Dra. Martha Payne, por todo seu apoio, reconhecimento e valorização de meus esforços pessoais e acadêmicos.

Ao Prof. Dr. David Steffens, por sua confiança e por ter viabilizado a realização do doutorado sanduíche.

Ao Prof. Dr. James Macfall, por ter sido meu mentor durante o período de estágio no exterior.

A todas as pessoas do *Neuropsychiatric Imaging Research Laboratory*, Sr. Kulpreet Singh, Sra. Cynthia Key e Sr. Christopher Glessner, por sua acolhida. E, especialmente ao Sr. Brian Boyd, por fornecer o suporte computacional para a realização da análise dos dados, e ao Prof. Dr. Robert Rybczynski, por seu incentivo e incansável apoio durante minhas atividades no exterior.

À CAPES, por ter concedido o apoio financeiro para a realização das atividades no exterior.

Ao Prof. Dr. Geraldo Busatto, Prof^a. Dra. Sheila Cavalcante Caetano e Prof. Dr. Fábio Duran por suas sugestões atribuídas na banca do Exame de Qualificação.

Ao Laboratório de Investigação Médica 21 (LIM21), por proporcionar as ferramentas necessárias para a análise dos dados e, especialmente, ao Prof. Dr. Fábio Duran por fornecer os fundamentos práticos iniciais do processamento de imagem.

À Sra. Alessandra Vieira Rodrigues de Moraes, por auxiliar sempre da melhor maneira nas diversas etapas do estudo.

À Sra. Elisa Fukushima e Sra. Isabel Ataíde, pelo apoio frente aos processos de documentação e ao cumprimento do regulamento da pós-graduação.

Aos pacientes e seus familiares, por confiarem suas vidas a meus cuidados e fornecerem os dados para realização deste estudo.

Ao querido amigo Prof. Dr. Hildeberto Tavares Jr. e ao Prof. Dr. Francisco Lotufo Neto, pela compreensão e pronta disposição em apoiar.

À Psic. Maria de Fátima de Almeida Prado, por incentivar a coragem nos percursos mais difíceis.

À Dra. Vera Lúcia Delascio Lopes pelo carinho e incansável apoio manifestado durante este caminho.

A Fr. Michael Martin, por favorecer acolhida e profunda reflexão.

Aos meus amigos e familiares, por compreenderem minhas dificuldades e me incentivarem, em especial aos amigos de Durham, North Carolina, U.S.

**“Se uma pessoa fizesse apenas o que entende,
jamais avançaria um passo.”**

Clarice Lispector

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in IndexMedicus*.

Sumário

Dedicatória	i
Agradecimentos	ii
Lista de Figuras	x
Lista de Tabelas	xii
Abreviaturas, símbolos e siglas	xiv
Resumo	xvi
Abstract	xviii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Aspectos Gerais da Doença de Alzheimer	1
1.2. Sintomas Neuropsiquiátricos da Demência	3
1.3. Categorização de Síndromes de Sintomas Neuropsiquiátricos	6
1.4. Neuroimagem na Doença de Alzheimer e no Comprometimento Cognitivo Leve	7
1.5. Neurobiologia dos Sintomas Neuropsiquiátricos na Demência	9
1.5.1. Psicose	11
1.5.2. Agitação	15
1.5.3. Depressão	17
1.5.4. Ansiedade	21
1.5.5. Apatia	23
1.5.6. Outros SNPs	24
1.6. Morfometria baseada no voxel e aplicação em transtornos neuropsiquiátricos	28
2. JUSTIFICATIVA	32
3. OBJETIVOS	33
Gerais	33
Específicos	33

4. MÉTODOS.....	34
4.1. Descrição das Fases de Coleta dos Dados.....	34
4.2. Critérios de inclusão e exclusão das imagens no processamento	36
4.3. Sintomas Neuropsiquiátricos	38
4.4. Aquisição das Imagens por Ressonância Magnética	40
4.5. Pré-processamento e análise de imagens	41
4.5.1 Etapas de Pré-processamento:	42
4.5.1.1. MRlcron.....	42
4.5.1.2. SPM8-DARTEL	42
Segmentação	43
Normalização espacial	44
Modulação.....	45
4.5.2. Análise Estatística	48
4.6. Análise Estatística	55
4.7. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	56
5. RESULTADOS	57
5.1. Distribuição dos Dados Demográficos	58
5.2. Testes cognitivos e gravidade do quadro cognitivo (CDR).....	60
5.3. Sintomas neuropsiquiátricos.....	63
5.4. Resultados VBM: Comparação entre grupos	67
5.4.1. Achados de alterações volumétricas em todo o cérebro.	67
5.4.2. Achados de alterações volumétricas em regiões previstas <i>a priori</i>	68
5.5. Resultados VBM: Correlações entre volume de substância cinzenta regional e sintomas/síndromes neuropsiquiátricas em pacientes	70
5.5.1. Achados de alterações volumétricas em todo o cérebro em pacientes com diagnóstico DA	70

5.5.2. Achados de alterações volumétricas em regiões previstas <i>a priori</i> em pacientes com diagnóstico DA	70
5.5.3. Achados de alterações volumétricas em todo o cérebro em pacientes com diagnóstico CIND.....	83
5.5.4. Achados de alterações volumétricas em regiões previstas <i>a priori</i> em pacientes com diagnóstico CIND	83
6. DISCUSSÃO.....	85
6.1. Características dos grupos em relação à prevalência de sintomas/síndromes neuropsiquiátricos	85
6.2. VBM: Comparação entre grupos	88
6.2.1. Comparação Controles e DA.....	88
6.2.2. Comparação Controles e CIND, CIND e DA	90
6.3. VBM: Correlações entre volume regional de substância cinzenta e sintomas/síndromes neuropsiquiátricas em pacientes.	92
6.3.1. Ansiedade, depressão e apatia	92
6.3.2. Alterações de apetite, síndrome de agitação e síndrome de desinibição.....	98
6.3.3. Psicose.....	107
6.4. Limitações do Estudo	113
7. CONCLUSÕES.....	118
8. ANEXO	119
Neuropsychiatric Inventory (NPI).....	119
9. BIBLIOGRAFIA DE REFERÊNCIA.....	134

Lista de Figuras

Figura 1. Esquema sumário das etapas de pré-processamento para VBM, aplicando SPM8/DARTEL (imagens do estudo).....	48
Figura 2. Diagrama representando o modelo estatístico empregado na análise das imagens pré-processadas (imagens do estudo).....	51
Figura 3. Achados significativos em giro frontal inferior direito (BA 45) da correlação entre presença de Delírios e redução de substância cinzenta no grupo DA (planos sagital, coronal e axial).	76
Figura 4. Achados significativos em giro frontal médio esquerdo (BA 10) da correlação entre presença de Ansiedade e redução de substância cinzenta no grupo DA (planos sagital, coronal e axial).	77
Figura 5. Achados significativos em (1) giro temporal médio direito (BA 37), (2) giro fusiforme esquerdo (BA 20), (3) giro temporal inferior direito (BA 37), (4) giro temporal médio direito (BA 22) e (5) giro parahipocampal esquerdo (BA 34) da correlação entre presença do sintoma de Depressão e redução de substância cinzenta no grupo DA.	78
Figura 6. Achados significativos em cíngulo anterior esquerdo (BA 32) da correlação entre presença de Alterações de Apetite e redução de substância cinzenta no grupo DA (planos sagital, coronal e axial).	79
Figura 7. Achados significativos em giro frontal médio direito (BA 09) da correlação entre presença da síndrome SN1/Agitação e redução de substância cinzenta no grupo DA (planos sagital, coronal e axial).	80
Figura 8. Achados significativos em giro temporal superior direito (BA 22) da correlação entre presença da síndrome SN2/Hiperatividade e redução de substância cinzenta no grupo DA (planos sagital, coronal e axial).	81
Figura 9. Achados significativos em giro pré-central (BA 44), temporal superior (BA 22) e ínsula (BA 13) direitos da correlação entre presença da síndrome	

SN4/Psicose e redução de substância cinzenta no grupo DA (planos sagital, coronal e axial).....	82
---	----

Lista de Tabelas

Tabela 1. Descrição da amostra em relação ao diagnóstico e perdas.	36
Tabela 2. Amostra final do estudo (N).	38
Tabela 3. Análise fatorial de SNPs da Escala NPI.	39
Tabela 4. Distribuição dos indivíduos de acordo com diagnóstico	58
Tabela 5. Descrição da distribuição de dados demográficos em relação ao grupo diagnóstico.	59
Tabela 6. Descrição da distribuição de dados demográficos de acordo com a origem dos sujeitos com DA.	60
Tabela 7. Distribuição das médias dos testes cognitivos e frequência do CDR de acordo com os grupos diagnósticos	61
Tabela 8. Distribuição das médias dos testes cognitivos e frequência do CDR de acordo com a origem dos sujeitos com DA.	62
Tabela 9. Frequência de pelo menos um sintoma neuropsiquiátrico de acordo com grupos diagnósticos.	63
Tabela 10. Frequência de sujeitos e média do NPI para cada SNP nos grupos DA, CIND e controles	64
Tabela 11. Frequência e média do escore NPI das Síndromes de SNPs nos grupos diagnósticos.	66
Tabela 12. Achados significativos de redução regional de substância cinzenta, na comparação Controles e DA, empregando método de correção FWE=0,05 para comparações múltiplas.	67
Tabela 13. Achados significativos de redução regional de substância cinzenta, na comparação CIND e DA, empregando método de correção FWE=0,05 para comparações múltiplas.	68
Tabela 14. Achados significativos de redução de volume de substância cinzenta em regiões previstas <i>a priori</i> , na comparação entre os grupos de Controles e DA, utilizando $p \leq 0,001$ (não-corrigido).	69
Tabela 15. Achados significativos de correlação entre presença de delírios, alterações de apetite e redução de volume de substância cinzenta e, em regiões previstas <i>a priori</i> , utilizando $p \leq 0,001$ (não corrigido), no grupo DA.	72

Tabela 16. Achados significativos de correlação entre presença de depressão e redução de volume de substância cinzenta e, em regiões previstas *a priori*, utilizando $p \leq 0,001$ (não corrigido), no grupo DA. 73

Tabela 17. Achados significativos de correlação de presença das síndromes SN1/Agitação e SN2/Hiperatividade e redução de volume de substância cinzenta, em regiões previstas *a priori*, utilizando $p \leq 0,001$ (não corrigido), no grupo DA. 74

Tabela 18. Achados significativos de correlação de presença das síndromes SN4/Psicose e redução de volume de substância cinzenta, em regiões previstas *a priori*, utilizando $p \leq 0,001$ (não corrigido), no grupo DA. 75

Tabela 19. Achados significativos de correlação de presença da síndrome SN1 e redução de volume de substância cinzenta e, em regiões previstas *a priori*, utilizando $p \leq 0,001$ (não-corrigido), no grupo CIND. 84

Abreviaturas, símbolos e siglas

AA	<i>Alzheimer's Association</i>
BA	<i>Brodmann Área</i> (Área de Brodmann)
CAMCOG	Seção Cognitiva do CAMDEX
CAMDEX	<i>Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination</i>
CCA	Córtex cingulado anterior
CCL	Comprometimento cognitivo leve
CDR	<i>Clinical Dementia Rating Scale</i>
CIND	Cognitive Impairment non Dementia – Comprometimento cognitivo sem demência
CPAP	Continuous positive airway pressure
DA	Doença de Alzheimer
DARTEL	Diffeomorphic Anatomical Registration Using Exponentiated Lie Algebra
DFT	Demência Frontotemporal
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 th ed.
FDR	<i>False Discovery Rate</i>
FWE	<i>Family wise error</i>
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
ICBM	<i>International Consortium for Brain Mapping</i>
LTA	Lobo temporal anterior
MCI	<i>Mild Cognitive Impairment</i> (comprometimento cognitivo leve)
MEEM	Mini-Exame do Estado Mental

mm	Milímetro
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
NINCDS- ADRDA	<i>National Institute of Neurological Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association Criteria</i>
NIA	National Institute on Aging
NPI	Neuropsychiatric Inventory – Inventário Neuropsiquiátrico
PET	<i>Positron Emission Tomography</i> (tomografia por emissão de pósitrons)
RM	Ressonância Magnética
SNP	Sintoma Neuropsiquiátrico
SSNP	Síndrome Neuropsiquiátrica
SPECT	Single-photon emission computed tomography
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
T	<i>Tesla</i>
TDM	Transtorno depressivo maior
TIV	<i>Total intracranial volume</i> (volume intracraniano total)
VBM	Voxel-Based Morphometry – Morfometria Baseada no Voxel

Resumo

Tascone LS. *Morfometria baseada no voxel e sintomas neuropsiquiátricos na Doença de Alzheimer e no comprometimento cognitivo sem demência* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

O estudo dos sintomas neuropsiquiátricos em Doença de Alzheimer (DA) através do agrupamento destes em síndromes tem sido cada vez mais utilizado, uma vez que permitiria detectar diferenças em sua prevalência, em sua evolução, em relação a determinantes psicossociais e a correlatos neurobiológicos. O objetivo deste estudo foi identificar regiões de redução de substância cinzenta em áreas corticais associadas com sintomas e síndromes neuropsiquiátricos específicos, provenientes da Escala Inventário Neuropsiquiátricos (NPI), em pacientes com DA e comprometimento cognitivo sem demência (CIND). O método de morfometria baseada no voxel (VBM) com DARTEL (Diffeomorphic Anatomical Registration Using Exponentiated Lie Algebra) foi utilizado para verificar a correlação entre presença de sintomas e síndromes neuropsiquiátricos específicos e redução regional de volume de substância cinzenta em análise em todo cérebro e em regiões previstas *a priori*. As síndromes utilizadas foram SN1/Agitação (agitação, alterações de sono e apetite), SN2/Hiperatividade (desinibição, comportamento motor aberrante e irritabilidade), SN3/Afetiva (depressão e apatia) e SN4/Psicose (delírios e alucinações). A presença de delírios foi associada a volume de substância cinzenta reduzido em giro frontal inferior direito (BA45); depressão com

redução de substância cinzenta em giro temporal médio e inferior direito (BA 37/22) e giro frontal inferior (BA09-DLPFC) e giro parahipocampal esquerdos; ansiedade com redução em giro frontal médio esquerdo (BA10); e alterações de apetite com redução em córtex anterior cingulado esquerdo (BA32) em pacientes com DA. A presença de SN1/Agitação foi associada a volume de substância cinzenta reduzido em giro frontal médio direito (BA09-DLPFC); SN2/Hiperatividade com redução em giro temporal superior direito (BA22) e frontal inferior bilateral (BA47); e SN4/Psicose com redução em giro pré-central (BA44), temporal superior (BA22) e ínsula direitos em DA. No grupo CIND, somente SN1/Agitação evidenciou associação com redução de substância cinzenta regional. Atrofia de áreas corticais específicas parecem relacionadas aos sintomas e síndromes neuropsiquiátricos em DA. Síndromes neuropsiquiátricas em DA mostraram-se correlacionadas à atrofia de estruturas centrais de alguns circuitos neuronais envolvidos na fisiopatologia de transtornos psiquiátricos.

Descritores: Psicose; Depressão; Agitação Psicomotora; Hiperatividade; Sintomas comportamentais; Doença de Alzheimer; Imagem por ressonância magnética; Mapeamento encefálico

Abstract

Tascone LS. *Voxel-based morphometry and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and cognitive impairment, no dementia* [Thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

The study of neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease (AD) by grouping these symptoms into syndromes has been increasingly used because it would detect differences in its prevalence and evolution, in relation to psychosocial determinants and neurobiological correlates. The aim of this study was to identify regions of reduced gray matter in cortical areas associated with specific neuropsychiatric symptoms and syndromes from the Neuropsychiatric Inventory (NPI) in patients with AD and cognitive impairment, no dementia (CIND). Voxel-based morphometry (VBM) plus Dartel (Diffeomorphic Anatomical Registration Exponentiated Using Lie Algebra) was used to verify the correlation between the presence of specific neuropsychiatric symptoms and syndromes and regional gray matter volume reduction throughout the brain and in regions predicted a priori. The syndromes were NS1/ Agitation (agitation, sleep and eating disorders), NS2/Hyperactivity (disinhibition, aberrant motor behavior and irritability), NS3/Affective (depression and apathy) and NS4/Psychosis (delusions and hallucinations). The presence of delusions was associated with gray matter volume reduction in right inferior frontal gyrus (BA45), depression with reduced gray matter in right inferior middle temporal

gyrus (BA 37/22) and left inferior frontal gyrus (BA09-DLPFC) and left parahippocampal gyrus; anxiety with reduction in left middle frontal gyrus (BA10), and eating disorders with reduction in left anterior cingulate cortex (BA32) in patients with AD. The presence of NS1/Agitation was associated with gray matter volume reduction in the right middle frontal gyrus (BA09-DLPFC); NS2/ Hyperactivity with reduction in right superior temporal gyrus (BA22) and bilateral inferior frontal (BA47) and NS4/Psychosis with a reduction in right precentral gyrus (BA44), right superior temporal (BA22) and in right insula in AD. In the CIND group, only SN1/Agitation showed association with regional gray matter reduction. Atrophies of specific cortical areas were showed to be related to symptoms and neuropsychiatric syndromes in patients with AD.

Descriptors: Psychosis; Depression; Agitation; Hyperkinesis; Behavioral symptoms; Alzheimer's Disease; Magnetic Resonance Imaging; Brain mapping

1. INTRODUÇÃO

1.1 . Aspectos Gerais da Doença de Alzheimer

Demência é uma síndrome frequente em idosos e um crescente problema de saúde pública devido ao aumento da população idosa. É caracterizada por comprometimento de múltiplas funções cognitivas, mas sem envolvimento do nível da consciência. As funções cognitivas que podem ser afetadas na demência incluem aprendizagem e memória, linguagem, solução de problemas, orientação, percepção, atenção e concentração, julgamento e habilidades sociais. Adicionalmente, o quadro é caracterizado por comprometimento funcional importante associado a alterações de comportamento.

Em um estudo de prevalência global de demência, Ferri et al. (2005) estimaram que 24,3 milhões de pessoas têm demência, com 4,6 milhões de novos casos por ano (1 caso novo em cada 7) (Ferri et al., 2005). No Brasil, em um estudo epidemiológico realizado na cidade de São Paulo, a prevalência observada de demência encontrada em idosos com 60 anos ou mais foi 6,8% e em idosos com mais de 65 anos ou mais foi 8.3% (Bottino et al., 2008). Em outro estudo epidemiológico realizado no Brasil, a prevalência na população idosa acima dos 65 anos foi 7.1%, aumentando com a idade de 1,6%, na faixa de 65 a 69 anos, a 28,9% entre os idosos com mais de 85 anos (Herrera et al., 2002).

Os tipos de demência mais comuns são a Doença de Alzheimer (DA) e a demência vascular (DV) (Herrera et al., 2002; Bottino et al., 2008).

Os critérios do Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM-IV) e os critérios de McKhann et al. (2011) têm sido usados para o diagnóstico de DA. O DSM-IV exige a identificação de declínio da memória e a presença de outros distúrbios cognitivos, tais como afasia, apraxia, agnosia ou alteração do funcionamento executivo. Além disso, os sintomas devem resultar em um comprometimento significativo no funcionamento social ou ocupacional e acarretar um declínio significativo a partir do nível anterior de funcionamento (American Psychiatry Association, 1994).

Os critérios de McKhann et al. (NINCDS-ADRDA Work Group, 1984), que vinham sendo recomendados em nosso meio, estabelecem que o diagnóstico de demência deva ser estabelecido por exame clínico, documentado pelo Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) ou exames similares e confirmado por avaliação neuropsicológica, havendo a necessidade de presença de déficit progressivo de memória e de pelo menos outra função cognitiva (Nitrini et al., 2005). Por outro lado, quando estes critérios foram formulados, acreditava-se que DA, como muitas outras doenças cerebrais, exibiria uma íntima correspondência entre os sintomas clínicos e a patologia cerebral subjacente (placas senis, emaranhados neurofibrilares, degeneração granulovascular, perda neuronal, gliose astrocítica e angiopatia amilóide) (McKhann et al. 2011; Allou et al., 1998). Entretanto, atualmente tornou-se claro que a correspondência clínica-patológica não é sempre consistente (McKhann et al., 2011).

Consequentemente, os critérios diagnósticos de 1984 foram reformulados, pelo Grupo de Trabalho do *National Institute on Aging* (NIA) e *Alzheimer's Association* (AA), com duas notáveis diferenças: necessidade da presença de biomarcadores e a classificação da doença em 3 estágios diferentes (DA pré-clínica, comprometimento cognitivo leve devido à DA e demência). Biomarcadores são parâmetros (fisiológicos, bioquímicos, anatômicos) que podem ser medidos *in vivo* e que refletem características específicas dos processos patofisiológicos relacionados à doença (McKhann et al., 2011).

O consenso do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia tem recomendado a utilização dos critérios propostos pelos NIA e AA para o diagnóstico de demência da DA com a inclusão do emprego de exame de imagem estrutural para excluir outras etiologias ou comorbidades (Frota et al., 2011).

1.2 . Sintomas Neuropsiquiátricos da Demência

Sintomas neuropsiquiátricos (SNP) na demência são comuns (Shinosaki et al., 2000; Lyketsos et al., 2002) e clinicamente relevantes tanto quanto o déficit cognitivo e funcional em sujeitos DA (Gauthier et al., 2010).

Entre os mais comuns estão agitação, depressão, ansiedade, irritabilidade, apatia e comportamento motor aberrante (Lyketsos et al., 2002; Peters et al., 2006). Os SNPs são muito frequentes e relevantes quando o diagnóstico de demência está estabelecido, mas podem também estar

presentes antes do diagnóstico, precedendo início dos déficits cognitivos em pacientes com DA (Cummings, 2000; Chung & Cummings, 2000; Peters et al., 2006; Gauthier et al., 2010). Tatsch et al. (2006) encontraram em estudo de prevalência de sintomas neuropsiquiátricos, avaliando uma amostra comunitária na cidade de São Paulo, ao menos um SNP em 78,3% dos pacientes com DA, em 33% dos pacientes com Comprometimento Cognitivo não Demência (CIND) e em 15,4% dos idosos controles. Apatia (53,3%), depressão (38,3%), alterações de sono (38,3%) e ansiedade (25%) foram os sintomas mais frequentes na amostra de pacientes com DA avaliada neste estudo (Tatsch et al. 2006).

Os SNPs apresentam uma tendência a aumentar a gravidade juntamente com os déficits cognitivos e funcionais, mas com um curso flutuante e grande variabilidade entre os sujeitos ao longo da doença (Cummings, 2000; Gauthier et al., 2010).

A adequada identificação e manejo dos SNPs na demência são fundamentais, pois estes sintomas estão associados a consequências adversas para pacientes e cuidadores, tais como pior prognóstico da doença, aumento da sobrecarga do cuidador, institucionalização precoce (Shinosaki et al., 2000; Geroldi et al., 2002, Lyketsos et al., 2002), pior desempenho em atividades de vida diária, e piora da qualidade de vida (Lyketsos et al., 2002).

As escalas de avaliação dos SNPs em geral mais empregadas na literatura são: Inventário Neuropsiquiátrico (*Neuropsychiatric Inventory* - NPI) (Cummings et al., 1994), Escala de Avaliação de Comportamento do CERAD (*Behavior Rating Scale for Dementia of the Consortium to Establish a Registry*

for Alzheimer's Disease: CERAD-BRSD) (Tariot et al., 1995), Escala de Patologia Comportamental na Doença de Alzheimer (*Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Scale*: BEHAVE-AD) (Reisberg et al., 1987), e a seção A da escala CAMDEX-R (*Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly - Revised Version*) (Roth et al., 1998). Encontramos também escalas desenvolvidas para avaliar SNPs específicos tais como a Escala Cornell para Depressão na Demência (*Cornell Scale for Depression in Dementia*) (Alexopoulos et al., 1988) e a Escala de Avaliação de Humor na Demência (*Dementia Mood Assessment Scale*: DMAS) (Sunderland et al., 1988) utilizadas para avaliação de sintomas depressivos; e o Inventário de Agitação de Cohen-Mansfield (*Cohen-Mansfield Agitation Inventory*: CMAI) (Cohen-Mansfield & Billig, 1989; Koss et al., 1997) utilizado para a avaliação do amplo espectro de sintomas de agitação. Em contrapartida, destas somente as escalas NPI, a seção A da escala CAMDEX-R e a Cornell preenchem critérios mínimos de validação para uso no Brasil (Chaves et al., 2011).

A escala "Neuropsychiatric Inventory" (NPI) foi desenvolvida por Cummings et al. (1994) e avalia 12 sinais e sintomas comportamentais que podem ocorrer em pacientes com demência: delírios, alucinações, depressão, ansiedade, agitação/agressão, euforia, desinibição, irritabilidade/labilidade, apatia, comportamento motor aberrante, alterações do sono e do apetite (Anexo I). A frequência e a gravidade destes sintomas podem ser avaliadas através das informações obtidas com os cuidadores. É uma escala validada e replicável, sendo usada em vários estudos em demência. Possui a vantagem de avaliar um amplo espectro psicopatológico, além de solicitar informações que podem ajudar na distinção de diferentes etiologias da demência

(Cummings et al., 1994; Lyketsos et al., 2000; Lyketsos et al., 2002). Os resultados de estudo de validação da versão em português mostraram boa confiabilidade inter-rater e teste-reteste, e adequada consistência interna dessa versão da NPI, mostrando-se um instrumento confiável para avaliar os SNPs em pacientes com DA (Camo zato et al., 2008).

1.3 . Categorização de Síndromes de Sintomas Neuropsiquiátricos

A primeira tentativa de categorização dos SNPs surgiu quando a International Psychogeriatric Association (IPA) organizou um consenso de especialistas para discutir o tema de Distúrbios Comportamentais da Demência em 1996. Deste consenso surgiu o conceito de Sintomas Comportamentais e Psicológicos da Demência (BPSD -*Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia*) (Finkel e Burns, 2000). Os BPSD são definidos como sintomas de alterações de percepção, do conteúdo do pensamento, de humor ou do comportamento que ocorrem frequentemente em pacientes com demência.

O conceito BPSD, portanto, envolve sintomas comportamentais de características psicopatológicas diversas dentro de um conceito unitário. Apesar de representar um grande esforço de entendimento do fenômeno da ocorrência dos SNPs na demência, este conceito parece demasiadamente limitado tanto para manejo clínico dos sintomas, quanto para investigação de alterações neurobiológicas correlatas.

A necessidade de dividir os BPSD em grupos menores tem sido objeto de estudos que buscam identificar síndromes neuropsiquiátricas (SSNPs) e sua consistência em pacientes com demência através da análise fatorial (Lyketsos

et al., 2001; Spalletta et al., 2004; Mirakhur et cols., 2004; Robert et al. 2005; Aalten et al., 2007; Aalten et al., 2008; Canevelli et al., 2012).

1.4 . Neuroimagem na Doença de Alzheimer e no Comprometimento Cognitivo Leve

O aumento da prevalência e o inquestionável impacto da DA têm impulsionado os esforços para encontrar medidas terapêuticas mais efetivas. Para que este objetivo seja atingido, é necessária a utilização de métodos que auxiliem o diagnóstico precoce da doença e o entendimento de seu processo neuropatológico. A Ressonância Magnética (RM) estrutural tem sido frequentemente utilizada com este propósito, pois é um método não invasivo, possui uma excelente resolução espacial, bom contraste tecidual (Matsuda et al., 2012) e com sensibilidade para detectar as alterações estruturais da DA.

Na DA, a perda tecidual mais precoce ocorre em estruturas temporais mediais (hipocampo, amígdala e giro parahipocampal) (Convit et al., 1995; Bottino, et al., 2002; Good et al., 2002; Chetelat et al., 2005; Matsuda et al., 2012), particularmente no córtex entorrinal (Caramelli et al., 2011; Matsuda et al., 2012), configurando um padrão de atrofia diferente do encontrado no envelhecimento normal (Ohnishi et al., 2001).

Medidas volumétricas de estruturas temporais mediais, através da RM, têm sido úteis no diagnóstico clínico, com uma acurácia para diferenciar DA de Controles de 85 a 100% entre diferentes estudos (Busatto et al., 2003; Hirata et al.2005). Medidas volumétricas podem ser manuais ou automatizadas e oferecem uma sensibilidade de 90% e especificidade de 91% para diferenciar pacientes com DA e sujeitos com Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) de

Controles, sendo a atrofia medial temporal um critério diagnóstico válido para diagnóstico de DA (Caramelli et al., 2011).

Estudos de volumetria, especialmente os de VBM (*Voxel Based Morphometry*), também detectaram reduções de volume em substância cinzenta em sujeitos com DA leve comparados a Controles, envolvendo outras regiões além das estruturas temporais mediais, tais como giro cingulado posterior (Good et al., 2002; Busatto et al.2003; Chetelat et al., 2005; Caramelli e al., 2011), giro temporal médio e superior (Good et al., 2002) e o precuneus (Busatto et al.2003; Chetelat et al., 2005). Em estágios mais avançados da DA as reduções volumétricas podem afetar córtex temporal, parietal e frontal (Caramelli et al., 2011).

Comprometimento cognitivo leve (CCL) é um termo clínico que descreve o estado transicional entre envelhecimento normal e demência (Petersen et al., 2001). Pacientes com CCL amnésico são caracterizados por déficit isolado de memória episódica maior do que o esperado no envelhecimento, mas não o suficiente para ser incluído nos critérios para AD provável (McKhann et al., 1984). Estudos de RM em CCL mostram atrofia de lobo temporal medial (hipocampo, amígdala, córtex entorrinal), córtex cingulado posterior, ínsula e tálamo (Karas et al., 2004; Hirata et al., 2005). Além disso, quando comparados à DA os sujeitos com MCI possuíam volume maior de substância cinzenta em áreas de associação parietais e no cingulado anterior e posterior (Karas et al., 2004).

1.5 Neurobiologia dos Sintomas Neuropsiquiátricos na Demência

A relação da ocorrência de sintomas neuropsiquiátricos (SNPs) com a DA poderia ser explicada de três formas: 1) os SNPs representariam um epifenômeno da DA, ou seja, seriam produtos do processo neurodegenerativo da DA; 2) os SNPs representariam subtipos de DA biologicamente diferentes como DA+psicose ou DA+transtorno do humor; 3) depois de certo período de degeneração seriam liberados fatores genéticos que assumem significância no ambiente de atrofia do cérebro com DA (McIlroy & Craig, 2004).

Ainda não há evidências conclusivas sobre qual das relações predominaria, mas diversos autores têm reconhecido que os SNPs da demência se originariam a partir de disfunções de sistemas cerebrais específicos que seriam, em alguns casos, independentes do déficit cognitivo (Shinosaki et al., 2000; Spalletta et al., 2004; Bruen et al., 2008; Casanova et al., 2011).

Independência entre cognição e comportamento, na análise fatorial de domínios cognitivos e comportamentais em pacientes com DA, sugere que sistemas neurobiológicos diferentes poderiam estar implicados na patogênese destas duas dimensões e possivelmente abordagem de tratamentos diferente seria utilizada (Spalletta et al., 2004).

Adicionalmente, a presença de algumas características clínicas dos SNPs também apoiaria o pressuposto de independência entre cognição e SNPs. Estas características, que sugerem uma independência etiológica entre SNPs e cognição, são: 1) nem todos os pacientes com demência apresentam SNPs e quando os SNPs ocorrem sua gravidade e duração são relativamente

diferentes para cada indivíduo; 2) há discrepância entre a ocorrência dos SNPs em relação ao declínio linear do déficit cognitivo (Shinosaki et al., 2000).

Adicionalmente, outros autores relatam achados negativos de associação entre degeneração temporal medial e SNPs, sugerindo que degeneração do hipocampo e amígdala poderia não estar intimamente correlacionada com o surgimento de SNPs na DA como ocorre com o declínio cognitivo (Petersen et al., 2000; Horinek et al., 2006; Berlow et al., 2010).

Em estudo de avaliação metabólica por espectroscopia, que buscou esclarecer a fisiopatologia dos SNPs em DA, os autores encontraram escores do Miniexame do Estado Mental (MEEM), “Clock Drawing Test” (CDT) e “Story Recall Test” (SRT) positivamente correlacionados à razão NAA/Cr e negativamente correlacionados à razão ml/Cr no giro cingulado posterior, mas não no giro cingulado anterior. Por outro lado, os escores obtidos em duas categorias da escala BEHAVE-AD – pensamento delirante e distúrbios de atividade – estavam negativamente correlacionados com NAA/Cr e positivamente correlacionados com ml/Cr no giro do cíngulo anterior, mas não no giro do cíngulo posterior. A partir desses achados, os autores concluíram que os SNPs e o declínio da função cognitiva nos pacientes com DA podem ter fisiopatologias diferentes (Shinno et al., 2007).

Apesar dos achados sugerirem independência entre o fenômeno cognitivo global e o comportamental, indubitavelmente déficits cognitivos específicos poderiam contribuir para o aparecimento ou a gravidade de SNPs também específicos (McIlroy & Craig, 2004). Esta hipótese tem sido apoiada nos avanços em neurociência que tem estabelecido a presença de conexões

neurais extensas e recíprocas entre os epicentros de emoção e cognição (Mesulam, 2000). Este tema, entretanto, ainda tem sido pouco explorado na literatura.

No estudo clássico de neuroanatomia, é conhecido o fenômeno que um mesmo sintoma comportamental possa resultar de lesões em territórios diferentes e, às vezes, distantes. Admite-se que isso ocorra em razão da regulação de muitos tipos de comportamento e atividades viscerais dependerem não de áreas isoladas e estanques, mas de circuitos que podem envolver áreas muito distantes (Mesulam, 2000).

Para o estudo apropriado dos SNPs, antes de entender os circuitos neurais envolvidos em suas manifestações, é fundamental explorar os sintomas neuropsiquiátricos especificamente e não dentro de um conceito unitário, o que contribuiria mais apropriadamente para o entendimento neurobiológico do fenômeno. Consequentemente, a seguir, é apresentada uma sumária descrição psicopatológica dos fenômenos comportamentais, avaliados na escala NPI, e suas respectivas hipóteses neurobiológicas. Delírios e alucinações são apresentados juntos sob o conceito de Psicose.

1.5.1.Psicose

Psicose em pacientes com DA incluem a ocorrência de sintomas de delírio e alucinações, sendo que os delírios ocorrem mais frequentemente do que as alucinações em pacientes com DA (McIlroy & Craig, 2004; Ismail et al., 2011).

As características fenomenológicas do delírio em DA compreendem dois grandes grupos: delírios persecutórios e fenômeno de falsos reconhecimentos. Os delírios persecutórios são relacionados a ideias de roubo, prejuízo, infidelidade ou abandono (Burns et al., 1990; Ismail et al., 2011; Reeves e col., 2012; Nakatsuka et al., 2013). Os falsos reconhecimentos inicialmente foram descritos como uma alteração de percepção (Burns et al., 1990), mas têm sido considerados na literatura como um tipo de delírio (Cummings et al., 1994; Reeves et al., 2012). A fenomenologia da síndrome de falsos reconhecimentos está relacionada às nosologias '*phantom boarder*' (pessoa real ou imaginária está morando em sua casa), 'sinal do espelho' (inabilidade de reconhecer a si mesmo no espelho), 'sinal da TV' e 'sinal do quadro' (inabilidade em diferenciar entre a TV/quadro da realidade), 'Capgras' (cuidador foi substituído por um impostor), 'casa não é minha' (inabilidade de reconhecer a própria casa) e 'pessoa falecida está viva' (procura ou chama por familiares falecidos) (Ismail et al., 2011; Reeves et al., 2012).

As alucinações, por outro lado, podem ser auditivas ou visuais, mas na maioria dos casos de DA são visuais (McIlroy & Craig, 2004).

A escala NPI, utilizada neste estudo, envolve na caracterização de delírios, tanto os delírios persecutórios, quanto os sintomas relacionados à síndrome de falsos reconhecimentos. Assim, como alucinações relacionadas a todos os órgãos dos sentidos são consideradas na caracterização de alucinações.

Psicose, portanto, é um transtorno comportamental complexo que não se manifesta devido a um defeito cerebral único. Alterações no teste de realidade e pensamento inferencial anormal constituem também alterações

fundamentais para a psicose. Tal desordem implica em defeitos no monitoramento interno e executivo e em um entendimento anormal da relevância emocional do estímulo (Mega et al., 2000).

As áreas cerebrais envolvidas nos processamentos envolvidos na gênese dos sintomas psicóticos seriam o córtex cingulado anterior, lobo frontal, lobo temporal, parietal e ínsula.

O córtex cingulado anterior (CCA) coordena o sistema executivo e o sistema de automonitoramento para simultaneamente operar redes sensoriais específicas e redes de associação, como a rede atencional dorsolateral frontal e a parietal posterior, além da conexão com núcleos subcorticais, como o estriato. O circuito córtico-subcortical entre CCA e estriato seria responsável por coordenar a integração do tom emocional relevante com o processamento executivo. A disfunção deste circuito poderia gerar crenças aberrantes emocionalmente modificadas. Além disso, disfunção de redes frontais conectadas, envolvendo a rede cortical frontal medial e dorsolateral, está associada à ocorrência de psicose em DA (Mega et al., 2000). O lobo frontal relevante para processos de memória episódica também estaria fortemente correlacionado a memórias delirantes e confabulações em idosos (Lee et al., 2007).

Além destas conexões do CCA, a coativação, muitas vezes observada, do CCA e da ínsula, por meio de uma variedade de tarefas cognitivas sugere uma rede funcional envolvendo estas duas regiões. Tanto conectividade funcional e estrutural tem sido demonstrada entre a ínsula e CCA, com extensão provavelmente para dentro da região frontal inferior (Palaniyappan et al., 2012). A ínsula, por sua vez, pode ser histológica e funcionalmente dividida

em porções anterior e posterior. A ínsula anterior está envolvida no processamento de estímulos interoceptivos, constituindo um processo integrativo multissensorial de alto nível. Esta integração de qualidades diferentes de nossa experiência do mundo criaria o contexto para pensamentos e ações (Palaniyappan & Liddle, 2012). A ínsula posterior, por outro lado, conectada também à ínsula anterior, recebe a representação das informações interoceptivas, sendo crucial para a experiência de autoconsciência. Assim, a ínsula posterior direita exerceria uma função-chave no acúmulo e disponibilização instantânea das informações interoceptivas resultando na percepção de construtos complexos como, por exemplo, a passagem do tempo. Adicionalmente, conectividade funcional tem sido demonstrada entre a ínsula posterior e a região cingulada médio-posterior (Palaniyappan et al., 2011). O córtex cingulado médio-posterior, juntamente com outras estruturas corticais da linha média, exerceria uma função crucial no processamento autorreferencial que favorece a construção da noção do eu (Northoff et al., 2006), que poderia contribuir para a formação de delírios.

Estruturas temporais também exerceriam um papel importante na gênese de sintomas psicóticos. As síndromes de falsos reconhecimentos, além de estarem relacionadas a alterações em áreas frontais (Ismail et al., 2012), estariam relacionadas ao acometimento do lobo temporal medial (Serra et al., 2010; Ismail et al. 2012). A patologia do lobo temporal lateral, por outro lado, principalmente o córtex temporal superior, que controla as representações do comportamento dos outros, poderia associar um comportamento de erro de identificação cotidiano a algo ameaçador ou emocionalmente significativo (Whitehead et al., 2012). Desta maneira, a patologia do lobo temporal superior

estaria relacionada às desordens de pensamento, mas é importante lembrar suas funções em processamento auditivo e de linguagem relacionadas à ocorrência de alucinações auditivas (Mesulam, 2000).

Centros de processamento visual secundário, como áreas temporal lateral e parieto-occipital, atuam nas síndromes de falsos reconhecimentos (Whitehead et al., 2012).

A presença de alucinações auditivas e visuais na Epilepsia Temporo-límbica também contribui para o entendimento neural do fenômeno alucinatório, onde alterações em lobo temporal com extensão a estruturas límbicas contribuem para o aparecimento deste fenômeno psicopatológico (Mesulam, 2000).

A presença dos sintomas, que constituiria o fenômeno de distorção da realidade na psicose, é correlacionada a alterações funcionais em córtex pré-frontal lateral, estriato, em giro temporal superior e na região parahipocampal (Blackwood et al., 2001).

A partir destes dados, podemos entender, que em DA com psicose, alterações volumétricas em lobo frontal, temporal e parietal, além de ínsula e CCA podem ser encontradas.

1.5.2. Agitação

Agitação pode ser definida como uma atividade inapropriada verbal, vocal ou motora que resulta diretamente de necessidades do indivíduo ou de confusão mental do indivíduo que a manifesta (McIlroy & Craig, 2004).

Há diferentes formas de caracterizar agitação. A Escala de Agitação Cohen-Mansfield, por exemplo, classifica agitação como comportamentos não agressivo fisicamente, não agressivo verbalmente, agressivo fisicamente ou agressivo verbalmente (Cohen-Mansfield et al., 1989). A escala NPI, utilizada neste estudo, enfatiza as características de resistência ao cuidado e de agressão física e verbal (Cummings et al., 1994). Os pacientes agitados com DA são muitas vezes difíceis de manejar, tornando-se agressivos verbalmente e fisicamente com seus cuidadores.

A uniformidade na definição de agitação nos estudos em DA é imprescindível para favorecer a comparação dos resultados e, portanto, a apropriada investigação dos aspectos neurobiológicos associados ao fenômeno clínico. Dependendo do estudo, agitação pode referir-se a distúrbio motor que inclui perambulação, inquietação e outros comportamentos desorganizados, além do conceito referir-se também a agressão física ou verbal (Pinto et al., 2011).

Por outro lado, evidências a partir de estudos em humanos sugerem que o córtex pré-frontal, amígdala, hipocampo, CCA consistiriam nos maiores componentes do circuito regulatório de agressão (Pinto et al., 2011). Áreas corticais como o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFdl) e o córtex orbitofrontal têm sido associados com emoções. O CPFdl e o córtex orbitofrontal recebem *input* límbicos e sensoriais da amígdala e de outras áreas temporais mediais e integram estas informações. O dano destas áreas, além de comprometerem o processamento do comportamento emocional e dirigido a objetivo, resultaria em problemas com a regulação da emoção e dificuldades subsequentes com comportamento inibitório e agressivo (Lane et al., 2011).

Na Doença de Alzheimer, agitação está associada com disfunção executiva e prejuízo funcional mais grave (McIlroy & Craig, 2004), desenvolvendo-se como resultado da interação entre fatores neurobiológicos e ambientais (Tekin et al., 2001). Estudos neuropatológicos correlacionam maiores escores de agitação com depósitos de emaranhados neurofibrilares em regiões orbitofrontal bilateral e cíngulo anterior (Tekin e col., 2001). Agitação exibe uma correlação estatisticamente significativa com hipometabolismo em lobos frontal e temporal em pacientes com DA (Cummings, 2000; Tekin et al., 2001). Adicionalmente, resultado de estudo funcional demonstrou hipoperfusão de córtex temporolímbico associada à agressão (Hirono et al., 2000).

Dessa maneira, pode considerar-se que região frontal, CCA e áreas límbicas estão envolvidas na fisiopatologia da agitação/agressividade em DA.

1.5.3. Depressão

Depressão envolve uma série de agravos emocionais como choro fácil, tristeza, ansiedade, sentimentos de desesperança, menos-valia e pensamentos recorrentes de morte. Adicionalmente, o quadro é caracterizado pela presença não somente de sintomas emocionais, mas também de sintomas comportamentais, cognitivos e somáticos. O diagnóstico tradicional de depressão (DSM-IV) inclui, até mesmo, apatia como um aspecto da depressão (Levy et al., 1998). Mas este construto clínico requer uma diferente abordagem nos casos de DA, em que a avaliação de depressão e apatia deverá ser realizada separadamente (Levy et al., 1998; Cummings et al., 1994). Em estudo

de comparação dos SNPs em cinco transtornos neurodegenerativos diferentes, incluindo DA, os autores não encontraram correlação entre depressão e apatia em 154 pacientes, concluindo que o diagnóstico de apatia deve ser separado de depressão (Levy et al., 1998).

Em relação à neurobiologia da depressão, considera-se que as redes neurais que modulam os aspectos do comportamento emocional normal têm sido implicadas também na fisiopatologia dos transtornos do humor. O córtex pré-frontal, suas estruturas límbicas relacionadas e estruturas estriato-palido-talâmicas organizariam a expressão emocional. Assim, os três circuitos mais relevantes para a depressão seriam os que incorporam as regiões do córtex orbitofrontal, do córtex cingulado anterior (Drevet et al., 2008; Naismith et al., 2012) e o córtex pré-frontal dorsolateral (Drevet et al., 2008; Koenings & Grafman, 2009; Naismith et al., 2012). A disfunção orbitofrontal poderia produzir estados característicos de depressão com reduzida habilidade de interromper pensamentos melancólicos perseverativos e respostas ansiosas a estímulos ordinariamente não ameaçadores. O córtex cingulado anterior estaria envolvido no acesso de informações emocionais e motivacionais e na regulação da resposta emocional na depressão (Lim et al., 2012).

O córtex pré-frontal, principalmente os setores ventromedial e dorsolateral, tem recebido maior foco em relação a seu envolvimento na patogênese dos sintomas depressivos, constituindo um substrato neural crítico de contribuições funcionais distintas nas porções ventromedial (vm) e dorsolateral (dl) (Koenings & Grafman, 2009). Dados de neuroimagem funcional propõem que um desequilíbrio na atividade CPFvm/CPFdl pode contribuir para a depressão, onde haveria perfis de atividade aparentemente

opostos em cada uma destas estruturas. O CPFvm está hiperativo em repouso e diminui em atividade durante a remissão de sintomas depressivos, enquanto o CPFdl é hipoativo em repouso e aumenta em atividade durante a remissão dos sintomas (Koenings & Grafman, 2009).

Consequentemente, o CPFdl e CPFvm na depressão mediarão mecanismos neurocognitivos/neurocomportamentais diferentes. O CPFvm executa uma função básica na geração de emoção negativa, sendo a sua atividade correlacionada com experiência subjetiva de afeto negativo. Uma possibilidade alternativa é que o CPFvm esteja relacionado a autoconsciência e a autorreflexão contribuindo, portanto, para certos afetos negativos tais como culpa, vergonha, embaraço e arrependimento (Koenings & Grafman, 2009). O CPFdl, por outro lado, tem sido associado a funções executivas tais como a manipulação e o controle dos itens de memória de trabalho, formação de intenção, ação dirigida a objetivo, pensamento abstrato e controle atencional. Além disso, estudos sugerem que as funções de controle cognitivo mediadas pelo CPFdl podem também pertencer à emoção. Especificamente, estudos funcionais demonstram o recrutamento do CPFdl durante a regulação de emoção negativa através de estratégias de reavaliação/supressão. Se a reavaliação/supressão do afeto negativo é um mecanismo protetor contra depressão, e se CPFdl é o substrato neural chave para esta função, portanto o CPFdl exerceria uma função crítica na depressão. Assim, um defeito na regulação do afeto negativo devido uma hipofunção do CPFdl seria um mecanismo plausível para o envolvimento desta estrutura na depressão (Koenings & Grafman, 2009).

As porções do córtex pré-frontal (CPF) envolvidas na depressão fazem parte de um sistema maior chamado de “default sistem” de áreas corticais que inclui a porção dorsal do CPF, o córtex cingulado médio e posterior, o córtex temporal anterior e o córtex parahipocampal e entorrinal, que estariam implicadas nas funções de autorreferência. Este sistema não tem conexões sensoriais substanciais, mas possuem proeminentes conexões com o sistema límbico e estruturas de controle visceral (hipotálamo e substância cinzenta periaquedutal) (Drevets et al., 2008). Este é um sistema chamado de sistema visceromotor estaria envolvido nas funções introspectivas como humor e emoção, e reações viscerais ao estímulo emocional (Drevets et al., 2008). O CPF e suas estruturas límbicas relacionadas, por meio da modulação de estruturas de controle visceral, podem explicar os distúrbios de regulação autonômica e respostas neuroendócrinas que são associadas com transtornos de humor (Drevets et al., 2008).

Adicionalmente ao envolvimento do circuito límbico-cortical descrito, o circuito límbico–córtico–talâmico–pálido–estriatal, que apoia o envolvimento dos núcleos da base em depressão, também estaria associado não somente a fisiopatologia da depressão de início precoce, mas também da depressão de início tardio (Andreescu et al., 2008). Estudos por VBM em depressão de início precoce demonstram redução de substância cinzenta em lobo frontal lateral, córtex cingulado anterior, lobo temporal lateral e medial, complexo amígdala-hipocampo (van Tol et al., 2010; Sprengelmeyer et al., 2011) e córtex insular (Sprengelmeyer et al., 2011). Na depressão de início tardio os estudos evidenciam atrofia em hipocampo (Steffens et al., 2000; Ballmaier et al., 2008; Andreescu et al., 2008), CPFdl (Chang et al., 2011), córtex orbitofrontal

(Ballmaier et al., 2004; Andreescu et al., 2008), lobo temporal (Ballmaier et al., 2004; Andreescu et al., 2008), precuneus bilateral e córtex cingulado posterior (Lim et al., 2012). Os achados de neuroimagem funcional em DA também apoiam a hipótese de envolvimento destas estruturas na depressão, uma vez que depressão foi associada com hipoperfusão medida por PET em cíngulo anterior, córtex pré-frontal superior (Hirono et al., 1998; Lopez et al., 2001), córtex temporal superior e médio (Lopez et al., 2001).

1.5.4. Ansiedade

A mais comum forma clínica de ansiedade em demência inclui um transtorno de ansiedade e preocupação generalizada. Outros sintomas incluem a Síndrome de Godot em que o paciente repetidamente pergunta questões relacionadas a um evento próximo, apresenta medo de ficar sozinho e comportamentos de perambular, esfregar as mãos, remexer-se e cantarolar (McIlroy & Craig, 2004; Hashimoto et al., 2006). Poucos pacientes com DA e com sintomas de ansiedade chegam a apresentar todos os critérios diagnósticos para TAG no DSM (Porter et al., 2003; McIlroy & Craig, 2004, Starkstein et al., 2007). Assim, critérios diferenciais para o diagnóstico de ansiedade em DA seriam úteis. Neste sentido, o construto diagnóstico de ansiedade em DA foi validado em estudo que avaliou 554 com DA provável. Os critérios incluem os sintomas de inquietação, irritabilidade, tensão muscular, medos e sintomas respiratórios no contexto de ansiedade excessiva e preocupação (Starkstein et al., 2007).

No que diz respeito à maneira como a ansiedade surge no quadro de DA, diversos autores concordam que a ansiedade está muitas vezes associada a outros sintomas neuropsiquiátricos como depressão, psicose, comportamento motor aberrante, desinibição, euforia, irritabilidade e agitação (Porter et al., 2003; McIlroy & Craig, 2004, Hashimoto et al., 2006).

Frente à escassez de evidências sobre os mecanismos neurais envolvidos na ansiedade em DA, as hipóteses de mecanismos neurobiológicos da ansiedade em indivíduos saudáveis e do Transtorno de Ansiedade Generalizada em adultos podem contribuir para o entendimento deste fenômeno em DA. O estudo em indivíduos saudáveis aponta para alterações estruturais em córtex orbitofrontal medial e córtex cingulado anterior (CCA) relacionadas a traços de ansiedade (Kuhn et al., 2011).

O CCA tem sido implicado no mecanismo de extinção do medo e regulação da emoção. Além disso, o CCA atua como um ponto regulatório entre o córtex pré-frontal dorsolateral e a amígdala, modulando a responsividade da amígdala (van Tol et al., 2010). Consequentemente, a amígdala, o CCA e o córtex pré-frontal em ansiedade exerceriam uma função no processamento do medo (Kuhn et al., 2011).

Considerando os resultados de estudos de Transtorno de Ansiedade Generalizada em adultos verificamos a presença de anormalidades em regiões responsáveis pelo processamento emocional e comportamentos emocionais tais como amígdala, córtex pré-frontal e lobo temporal. Há achados de neuroimagem estrutural que apoiam esta hipótese, apresentando resultados de anormalidades anatômicas em amígdala e lobo temporal, mais especificamente no giro temporal superior e médio, em associação com o diagnóstico de

Transtorno de Ansiedade Generalizada, além de córtex cingulado anterior (van Tol et al., 2010).

Em estudo com PET, que os autores investigaram a relação entre ansiedade e metabolismo cerebral em 41 pacientes com DA leve-moderada, reportou que escores mais altos de ansiedade no NPI estavam correlacionados a hipometabolismo em córtex entorrinal bilateral, giro parahipocampal anterior, giro temporal superior e ínsula esquerda, não relacionados à cognição (Hashimoto et al., 2006).

Consequentemente, ansiedade em DA estaria associada a alterações em lobo frontal, lobo temporal lateral e medial, CCA e ínsula.

1.5.5. Apatia

Apatia é definida como uma motivação diminuída no afeto, comportamento e cognição não atribuível ao rebaixamento do nível de consciência, comprometimento cognitivo ou angústia emocional (Marin et al., 1990; Levy et al., 1998) e como uma perda de responsividade ao estímulo evidenciado pela perda de comportamentos autoiniciados. Suas manifestações clínicas são perda de interesse, motivação, volição, envolvimento, espontaneidade e comportamento emocional (Apostolova et al., 2007).

Os sinais clínicos agrupados sobre o conceito de apatia constituem uma característica comum de lesões ou disfunções em córtex pré-frontal e em núcleos da base, um dos sistemas funcionais envolvidos na geração e controle de comportamento autogerado dirigido a um objetivo (Levy e Dubois, 2006). Destas estruturas, o córtex cingulado anterior parece ser uma estrutura

cerebral crítica para a iniciativa, motivação, expressão de afeto e comportamentos dirigidos a um objetivo (Shackman et al., 2011).

Considerando-se os achados de estudos funcionais e os dados experimentais que envolvem o córtex pré-frontal ventromedial no processamento de tomada de decisão, um mecanismo para reduzida ativação em comportamentos dirigidos ao objetivo foi proposto para explicar a ocorrência de apatia em DA. Este mecanismo seria iniciado por uma disfunção na avaliação da ação, que seria executado pela interação do córtex pré-frontal, CCA e amígdala. Este déficit comprometeria a transmissão apropriada do sinal para o núcleo accumbens, determinando a não ativação de vias ascendentes dopaminérgicas do mesencéfalo, áreas estas necessárias para o engajamento do estriato dorsal. Consequentemente, o estriato se torna deficiente em extrair do circuito fronto-estriatal a resposta mais apropriada a ser executada (Guimarães et al., 2008).

Adicionalmente, estudos estruturais relatam associação de apatia em DA com diminuição de volume de substância cinzenta em áreas acima mencionadas tais como CCA bilateral, córtex frontal bilateral (McIlroy & Craig, 2004; Rosen et al., 2005; Apostolova et al., 2007; Bruen et al., 2008), putamen e cabeça do núcleo caudado esquerdo (Bruen et al., 2008).

As estruturas corticais envolvidas na fisiopatologia da apatia em DA, portanto, seriam o córtex frontal (córtex pré-frontal e orbitofrontal), córtex cingulado anterior, além da amígdala e núcleos da base.

1.5.6. Outros SNPs: Euforia, Desinibição, Irritabilidade, Comportamento Motor Aberrante, Alterações de Sono e Alterações de Appetite

A pesquisa sobre a neurobiologia destes sintomas em DA é limitada, provavelmente por serem menos frequentes que os demais (McIlroy & Craig, 2004) ou por estarem frequentemente associados a outros SNPs, não apresentariam correlação com substratos neurobiológicos definidos.

Desinibição poderia estar correlacionada ao envolvimento do córtex pré-frontal, principalmente de sua porção ventromedial. Estudos de lesões cerebrais associam o dano de CPFvm com perda de autoinsight, tão bem quanto redução de afeto negativo, particularmente vergonha, culpa, embaraço e arrependimento (Koenings & Grafman, 2009). Há evidências da associação de redução de substância cinzenta com desinibição em CCA bilateral e giro frontal médio direito em DA (Serra et al., 2010) em giro cingulado subgenuar em DFT/demência semântica (Rosen et al., 2005). Além disso, mudanças de personalidade com desinibição e labilidade emocional em demência são evidentes em disfunção do circuito córtico-subcortical orbitofrontal (Tekin & Cummings, 2002).

O sintoma de irritabilidade tem sido frequentemente associado a outros sintomas, constituindo síndromes de características diversas. Aparece em síndrome de hiperatividade/agitação com desinibição, comportamento motor aberrante (Spalletta et al., 2004), agitação (Hollingworth et al., 2006; Aalten et al., 2007) e euforia (Aalten et al., 2007). Entretanto também está associado à síndrome de psicose e a sintomas afetivos como depressão (Lyketsos et al., 2001). Além disso, estudos por VBM não mostram associação deste sintoma a alterações estruturais em DA ou outras demências (Rosen et al., 2005; Bruen et al., 2008; Serra et al., 2010; Schroeter et al., 2011). Estas evidências indicariam tratar-se de um sintoma sem substratos neurobiológicos específicos,

onde provavelmente ocorresse sobreposição de seus correlatos neurais aos de outros sintomas neuropsiquiátricos.

Em relação à presença de comportamento motor aberrante, um estudo investigou a associação entre função do lobo frontal e distúrbios de atividade (perambulação, atividades sem propósito e inapropriadas) mostrou que pacientes com DA, apresentando esta alteração comportamental, possuíam desempenho significativamente menor em subtestes de funções frontais (fluência verbal e controle inibitório). Tarefas de fluência verbal também requerem uma capacidade de recuperação bem organizada a partir da memória semântica e uma adaptação comportamental flexível a novas situações. O comportamento motor aberrante, portanto, incluindo perambulação ou atividade inapropriada, poderia ser causado por uma inabilidade para reagir com flexibilidade após um estímulo variável do ambiente. Em pacientes com DA, em adição às alterações de memória e déficits visuoespaciais, a perda de autorregulação nas funções executivas poderia causar déficits na habilidade de desempenhar as tarefas eficientemente, levando a perambulação, atividade inapropriada ou sem propósito (Nagata et al., 2010). Dessa maneira, seria esperado encontrarem-se alterações estruturais em lobo frontal.

Transtornos de sono são comuns em DA e em outras demências. Distúrbio do ciclo sono-vigília é o tipo mais proeminente de transtorno do sono em DA (Robert et al., 2005). Os transtornos de sono em DA estão associados ao dano do núcleo supraquiasmático, entretanto pouco da patogênese destes transtornos é conhecido (Lyketsos et al., 2007).

Em relação às alterações de apetite, a diminuição de apetite é o transtorno de apetite mais frequente em DA (Ikeda et al., 2002). Assim, é provável que ocorra em DA o acometimento de estruturas envolvidas no controle motivacional normal do apetite. O controle motivacional do apetite em humanos sofreria a influência de fatores intrínsecos e extrínsecos na motivação. Os fatores intrínsecos envolveriam as estruturas do córtex cingulado anterior e suas estruturas conectadas (amígdala, striatum ventral, hipotálamo, ínsula e córtex orbitofrontal), pois constituem o circuito associado com funções visceromotoras e endócrinas que estaria ativado em resposta à fome. Os substratos neurais dos fatores extrínsecos seriam a amígdala e o córtex orbitofrontal que estão implicados no processamento do estímulo de incentivo de apetite e na subsequente produção de comportamento dirigido ao objetivo, que seria encontrar ou escolher um alimento desejável (Hinton et al., 2004). Adicionalmente, estudos funcionais mostram ativação do CCA durante estado de fome, deglutição volitiva, processamento olfatório e percepção gustativa. Assim, atividade neural diminuída e atrofia regional em regiões cerebrais intimamente envolvidas no processo de alimentação podem contribuir para sinais de apetite alterados que, por sua vez, contribuem para consequente perda de peso em DA (Smith e Greenwood, 2008).

Para estes sintomas individuais, em que há limitação em evidências de seus substratos neurobiológicos, podemos admitir o envolvimento de córtex frontal, córtex cingulado anterior e insula no processo fisiopatológico dos SNPs (Rosen et al., 2005; Bruen e col., 2008; Serra et al., 2010; Schroeter et al., 2011).

Por conseguinte, os três maiores modelos neurobiológicos relevantes para os sintomas neuropsiquiátricos em Doença de Alzheimer são os circuitos frontal-subcortical (Tekin e Cummings, 2002; Geda et al., 2013), as redes córtico-corticais e o sistema monoaminérgico (Geda et al., 2013). Entre os circuitos frontal-subcortical os mais relevantes seriam o circuito pré-frontal dorsolateral, o orbitofrontal e o cíngulo anterior que são dedicados às funções executivas, comportamento social e estados motivacionais em humanos respectivamente (Tekin e Cummings, 2002; Geda et al., 2013). Cada circuito tem um componente frontal, um substrato do gânglio basal e um componente talâmico, voltando à ligação em sua origem frontal (Geda et al., 2013). Em relação às redes córtico-corticais, uma delas seria a rede memória-emoção cujos epicentros são o hipocampo e a amígdala, que possuem conexões recíprocas extensas, configurando uma relação íntima entre os processos de memória e emoção (Mesulam, 2000; Geda et al., 2013). A organização geral do sistema monoaminérgico consiste de corpos celulares de neurônios produzindo serotonina, noradrenalina ou dopamina. Estes neurônios localizados no tronco cerebral difusamente projetam longos axônios para virtualmente todas as partes do cérebro para mediar o comportamento humano (Geda et al., 2013).

1.6 Morfometria baseada no voxel e aplicação em transtornos neuropsiquiátricos

A ideia de fazer inferências estatísticas voxel-específicas, através do uso de mapas estatísticos paramétricos, surgiu em resposta à clara necessidade de

fazer inferências sobre a resposta cerebral sem conhecer em que regiões estas respostas seriam expressas (Friston, 2007).

Até o momento de surgimento das análises baseadas no voxel, as diferenças entre as imagens cerebrais eram caracterizadas através do desenho manual de regiões de interesse (ROI), utilizando análise de variância (ANOVA) nas médias dos volumes obtidos das ROI.

Portanto, a Morfometria Baseada no Voxel (VBM – *Voxel Based Morphometry*) é uma abordagem univariada de massa usada para comparar o volume de tecido cerebral entre populações de sujeitos, sendo aplicada para inferir a presença de atrofia ou, menos comumente, expansão tecidual em sujeitos com algumas patologias (Whitwell, 2009).

Alguns estudos têm comparado os resultados de análises VBM a medidas volumétricas manuais de determinadas estruturas. Os resultados desta comparação apontam para uma boa correspondência entre as duas técnicas e validade biológica para a análise VBM (Whitwell, 2009; Takao et al., 2010). Adicionalmente, os métodos de VBM representam um grande avanço, pois são menos trabalhosos, podem ser repetidos da mesma forma em outros centros e avaliam todo o cérebro (Ashburner & Friston, 2000). Há softwares disponíveis para realização da análise VBM, dentre estes o SPM (*Statistical Parametric Mapping*) que tem sido o mais amplamente utilizado para esta finalidade. O SPM, que foi desenvolvido por membros do “Wellcome Department of Cognitive Neurology”, UK (Friston et al., 1995), funciona sobre uma base do programa MATLAB (Mathworks Inc, Sherborn, MA, USA).

Para a análise VBM ser realizada, as seguintes etapas de pré-processamento são necessárias: 1) Normalização espacial; 2) Segmentação;

3) Modulação; 4) Suavização. A etapa seguinte consiste na etapa de análise estatística.

O resultado dos procedimentos paramétrico de análises são os mapas estatísticos paramétricos (SPM – *statistical parametric mapping*), que evidenciam os voxels com volume de substância cinzenta significativamente diferente entre os grupos estudados (Ashburner e Friston, 2003).

Mesmo que o processamento e a análise no SPM consistam em procedimentos automatizados, muitas decisões metodológicas ainda estão nas mãos dos usuários (Takao et al., 2010). Consequentemente, os resultados podem ser impactados pelas decisões tomadas tanto nas etapas de pré-processamento quanto na etapa de análise estatística.

Em relação ao método de pré-processamento empregado, maior ou menor acurácia nos resultados pode ser obtida dependendo do método escolhido tais como VBM padrão, VBM otimizado ou VBM-DARTEL. Para que o processamento dos dados seja acurado, é importante que o registro intersujeitos seja o mais acurado possível. DARTEL (Diffeomorphic anatomical registration through exponentiated lie algebra) é o mais sofisticado algoritmo que pode ser usado para alcançar um mais acurado registro intersujeitos, (Ashburner, 2007; Takao et al., 2010).

Quanto à aplicação destes métodos, é possível verificar que há um número maior de estudos funcionais do que estruturais na investigação neurobiológica dos sintomas neuropsiquiátricos da DA na literatura (Ismail et al., 2012), não sendo publicado até o momento nenhum estudo com a utilização do método VBM-DARTEL. Apesar disso, os estudos estruturais contribuiriam marcadamente para o entendimento dos mecanismos que ligam

os sintomas neuropsiquiátricos à sequência do processo degenerativo que caracteriza a Doença de Alzheimer. Análise com VBM-DARTEL tem sido utilizada na investigação de atrofia em quadros demenciais e em transtornos psiquiátricos. Este método seria mais acurado e resultaria em detecção mais precisa de alterações morfológicas do que análise com VBM convencional na diferenciação de vias de atrofia em demências corticais (Takahashi et al., 2010). Adicionalmente, método VBM-DARTEL tem apresentado habilidade em detectar perda de substância cinzenta em transtornos psiquiátricos, tais como depressão e psicose (Bergouignan et al., 2009; Colloby e al., 2011; Mechelli et al., 2011, Asami et al., 2012).

2. JUSTIFICATIVA

Os quadros de demência, e em especial a Doença de Alzheimer, são frequentes em idosos, e o manejo destes pacientes torna-se muito mais complexo quando os sintomas neuropsiquiátricos aparecem em algum momento da evolução desta doença. Ao revisar as publicações sobre esse tema, é possível perceber que há lacunas no conhecimento da neurobiologia e, por conseguinte, do manejo dos sintomas neuropsiquiátricos associados à demência. Adicionalmente, a caracterização e a investigação dos aspectos neurobiológicos das síndromes neuropsiquiátricas são muito limitadas, sendo estabelecida com mais consistência somente a síndrome de Psicose. O diagnóstico preciso dos sintomas e síndromes neuropsiquiátricas e a compreensão de sua fisiopatologia, por sua vez, poderiam melhorar a qualidade das intervenções farmacológicas e psicossociais disponíveis, com a perspectiva de reduzir o custo médico e social associados ao seu aparecimento. Neste estudo, pretendemos investigar, através de morfometria baseada no voxel (VBM) aplicada aos exames de Ressonância Magnética, os possíveis mecanismos fisiopatológicos relacionados aos sintomas e síndromes neuropsiquiátricas nos pacientes com DA e CIND.

3. OBJETIVOS

Gerais:

Verificar a correlação entre volume regional de substância cinzenta cerebral e sintomas/síndromes neuropsiquiátricos em sujeitos com a Doença de Alzheimer, comprometimento cognitivo não demência e controles.

Específicos:

(1) Verificar a correlação entre a redução de volume regional de substância cinzenta e sintomas/síndromes neuropsiquiátricos, avaliados através do NPI, em todo o cérebro, em sujeitos com DA, CIND e controles idosos.

(2) Verificar a correlação entre redução de volume regional de substância cinzenta e sintomas/síndromes neuropsiquiátricos, avaliados através do NPI, em sujeitos com DA, CIND e controles idosos, em regiões nas quais as anormalidades seriam previstas *a priori*. As regiões *a priori* estudadas incluem: lobo frontal, córtex cingulado, áreas límbicas (hipocampo, giro parahipocampal e amígdala) e ínsula. Há inclusão do lobo temporal lateral na análise de investigação dos sintomas de depressão, delírios e de suas síndromes relacionadas, além do lobo parietal em delírios e em psicose.

4. MÉTODOS

4.1. Descrição das Fases de Coleta dos Dados

Este estudo consiste em analisar os dados coletados em um estudo epidemiológico realizado na área urbana de São Paulo em 2003 e os dados de sujeitos admitidos no Ambulatório de Demência do PROTER.

Fase 1: Um total de 1.563 sujeitos selecionados randomicamente foram avaliados com os seguintes testes: Miniexame do Estado Mental (Folstein et al., 1975; Brucki et al., 2003), FOME (Full Object Memory Evaluated) (Fuld et al., 1988), IQCODE (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly) (Jorm et al., 1989) e Escala Bayer de Atividades de Vida Diária (B-ADL) (Lehfeld et al., 1997; Folquitto et al., 2007). Pacientes com *screening* positivo foram submetidos a uma avaliação para demência com exame físico e neurológico, exames complementares, tomografia computadorizada de crânio ou ressonância magnética de crânio, Entrevista Estruturada para o Diagnóstico de Transtornos Mentais em Idosos (CAMDEX) (Roth et al., 1986; Bottino et al., 2001; Bottino et al., 1999), Clinical Dementia Rating Scale (CDR) (Hughes et al., 1982; Chaves et al., 2007) e Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994; Camozzato et al., 2008).

Fase 2: Um total de 251 casos, pessoas suspeitas de terem DA ou CIND (cognitive impairment non-dementia), foram encaminhados ao Hospital das Clínicas FMUSP onde foram realizadas as avaliações neuropsicológicas utilizando o CAMDEX (Cambridge Examination for Mental Disorders) versão

traduzida e adaptada para a língua portuguesa (Roth et al., 1986; Bottino et al., 2001; Bottino et al., 1999). Cinco por cento dos não-casos (n=100) de rastreio negativo (indivíduos normais) também foram selecionados para serem avaliados. O diagnóstico de DA foi baseado nos critérios da NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke e da Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) (Mckhann et al., 1984) e do DSM-IV (American Psychiatry Association, 1994). Para o diagnóstico de CIND utilizaram-se os critérios de Ebly et al. (1995) modificados, com escores até um desvio padrão abaixo da média para a população estudada em qualquer um dos subitens da bateria neuropsicológica utilizada (CAMCOG – Cognitive Section of the CAMDEX) (Roth et al., 1986; Bottino et al., 2001; Bottino et al., 1999). Todos os indivíduos foram avaliados para o diagnóstico de demência vascular utilizando a escala de Hachinski (Hachinski et al. 1975). Aqueles com critérios para essa forma de demência foram excluídos da amostra.

Fase 3: Da amostra de pacientes e controles normais avaliados pelo CAMDEX, foram selecionados 69 indivíduos para realização de RM. Os sujeitos foram divididos de acordo com o diagnóstico ao final da aplicação do CAMDEX: 35 indivíduos com diagnóstico de DA; 12 com diagnóstico de CIND; e 22 idosos normais do grupo controle. Destes indivíduos, 22 indivíduos com diagnóstico de DA e 7 indivíduos do grupo controle não realizaram a RM. No grupo CIND não houve absenteísmo. Os motivos mais frequentes para não realizar o exame foram a recusa do sujeito e a dificuldade para contato (telefone desligado, mudança de endereço, viagem). Entretanto, destes, três

pacientes faleceram no decurso da investigação e outros dois tiveram acidente vascular cerebral.

Quarenta pacientes concluíram toda a investigação, entretanto, neste grupo, houve perda da imagem estrutural adquirida de 07 (sete) sujeitos, cujas cópias e originais não estavam acessíveis (Tabela 1).

Tabela 1. Descrição da amostra em relação ao diagnóstico e perdas.

	Controles	CIND	DA
N inicial	15	12	13
Perdas	2	1	4
N (33)	13	11	9

Devido à ocorrência de perdas, 10 (dez) sujeitos com diagnóstico de DA, que foram admitidos no Ambulatório de Demência do PROTER no mesmo período em que os sujeitos do Estudo Epidemiológico eram submetidos às avaliações da fase 3, foram incluídos no estudo. Estes foram submetidos aos mesmos métodos de avaliação dos sujeitos provenientes do Estudo Epidemiológico em relação aos instrumentos de medida, diagnóstico e neuroimagem utilizados. A descrição do N final da amostra está apresentada na tabela 2.

4.2. Critérios de inclusão e exclusão das imagens no processamento

Os critérios de inclusão das imagens no processamento foram os seguintes:

- Sujeitos que preencheram os critérios diagnósticos do DSM-IV e do NINCDS-ADRDA para DA provável;

- Sujeitos que preencheram os critérios diagnósticos de Ebly et al. (1995) para CIND. Os sujeitos foram classificados como CIND quando, excluindo demência, apresentavam comprometimento cognitivo (não exclusivamente memória) não causado por delirium, transtornos psiquiátricos ou retardo mental (Ebly et al., 1995).

- Sujeitos com $CDR \leq 2$

Os critérios de exclusão das imagens foram os seguintes:

- Sujeitos com Escore isquêmico de Hachinski >4 , com a finalidade de excluir pacientes com um componente vascular relevante (Moroney et al., 1997);
- RM de crânio com presença de lesão cerebral significativa;
- RM de crânio com presença de artefatos de movimento significativos ou de falhas na aquisição.

A avaliação das imagens foi realizada após a conversão do padrão DICOM para o NIFTI no programa MRICron (Chris Rorden, www.mricro.com, versão 11, 2011). Alguns sujeitos possuíam mais de uma aquisição, permitindo excluir aqueles cujas imagens apresentavam artefatos de movimento ou de falha. Somente um sujeito, que pertencia ao grupo CIND, foi excluído do estudo, pois foi detectada nas imagens a presença de lesão cerebral significativa. Dessa maneira, o número total da amostra foi 42 sujeitos, conforme apresentado na tabela 2.

Tabela 2. Amostra final do estudo (N).

RM estrutural	Controles	CIND	DA
Sujeitos do Estudo Epidemiológico	13	11	9
Sujeitos do Ambulatório de Demência			10
N final (42)	13	10	19

4.3. Sintomas Neuropsiquiátricos

Foram utilizados os sintomas neuropsiquiátricos individuais da escala NPI que avalia quanto à presença ou ausência, gravidade e frequência de 12 alterações comportamentais (Cummings et al., 1994), apresentada no Anexo I. Neste estudo, a presença dos referidos sintomas foi correlacionada com volume regional de substância cinzenta extraído das imagens de RM.

Adicionalmente, 4 síndromes neuropsiquiátricas, provenientes de Análise de Componente Principal (Varimax; ponto de corte ≥ 0.55) realizada com dados do Estudo Epidemiológico em Demência (Bottino et al., 2008; Tatsch et al., 2006)¹, também foram correlacionadas com volume de substância cinzenta. As 4 síndromes provenientes desta análise são SN1/Agitação (agitação, alterações de sono e apetite), SN2/Hiperatividade (desinibição, comportamento motor aberrante, irritabilidade), SN3/Afetiva (depressão e apatia) e SN4/Psicose (delírios e alucinações), conforme Tabela 3. Os sintomas individuais de ‘ansiedade’ e ‘euforia’ não se encaixaram em nenhum componente na análise.

¹Folquito JC. (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo). Comunicação pessoal; 2008.

Tabela 3. Análise fatorial de SNPs da Escala NPI.

	Componente			
	1	2	3	4
Alteração apetite	0,817	0,039	0,187	-0,129
Agitação	0,775	0,386	-0,042	0,044
Alteração sono	0,641	0,144	0,253	0,079
Irritabilidade	0,153	0,809	0,130	0,044
Comportamento motor aberrante	0,048	0,764	0,193	0,376
Desinibição	0,458	0,735	-0,207	-0,177
Depressão	0,179	0,088	0,840	0,034
Apatia	0,083	0,027	0,811	-0,124
Alucinações	0,504	-0,007	0,128	0,704
Delírios	0,185	0,211	0,488	0,674
Ansiedade	0,243	0,068	0,223	-0,461
Euforia	-0,110	0,157	-0,184	0,339

Método de Extração: Análise Componente Principal

Método de Rotação: Varimax with Kaiser Normalization; Ponto de corte: 0,55

As 4 síndromes encontradas são semelhantes às as síndromes de ‘hiperatividade’, ‘psicose’ e ‘humor-depressão/apatia’ encontradas em outros estudos de análise de componente principal (Aalten et al., 2003; Spalletta et al., 2004). As síndromes de ‘hiperatividade’ (desinibição, irritabilidade, comportamento motor aberrante), ‘humor-depressão/apatia’ (depressão e apatia) e ‘psicose’ (alucinações e delírios), encontradas no estudo de Spalletta et al. (2004), se assemelham as síndromes SN2/Hiperatividade, SN3/Afetiva e SN4/Psicose respectivamente. Da mesma forma que os estudos citados, a análise de componente principal realizada não foi capaz de detectar duas síndromes distintas de depressão e apatia, que foram colocadas juntas na síndrome SN3/Afetiva. Este achado pode ter ocorrido em razão de certa

dificuldade da escala NPI em separar depressão de apatia, que deveriam ser avaliadas por escalas mais específicas, permitindo a identificação das duas síndromes separadamente (Spalletta et al., 2004).

Ansiedade foi considerada como um sintoma separado também em outro estudo (Aalten et al., 2003), apesar de na maioria dos estudos o sintoma individual de ansiedade estava associado à depressão ou até mesmo à agitação e irritabilidade (Canevelli et al., 2012).

Na análise de correlação das características neuropsiquiátricas, foram utilizados somente os sintomas e síndromes que apresentavam uma frequência maior de 20% ou menor que 80% nos grupos de pacientes (DA, CIND e Controles). Consequente, as características neuropsiquiátricas no grupo de Controles não foram estudadas, pois apresentaram uma frequência menor de 20% neste estudo. A exclusão dos sintomas e síndromes com frequências extremas concede, portanto, condições adequadas ao modelo estatístico para proceder a análise da variável dependente de volume cerebral.

4.4. Aquisição das Imagens por Ressonância Magnética

Os exames de Ressonância Magnética foram realizados no Serviço de Ressonância do Instituto do Coração (Incor) do HC/FMUSP, utilizando um aparelho Signa Horizon LX (General Eletric) de 1,5 Tesla. Os exames foram gravados em discos ópticos para processamento posterior. O protocolo incluiu *axial gradient-echo* em T1 pesadas com 1,5 –mm de espessura, tempo de repetição [TR, ms] =21.7, *Echo Time* [TE, ms] =5.228000164, *Flip Angle*=20°, *Matrix size* 256X256X124.

4.5. Pré-processamento e análise de imagens

Etapas de pré-processamento e análise estatística foram executadas no *Neuropsychiatric Imaging Research Laboratory (NIRL), Duke University Medical Center, Durham, North Carolina*, sob a orientação Prof. Dr. David Steffens, durante o período de 02 de janeiro a 10 de julho de 2012, e supervisão das atividades realizada pelo Prof. Dr. James Macfall.

O NIRL consiste em um esforço conjunto dos Departamentos de Psiquiatria e de Radiologia do *Duke University Medical Center*. Neste laboratório, imagens de RM são analisadas para pesquisa dos transtornos psiquiátricos, além de serem desenvolvidos novos métodos de processamento de imagens com o objetivo de melhorar a qualidade e a confiabilidade da pesquisa no campo da neuroimagem.

Durante este período de atividades no exterior, as etapas de pré-processamento e de análise dos mapas estatísticos foram realizadas, utilizando o programa SPM8 versão 4290 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, UCL, London, UK) executado no Matlab versão 7.6.0.324 (R2008a) (Mathworks, Natick, MA) com protocolo DARTEL (Ashburner, 2007), para melhorar o processo de registro e segmentação. Os processos empregados nestas etapas foram realizados e desenvolvidos neste estudo pela autora com supervisão do Prof. Dr. James Macfall. A descrição de todo o processo realizado está documentada em um livro de registro com os nomes do projeto (vbm.Brazil) e da autora armazenado no NIRL, com cópia em posse da autora.

As etapas de pré-processamento e análise seguiram a descrição abaixo.

4.5.1. Etapas de Pré-processamento:

4.5.1.1. MRlcron

As imagens dos sujeitos selecionados foram convertidas do formato DICOM para o formato NIFTI, utilizando MRlcron (version 12/2009), sendo empregado o software **dcm2nii**. Após a conversão, as imagens foram checadas no mesmo programa em relação a sua qualidade e com o objetivo de escolher uma imagem que seria utilizada como imagem referência na normalização espacial posteriormente. A imagem referência foi uma imagem de um sujeito do grupo controle, sem presença significativa de atrofia e de artefatos.

4.5.1.2. SPM8-DARTEL

Inicialmente foi realizado o realinhamento das imagens, através da ferramenta '*Realign: Estimate & Reslice*'. A primeira imagem da lista de imagens para o realinhamento foi a imagem referência utilizada para o alinhamento das demais imagens. Esta etapa permite o alinhamento entre as imagens e a remoção de possíveis artefatos de movimento, que ao interagir com a segmentação poderiam produzir erros de classificação. Consequentemente, isto contribuiria para achados significativos não relacionados a diferenças reais em substância cinzenta (Ashburner e Friston, 2003). Na verificação deste procedimento, as imagens apresentaram um bom alinhamento.

Segmentação: nesta etapa, as imagens são segmentadas em compartimentos de tecidos diferentes (substância cinzenta, substância branca e líquido), usando mapas de probabilidade de tecidos provenientes de imagens cerebrais de outros sujeitos (*'priors'*) e aplicando uma mistura de modelos Gaussianos (Ashburner & Friston, 2007).

Priors são geralmente gerados pelo registro de um grande número de sujeitos juntos, atribuindo voxels a tipos diferentes de tecidos e ponderando as classes de tecidos entre os sujeitos. Os *priors* utilizados pelo SPM são uma versão modificada do ICBM *Tissue Probabilistic Atlases*. Estes mapas de probabilidade foram cedidos pelo *International Consortium for Brain Mapping* (http://www.loni.ucla.edu/ICBM/ICBM_TissueProb.html). Os dados originais são derivados de 452 imagens T1 ponderadas classificadas em substância cinzenta, branca e líquido (SPM8 Manual). Esses mapas fornecem a probabilidade de qualquer voxel na imagem registrada pertencer a qualquer um dos 3 tecidos (Ashburner & Friston, 2007). A classificação tecidual por sua vez produz imagens onde cada voxel tem uma probabilidade *a posteriori* de pertencer a um tecido, expressa em valores entre 0 e 1, atribuindo ao voxel a sua classe tecidual mais provável (Mechelli et al., 2005; Ashburner e Friston, 2003).

Neste estudo, por meio da aplicação da ferramenta '*Segment*' foi realizado o procedimento padrão para produzir os parâmetros para a etapa seguinte de normalização espacial (*_seg_sn.mat), sendo incluídos os mapas de probabilidade de substância cinzenta, branca e líquido oriundos de versões modificadas do Atlas Probabilístico ICBM.

Utilizando a ferramenta '*DARTEL: Initial import*', as imagens foram segmentadas em 3 classes de tecidos cerebrais (substância cinzenta, substância branca e líquido), sendo empregadas no mesmo procedimento as opções '*bias corrected*' e '*skull striped*' (Pereira et al., 2010). A etapa de '*skull stripping*' foi adicionada ao pré-processamento com o objetivo de melhorar a qualidade do processo de segmentação dos tecidos. Assim, as imagens estão preparadas para inclusão no procedimento DARTEL, o que não aconteceria se a segmentação tivesse sido realizada somente no método padrão de segmentação.

Normalização espacial: constitui a etapa do pré-processamento em que as imagens de diferentes sujeitos são registradas espacialmente em um espaço comum, aproximadamente dentro de um mesmo sistema de coordenadas. Isso significa que a localização na imagem de um sujeito corresponde à mesma localização na imagem de outro sujeito, pois somente assim serão passíveis de comparação. Consiste em uma questão importante a ser resolvida na análise VBM, devido às diferenças anatômicas entre os sujeitos e as diferentes posições dos crânios nas imagens adquiridas.

Este processo de registro no SPM envolve etapas de *affine registration* e de registro não-linear, que utilizam uma imagem modelo (*template*) como referência. Há 3 possibilidades de escolha da imagem modelo para a normalização espacial: uma imagem referência (de um sujeito do estudo), uma imagem criada pela média de diferentes imagens ou uma imagem modelo padronizada gerada a partir de uma série de imagens. As imagens modelo padronizadas são criadas usando um grupo do estudo ou um grupo que

combinaria com o grupo do estudo em termos de idade, doença e parâmetros de imagem (Whitwell, 2009). Uma imagem modelo ideal consiste da média de um grande número de imagens que foram registradas no mesmo espaço estereotático (Mechelli et al., 2005).

Esta etapa no estudo é realizada através da aplicação da ferramenta '*Run DARTEL: Create templates*', onde o procedimento de registro não-linear DARTEL é realizado. Este procedimento é um processo de deformação da imagem que aumenta o registro entre os indivíduos, resultando em melhora da localização e aumento de sensibilidade nas análises (Ashburner, 2007), combinando todas as imagens selecionadas a um '*template*' gerado a partir da média das próprias imagens. Uma série de '*templates*' (Template*.nii), consequentemente, é gerada após uma série de repetições.

Modulação: É uma etapa do processamento empregada para compensar o efeito da normalização espacial, uma vez que a normalização introduz diferenças volumétricas nos voxels resultando muitas vezes em perda do volume absoluto de algumas regiões (Ashburner e Friston, 2003; Mechelli et al., 2005; Takao et al., 2010). Imagens moduladas nos permitem identificar diferenças no 'volume' de um determinado tecido (substância cinzenta ou branca) e não somente a 'concentração' relativa de substância cinzenta ou branca em imagens espacialmente normalizadas (Ashburner e Friston, 2003; Mechelli et al., 2005).

Neste estudo, após a criação de *templates* a etapa de registro das imagens pelo método DARTEL completada pela aplicação da ferramenta '*DARTEL: create warped*', que permite que as imagens normalizadas

espacialmente sejam geradas. Entretanto, as imagens normalizadas são também moduladas através de um processo em que o valor de cada voxel é multiplicado por determinantes Jacobianos derivados da normalização espacial (Ashburner e Friston, 2000; Good et al., 2001; Mechelli et al., 2005). A aplicação desta etapa de modulação é importante para ajustar as alterações de volume introduzidas pelo procedimento de normalização e preservar a quantidade total de substância cinzenta das imagens originais (Ashburner e Friston, 2000; Ridgway et al., 2008). Na verificação do procedimento, não foram constatados problemas na segmentação.

Posteriormente, utilizando as imagens moduladas, foi calculado o volume intracraniano total (VIT), através do emprego da função 'get_totals.m' criada no Matlab com o comando para cálculo de VIT (Ridgway et al., 2011), cujo *script* está disponível online (<http://www.cs.ucl.ac.uk/staff/g.ridgway/vbm/>). O VIT foi calculado através da soma dos segmentos de substância cinzenta, branca e fluído cerebroespinal (CSF) sobre todo o cérebro. Estudo que comparou a aferição de VIT manual a 8 aferições de VIT por métodos automatizados (Free Surfer 4.5; Free Surfer 5; SPM5_Nativa; SPM5_normalizada-modulada; SPM8_Nativa; SPM8_normalizada-modulada, SPM8_determinante Jacobiano; DARTEL_determinante jacobiano) encontrou a mais intensa correlação com o uso de DARTEL_determinante jacobiano. Entretanto, as segmentações SPM8 normalizadas e moduladas exibiram o melhor balanço de acurácia e estabilidade ao longo do tempo (Ridgway et al., 2011). Essas evidências, portanto, apoiam o uso desta ferramenta para aferição de VIT neste estudo. A

figura 1 apresenta um esquema das etapas de pré-processamento realizadas no método VBM-DARTEL, utilizando imagens do estudo.

O DARTEL gera imagens normalizadas em seu próprio espaço, que é tipicamente menor do que o espaço MNI. Assim, uma segunda normalização é necessária para trazer as imagens processadas no DARTEL para o espaço MNI. Para evitar o efeito da suavização durante o processo de '*resampling*' das imagens, foi aplicada a ferramenta '*NORMALIZE_DARTEL.m*' que consiste em um comando do Matlab que, por convolução, transforma as imagens de espaço DARTEL para espaço MNI (MNI152). Para isto, os parâmetros de normalização entre o Template6.nii e os *priors* de substância cinzenta do MNI são estimados usando a ferramenta '*Normalize*' e desabilitando as opções não-lineares para realizar a *affine registration* (Canu et al., 2010; McLaren et al., 2010).

Antes de realizar a análise estatística e após a conversão para o espaço MNI, as imagens normalizadas e moduladas foram suavizadas com um filtro Gaussiano isotrópico de 8 mm. O procedimento de conversão foi verificado comparando as imagens com o '*template*' MNI avg152T1.nii, sendo constatado um adequado alinhamento e conversão para espaço MNI.

Figura 1. Esquema sumário das etapas de pré-processamento para VBM, aplicando SPM8/DARTEL (imagens do estudo)

4.5.2. Análise Estatística: Depois do pré-processamento, a etapa final envolve uma análise estatística para o volume cerebral de cada voxel, empregando o Modelo Linear Geral. O Modelo Linear Geral é um modelo estatístico que permite uma variedade de testes estatísticos diferentes tais como comparações entre grupos e correlações com covariáveis de interesse. Os procedimentos de padrão paramétrico (Testes t e Testes F) são válidos se há normalidade na distribuição de seus resíduos (Mechelli et al., 2005). Como visto anteriormente, a etapa de suavização contribui também para a normalidade da distribuição

dos resíduos. Ao proceder a construção dos desenhos estatísticos para análise dos dados é importante dar atenção a fatores que podem interferir de forma relevante nos resultados. Entre esses fatores podemos destacar a inclusão de covariáveis, o controle de erros não-estacionários, aplicação de máscara para restringir os resultados e o método de controle para comparações múltiplas.

Na construção do desenho estatístico, é importante esclarecer quais as especificações do modelo estatístico e dos contrastes foram utilizadas (Ridgway et al., 2008). Dessa maneira, as variáveis de interesse deste estudo incluídas no desenho foram presença de sintomas neuropsiquiátricos e presença de síndromes neuropsiquiátricas. As variáveis VIT e MEEM entraram nos modelos como variáveis de confusão. O volume cortical de substância cinzenta é correlacionado com o volume cerebral total, que por sua vez está correlacionado ao volume intracraniano total (Ridgway et al., 2011). Sem considerar os efeitos de patologia, o volume cerebral total em sujeitos saudáveis se correlaciona com o tamanho do crânio e com o gênero, inclusive tem sido evidenciado que ajustar o volume de todo cérebro pelo volume intracraniano total (VIT) eliminaria diferenças relacionadas ao gênero dos sujeitos (Henley et al., 2010). Apesar disso, poucos estudos por VBM de neurodegeneração incluem um índice ou medida de VIT como covariável, ainda que muitos ajustem para volume de substância cinzenta. Em sujeitos saudáveis, o volume de substância cinzenta é correlacionado com VIT, embora diminua com a idade. Entretanto em sujeitos com doença neurodegenerativa, o volume de substância cinzenta diminui com a duração e gravidade da doença, assim, ajustar para isso é mascarar os efeitos relacionados à doença (Henley et. al., 2010). Estudos em doenças degenerativas evidenciam que o volume

cerebral total tipicamente diminui ao longo do tempo, enquanto o VIT permanece constante. Controlar para VIT na análise estatística ajudaria a ajustar disparidades no tamanho da cabeça e explicar algo da variabilidade em medidas regionais sem remover os efeitos da doença, aumentando consequentemente a força para detectar as diferenças entre os grupos ou correlatos estruturais (Ridgway e col., 2011; Henley e col., 2010). O ajuste para o VIT, neste estudo, foi realizado incluindo os valores globais (*global values*) como uma covariável, utilizando ANCOVA. A variável MEEM foi incluída no modelo utilizando os parâmetros padrão do SPM, sem interação com fatores e com centralização na média geral. A comparação volumétrica regional de substância cinzenta foi realizada através do teste $t - 2$ amostras independentes, enquanto a correlação entre sintomas/síndromes neuropsiquiátricos e volume regional de substância cinzenta foi realizada através do emprego do modelo de regressão múltipla (Figura 2). Os contrastes testados no teste $t - 2$ amostras independentes foram o contraste T opostos T1-100, na investigação de redução de volume regional na comparação entre os grupos. Na regressão múltipla, os contrastes utilizados foram o contraste F (F0010), na investigação de correlação entre sintomas/síndromes e volume cerebral, e o contraste T (T00-10), para entender a direção da correlação encontrada em F, ou seja, se havia correlação entre presença de sintomas/síndromes e redução de substância cinzenta.

Figura 2. Diagrama representando o modelo estatístico empregado na análise das imagens pré-processadas (imagens do estudo)

Por tratar-se de uma técnica de análise univariada de massa, um grande número de testes estatísticos é realizado no estudo por VBM, sendo fundamental o emprego de método para correção do problema de comparações múltiplas (Ridgway e col., 2008).

Entretanto, o emprego de métodos de correção para comparações múltiplas, depende se as hipóteses sobre a localização das diferenças de volume apresentam ou não uma restrição anatômica. Com uma hipótese restrita anatomicamente, com efeitos em uma região particular, como é o caso da análise SVC, o valor p não corrigido associado com a amplitude ou extensão da região no SPM pode ser usado para testar a hipótese. Por outro lado, com uma hipótese aberta anatomicamente (ou seja, uma hipótese nula que não há efeito em qualquer local do volume cerebral) uma correção para comparações múltiplas dependentes é necessária (Friston et al., 2007) para o controle de falsos positivos. Alternativas frequentemente empregadas incluem a correção pela FWER (Family Wise Error Rate) e o FDR (False Discovery Rate).

A FWER é um termo amplo que consiste em uma abordagem mais tradicional para a correção das comparações múltiplas, que considera a chance de qualquer falso positivo. Por outro lado, o FDR, uma abordagem um pouco mais recente, considera a fração de falsos positivos entre todos os voxels detectados (Genovese et al., 2002).

A correção de Bonferroni é um método usado para calcular taxas de FWER para análises de neuroimagem. Entretanto, em muitos casos, a correção de Bonferroni é muito conservadora porque os dados de neuroimagem funcional apresentam algum nível de correlação espacial, ou seja, há correlação entre valores estatísticos vizinhos. O próprio pré-processamento dos dados introduz correlação espacial (Brett et al., 2002). Mesmo se considerarmos que as imagens foram submetidas ao processo de modulação, em que haveria uma recuperação dos volumes cerebrais originais,

deve-se considerar o efeito da suavização. A suavização envolve um processo de ponderação (média) dos voxels, que por definição aumentará a correlação espacial (Brett et al., 2002).

Por conseguinte, uma correção padrão de Bonferroni para comparações múltiplas independentes seria inapropriado na análise de imagens, por causa da suavização e do fato de que o volume de substância cinzenta em voxels contínuos é altamente correlacionado (Mechelli et. al., 2005). Dessa maneira, o método mais apropriado para o caso de neuroimagem seria a correção para comparações múltiplas dependentes, como é empregado na Teoria de Campo Aleatório (*Theory of Random Field*), que foi atualizado na ferramenta FWE do SPM, a partir do SPM2, sendo utilizado para ajustar os valores de p.

Dessa maneira, neste estudo foi utilizado um valor $p \leq 0,05$ para o FWE na correção do problema de comparações múltiplas em análises teste t e regressão múltipla em todo o cérebro, onde a localização dos achados significativos não era prevista *a priori* (Friston, 1997; Friston et al. 2007). Após a correção para comparações múltiplas, os achados foram considerados significativos se apresentavam um valor de $p \leq 0,05$ (FWE corrigido) ao nível de inferência dos voxels e/ou dos clusters (Friston et al., 1996). Por outro lado, em análises teste t e regressão múltipla em que a localização dos achados significativos era prevista *a priori* (análise SVC), foi utilizado um valor de $p \leq 0,001$ não corrigido, sem ajuste para comparações múltiplas, uma vez que a análise foi realizada em áreas restritas anatomicamente (Friston, 1997; Friston et al. 2007). E, os achados foram considerados significativos se apresentavam um valor de $p \leq 0,05$ (FWE corrigido) ao nível de inferência dos voxels e/ou dos clusters (Friston et al., 1996).

Uma correção para não-estacionariedade foi aplicada neste estudo usando a habilitação da ferramenta no SPM8 (*SPM8 Release Notes*) no `spm_defaults.m` (`defaults.stats.rft.nonstat = 1`) para evitar achados falso positivos com VBM (Ashburner e Friston, 2000). A não-estacionariedade ou não-uniformidade dos dados é um problema relacionado na inferência do tamanho do cluster nos dados de neuroimagem. Isto ocorre, pois, sob a condição de não-estacionariedade, os clusters tendem a serem maiores em áreas uniformes e pequenos em áreas irregulares dentro da imagem. Consiste um problema particularmente em dados de VBM, impedindo o uso de valores *p* ao nível do cluster nas análises, se não forem ajustados (Ashburner e Friston, 2000; Ridgway et al., 2008). Considerar o problema da não-estacionariedade é importante, pois o não ajuste pode levar a um resultado errôneo de uma análise de VBM. Corrigir para não-estacionariedade pode contribuir para produzir resultados significativos adicionais (Moorhead et al., 2005).

Para garantir que somente voxels da substância cinzenta fossem analisados, uma máscara explícita foi construída a partir das imagens dos controles e aplicada neste estudo, utilizando a *SPM Masking Toolbox* (Ridgway et al., 2009).

A análise SVC e a derivação das coordenadas MNI de áreas mostrando redução significativa de volume do mapa estatístico foram realizadas pelo software Pickatlas (<http://fmri.wfubmc.edu/software/PickAtlas>) com a aplicação das áreas cerebrais do atlas AAL (Automated Anatomical Labeling) (Maldjian et al., 2003; Maldjian et al., 2004; Tzourio-Mazoyer et al., 2002).

4.6. Análise Estatística

Para a análise estatística foi utilizado o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 16.0 para Windows.

Análise estatística descritiva foi realizada com todos os dados incluindo média, desvio-padrão e intervalo de confiança de 95%. Para verificar se as variáveis em estudo apresentavam distribuição normal (pressuposto para o uso dos testes estatísticos paramétricos), foi empregado o Teste de Kolmogorov-Smirnov. Este teste compara os escores da amostra a uma distribuição normal modelo de mesma média e variância que os valores encontrados na amostra. Quando esta comparação informa que o teste não foi significativo ($p \geq 0,05$), significa que os dados não diferem de uma distribuição normal (Field, 2000).

Os dados demográficos (idade e anos de educação) foram descritos considerando-se sua média e foram analisados de acordo com a homogeneidade de variância entre os grupos usando o Teste de Levene.

A comparação entre os 3 grupos em relação aos dados demográficos (idade e média), testes cognitivos foi realizada com análise de variância (ANOVA) e correção de Bonferroni foi aplicada. Em análises que mostravam não normalidade na distribuição da variável ou em que o Teste de Levene mostrava ausência de homogeneidade, a análise foi realizada com Teste de Kruskal-Wallis.

A variável categórica nominal “gênero” foi descrita de acordo com sua frequência nos grupos de sujeitos estudados. A análise de frequências de variáveis categóricas foi realizada com os Testes de Chi-quadrado (X^2).

Para análise de comparação de médias entre duas categorias, foi utilizado o Teste t para 2 amostras. E, para comparações de médias entre 2

categorias em análise não paramétricas foi empregado o Teste de Mann-Whitney.

O Coeficiente de Correlação de Spearman foi utilizado para avaliar a correlação entre variáveis contínuas tais como escores de testes cognitivos e de sintomas neuropsiquiátricos.

4.7. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O protocolo aplicado nessa pesquisa foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos os pacientes ou seus representantes legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido concordando em participar da pesquisa.

Adicionalmente, a etapa de pré-processamento e análise das imagens do estudo foi avaliada e aprovada pelo Institutional Review Board (IRB), Duke University Health System, Duke University School of Medicine.

5. RESULTADOS

Inicialmente serão apresentados os achados de alterações volumétricas em substância cinzenta na comparação entre os grupos diagnósticos (Controles, DA e CIND), com o emprego da covariável VIT. A exploração dos resultados através da comparação entre os grupos diagnósticos, sem a aplicação de variáveis relacionadas aos SNPs, tem como objetivo verificar a sensibilidade do método de volumetria para tal análise. O estudo de alterações volumétricas relacionadas aos SNPs na DA e no CIND ainda é um tema pouco explorado, enquanto as alterações volumétricas relacionadas às referidas condições e seus déficits cognitivos estão bem documentadas na literatura. Após verificar a validade do método de VBM empregado neste estudo (SPM8-DARTEL), serão apresentados modelos mais complexos de análise estatística para verificar a correlação de alterações volumétricas de substância cinzenta e SNPs.

1. Distribuição dos Dados Demográficos
2. Testes cognitivos e gravidade do quadro cognitivo (CDR)
3. Sintomas neuropsiquiátricos
4. Resultados VBM: Comparação entre grupos
5. Resultados VBM: Correlações entre volume de substância cinzenta regional e sintomas/síndromes neuropsiquiátricas em pacientes

5.1. Distribuição dos Dados Demográficos

A amostra é constituída por um **N=42** indivíduos cuja distribuição de acordo com o diagnóstico encontra-se na Tabela 4.

Tabela 4. Distribuição dos indivíduos de acordo com diagnóstico

	DA	CIND	Controles
Comunidade	9	10	13
Ambulatório	10		
Total	19	10	13

A condição de normalidade da distribuição das variáveis idade e escolaridade foi verificada através da aplicação do Teste de Kolmogorov-Smirnov. A aplicação do Teste de Kolmogorov-Smirnov mostrou que somente a variável escolaridade não apresenta uma distribuição normal nos grupos Controle ($p=0,016$) e DA ($p=0,010$). Desta forma, para verificar se há diferença entre os grupos em relação à escolaridade foi utilizado o Teste não paramétrico Kruskal-Wallis. O resultado mostrou $KW=6,451$ e $p=0,040$.

Quando analisadas as demais variáveis demográficas na amostra, não houve diferença estatística entre os grupos diagnósticos para gênero e idade, conforme está apresentado na tabela 5.

Tabela 5. Descrição da distribuição de dados demográficos em relação ao grupo diagnóstico

DIAGNÓSTICOS				
	DA	CIND	Controles	Teste Estatístico
N	19	10	13	
Sexo				
Feminino	14 (73,7%)	5 (50%)	11(84,6%)	$X^2 = 3,405$
Masculino	5 (26,3%)	5 (50%)	2 (15,4%)	$p = 0,182$
Idade				
Media	M 73,58	M 72,50	M 69,54	(Levene $p= 0,445$)
(DP)	DP 7,791	DP 6,996	DP 5,695	$F = 1,303$
IC 95%	69,82-77,33	67,50-77,50	66,10-72,98	$p = 0,283$
Escolaridade (anos)*				
Media	M 3,42	M 3,00	M 6,23	$KW=6,451$
(DP)	DP 3,834	DP 2,582	DP 3,789	$p=0,040$
IC 95%	1,57-5,27	1,15-4,85	3,94-8,52	

DP – Desvio-padrão; IC – Intervalo de confiança; X^2 – teste do chi-quadrado; KW – Kruskal-Wallis; *Diferença estatisticamente significativa entre os grupos com $p \leq 0,05$.

Quando analisadas as características demográficas no grupo diagnóstico DA, não houve diferença estatística entre os sujeitos provenientes no Estudo Epidemiológico e os provenientes do Ambulatório de Demência para gênero, idade e escolaridade, conforme está apresentado na tabela 6. Como não havia normalidade na distribuição somente da variável escolaridade, foi utilizado o Teste não paramétrico de Mann-Whitney para verificar a diferença entre os sujeitos de acordo com sua origem para esta variável.

Tabela 6. Descrição da distribuição de dados demográficos de acordo com a origem dos sujeitos com DA

Origem dos Sujeitos com DA			
	Estudo Epidemiológico	Ambulatório de Demência	Teste Estatístico
N	9 (47,4%)	10 (52,6%)	
Sexo			
Feminino	7 (77,8%)	7 (70,0%)	Teste Exato de Fisher p = 1,000
Masculino	2 (22,2%)	3 (30,0%)	
Idade			
Media (DP)	M 75,56 DP 8,413	M 71,80 DP 7,146	Teste t p = 0,307
Escolaridade			
Media (DP)	M 3,23 DP 4,567	M 4,22 DP 3,346	MW=32,50 p=0,30

MW – Mann-Whitney U; IC = intervalo de confiança; DP = desvio-padrão

5.2. Testes cognitivos e gravidade do quadro cognitivo (CDR)

A aplicação do Teste de Kolmogorov-Smirnov nas variáveis MEEM e CAMCOG mostrou que a variável MEEM apresentava uma distribuição normal. Por outro lado, o teste com a variável CAMCOG não evidenciou uma distribuição normal no grupo DA ($p=0,018$). Desta forma, para verificar se há diferença entre os grupos em relação à variável CAMCOG foi utilizado o Teste não paramétrico Kruskal-Wallis. O resultado mostrou $KW=25,027$ e $p\leq 0,001$.

A Tabela 7 mostra as médias e DP dos escores dos testes cognitivos (MEEM e CAMCOG) e a frequência do CDR para os 3 grupos diagnósticos. O Teste de Levene mostrou homogeneidade de variância para os resultados da variável MEEM ($p=0,366$). A diferença entre os 3 grupos diagnósticos foi avaliada pela ANOVA para o MEEM. Em relação ao CDR, há diferença

estatisticamente significativa entre os grupos evidenciada pelo teste de qui-quadrado (X^2).

Tabela 7. Distribuição das médias dos testes cognitivos e frequência do CDR de acordo com os grupos diagnósticos

	Diagnósticos			Teste Estatístico
	DA	CIND	Controles	
N	19	10	13	
MEEM*				ANOVA
Média	17,21	24,50	26,31	(Levene $p=0,120$)
(DP)	(5,181)	(2,915)	(3,301)	$F=20,821$ $p\leq 0,001$
IC 95%	14,71 - 19,71	22,41 - 26,59	24,31- 28,30	
CAMCOG*				
Média	54,79	70,80	87,54	KW=25,027
(DP)	(16,851)	(10,871)	(11,362)	$p\leq 0,001$
IC 95%	46,67 - 62,91	63,02 - 78,58	80,67 - 94,40	
CDR*				Chi-quadrado
0	0	6 (60,0%)	13 (100,0%)	
0,5	4 (21,1%)	4 (40,0%)	0	$X^2 = 40,674$
1,0	7 (36,8%)	0	0	$p \leq 0,001$
2,0	8 (42,1%)	0	0	

* KW = Teste de Kruskal-Wallis; IC = intervalo de confiança; DP = desvio-padrão; *Diferença estatisticamente significativa entre os grupos com $p \leq 0,05$. Com o método de comparações múltiplas, através do Teste de Bonferroni, é possível verificar que as diferenças entre os grupos diagnósticos em relação ao MEEM estão entre DA e Controles (diferença média = -9,097; $p\leq 0,001$) e entre DA e CIND (diferença média = -7,289; $p\leq 0,001$).

Considerando a distribuição das variáveis MEEM e CAMCOG somente em sujeitos com DA, é possível verificar que estas variáveis possuem distribuição normal quando estratificadas pela origem dos sujeitos ao aplicar o Teste de Kolmogorov–Smirnov. A Tabela 8 mostra as médias e DP dos escores dos testes cognitivos (MEEM e CAMCOG) e a frequência do CDR dos sujeitos do grupo diagnóstico DA de acordo com sua origem. O Teste de

Levene mostrou homogeneidade de variância para os resultados das duas variáveis (MEEM: $F=1,262$ $p=0,277$; CAMCOG: $F=0,323$ $p=0,577$). Não foi evidenciada diferença estatisticamente significativa, através do Teste t, em relação ao MEEM e CAMCOG entre as duas origens de sujeitos com diagnóstico de DA. Em relação ao CDR, não há diferença estatisticamente significativa.

Tabela 8. Distribuição das médias dos testes cognitivos e frequência do CDR de acordo com a origem dos sujeitos com DA.

Origem dos Sujeitos com DA			
	Estudo Epidemiológico	Ambulatório de Demência	
N	9 (47,4%)	10 (52,6%)	
MEEM			Teste t
Média	17,00	17,40	$p=0,872$
(DP)	(6,384)	(4,169)	
CAMCOG			
Média	52,78	56,60	$p=0,635$
(DP)	(18,342)	(16,160)	
CDR			Chi-quadrado
0	0	0	$X^2 = 5,749$ $p = 0,056$
0,5	4 (44,4%)	0	
1,0	2 (22,2%)	5 (50,0%)	
2,0	3(33,3%)	5 (50,0%)	

DP = desvio-padrão;

Na amostra (N=42), os testes cognitivos MEEM e CAMCOG foram correlacionados entre si com a aplicação da Correlação de Spearman, evidenciando correlação forte entre os testes. O valor do Coeficiente de Correlação de Spearman (ρ) encontrado é de 0,892 com $p \leq 0,001$. Quando selecionado o grupo diagnóstico DA (N=19) a correlação se mantém, com o

Coeficiente de Correlação de Spearman $\rho=0,916$; $p\leq 0,001$. Consequentemente, o MEEM poderia ser usado como covariável de controle do componente cognitivo em análises subsequentes.

5.3. Sintomas neuropsiquiátricos

Quando analisada a presença de SNPs na amostra, verifica-se que há uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos diagnósticos em relação à frequência de pelo menos 1 (um) sintoma neuropsiquiátrico (SNP), através do Teste de Chi-quadrado, conforme está apresentado na tabela 9.

Tabela 9. Frequência de pelo menos um sintoma neuropsiquiátrico de acordo com grupos diagnósticos.

	Diagnósticos			
	DA	CIND	Controles	Chi-quadrado
N	19	10	13	
Sem SNP	0	4 (40,0%)	8 (61,5%)	$X^2 = 15,163$
Pelo menos 1 SNP	19 (100%)	6 (60,0%)	5 (38,5%)	$p = 0,001$

A frequência dos SNPs e o escore médio do NPI nos grupos diagnósticos DA, CIND e Controles estão apresentados na tabela 10.

Tabela 10. Frequência de sujeitos e média do NPI para cada SNP nos grupos DA, CIND e Controles

Sintomas	DA	CIND	Controles
Delírios	6 (31,6%); 1,47 (2,46; 0-8)	-	-
Alucinações	4 (21,1%) 0,58 (0-8; 1,83)	-	-
Agitação	6 (31,6%) 2,05 (0-12; 4,02)	-	2 (15,4%) 0,23 (0-2; 0,60)
Depressão	7 (36,8%) 1,89 (0-12; 3,35)	3 (30%) 0,7 (0-3; 1,16)	2 (15,4%) 0,54 (0-6; 1,66)
Ansiedade	15 (78,9%) 5,89 (0-12; 4,42)	3 (30%) 0,6 (0-3; 1,07)	2 (15,4%) 0,31 (0-3; 0,85)
Euforia	1 (5,3%) 0,21 (0-4; 0,92)	-	-
Apatia	13 (68,4%) 5 (0-12; 4,69)	1 (10%) 0,8 (0-8; 2,53)	1 (7,7%) 0,46 (0-6; 1,66)
Desinibição	8 (42,1%) 2,05 (0-12; 3,36)	-	-
Irritabilidade	10 (52,6%) 2,79 (0-12; 3,91)	-	1 (7,7%) 0,46 (0-6; 1,66)
Comportamento motor aberrante	5 (26,3%) 2,26 (0-12; 4,27)	-	-
Alterações de sono	9 (47,4%) 4,16 (0-12; 4,89)	2 (20%) 0,2 (0-1; 0,42)	3 (23,1%) 0,85 (0-6; 1,91)
Alterações de apetite	7 (36,8%) 3,05 (0-12; 4,90)	1 (10%) 0,6 (0-6; 1,89)	1 (7,7%) 0,46 (0-6; 1,66)
TOTAL	19 (100%)	10(100%)	13(100%)
NPI10 (0-120; DP)	24,26 (0-72; 20,53)	2,10 (0-9; 3,21)	2,00 (0-21; 5,74)
NPI12 (0-144; DP)	31,47 (0-83; 25,36)	2,90 (0-9; 3,38)	3,31 (0-33; 9,05)

A análise de correlação de Spearman na amostra (N=42) entre o escore do NPI10 e NPI12 e os testes cognitivos (MEEM e CAMCOG) mostrou correlação moderada do NPI10 com MEEM (-,507; $p \leq 0,001$) e com CAMCOG (-,542; $p \leq 0,001$), e do NPI12 com MEEM (-0,482; $p \leq 0,001$) e com CAMCOG (-0,527; $p \leq 0,001$).

A análise de correlação de Spearman no grupo diagnóstico DA (N=19) entre o escore do NPI10 e NPI12 e os testes cognitivos (MEEM e CAMCOG) não evidenciou correlação do NPI10 com MEEM ($\rho = 0,189$; $p=0,437$) e com CAMCOG ($\rho = 0,145$; $p=0,553$), e nem do NPI12 com MEEM ($\rho = 0,277$; $p=0,252$) e com CAMCOG ($\rho = 0,236$; $p=0,330$).

As Síndromes Neuropsiquiátricas foram categorizadas como 'presente' se há a ocorrência de pelo menos 1 (um) SNP da referida síndrome. Quando analisada a presença de Síndromes de SNPs na amostra, verifica-se que há uma diferença estatisticamente significativa em relação à presença das síndromes entre os grupos diagnósticos, verificado através dos Testes de Chi-quadrado, exceto em relação à presença da Síndrome SN1/Agitação, conforme está apresentado na tabela 11.

Tabela 11. Frequência e média do escore NPI das Síndromes de SNPs nos grupos diagnósticos.

Diagnósticos				
	DA	CIND	Controles	Chi-quadrado
N	19	10	13	
SN1	12 (63,2%)	3 (30%)	4 (30,8%)	$X^2 = 4,499$
(agitação)*	9,26	0,8	1,54	$p = 0,105$
(0-36)	(0-36; 10,75)	(0-6; 1,87)	(0-12; 3,41)	
SN2	12 (63,2%)	0 (0%)	1 (7,7%)	$X^2 = 16,995$
(hiperatividade)**	7,63	-	0,46	$p \leq 0,001$
(0-36)	(0-27; 9,94)		(0-6; 1,66)	
SN3	14 (73,7%)	4 (40%)	2 (15,4%)	$X^2 = 10,823$
(afetiva)***	6,89	1,5	1,00	$p = 0,004$
(0-24)	(0-24; 6,54)	(0-8; 2,55)	(0-12; 3,32)	
SN4	10 (52,6%)	0 (0%)	0 (0%)	$X^2 = 15,888$
(Psicose)****	2,05	-	-	$p \leq 0,001$
(0-24)	(0-8; 2,76)			

SN1/Agitação: agitação, alterações de sono e apetite; SN2/Hiperatividade: desinibição, comportamento motor aberrante, irritabilidade; SN3/Afetiva: depressão e apatia; SN4/Psicose: delírios e alucinações

Frequência das síndromes (Chi-quadrado): * $X^2 = 4,50$, $p = 0,105$; ** $X^2 = 16,99$, $p \leq 0,001$; *** $X^2 = 10,82$, $p = 0,004$; **** $X^2 = 15,88$, $p \leq 0,001$; DP=desvio-padrão

Verificando a associação entre Gravidade da DA, em que casos leves (CDR 0,5 e 1,0) e casos moderados (CDR 2,0) foram classificados de acordo com CDR, e a presença de cada um dos SNPs e das Síndromes Neuropsiquiátricas, pelo Teste do Chi-quadrado, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa (Valor X^2 com $p \geq 0,05$).

5.4. Resultados VBM: Comparação entre grupos

5.4.1. Achados de alterações volumétricas em todo o cérebro.

Foram encontradas áreas de diminuição regional de volume em substância cinzenta, ao realizar a comparação entre os grupos Controles e DA, considerando as variáveis de confusão escolaridade e VIT, após emprego do método de correção FWE $p \leq 0,05$ para comparações múltiplas, descritas na tabela 12.

Tabela 12. Achados significativos de redução regional de substância cinzenta, na comparação Controles e DA, empregando método de correção FWE=0,05 para comparações múltiplas.

Região anatômica	p	(k)	Escore T; Z	Coordenadas MNI (x, y, z) (mm)
Giro Temporal Superior E (BA38)	P <0,001 C <0,001	365	7,88; 5,68	-43 10 -31
Giro Frontal Médio D (BA8)	P 0,018 C 0,009	14	6,07; 4,81	40 27 47
Giro Frontal Médio E (BA6)	P 0,003 C <0,001	48	6,91; 5,24	-33 7 52

P= valor de p na inferência Peak-level (FWE corrigido); C= valor de p na inferência Cluster-level (FWE corrigido); k = Extensão do Cluster; E = hemisfério esquerdo; D = hemisfério direito

Foram encontradas áreas de diminuição regional de volume em substância cinzenta, ao realizar a comparação entre os grupos CIND e DA, considerando as variáveis de confusão escolaridade e VIT, após emprego do método de correção FWE $\leq 0,05$ para comparações múltiplas, descritas na tabela 13.

Tabela 13. Achados significativos de redução regional de substância cinzenta, na comparação CIND e DA, empregando método de correção FWE=0,05 para comparações múltiplas.

Região anatômica	p	(k)	Escore T; Z	Coordenadas MNI (x, y, z) (mm)
Giro Temporal Médio D* (BA21)	P 0,036 C 0,023	3	5,96; 4.66	61 -28 -12

P= valor de p na inferência Peak-level (FWE corrigido); C= valor de p na inferência Cluster-level (FWE corrigido); k = Extensão do Cluster; E = hemisfério esquerdo; D = hemisfério direito

*Regiões com achados que sobreviveram após de correção FWE em nível do pico e do cluster ($p \leq 0.05$);

Nenhum achado significativo volumétrico em todo o cérebro foi encontrado ao realizar a comparação entre os grupos Controles e CIND para verificar a diferença de volume regional em substância cinzenta, após emprego do método de correção $FWE \leq 0,05$ para comparações múltiplas.

5.4.2. Achados de alterações volumétricas em regiões previstas *a priori*.

A análise de comparação volumétrica regional de substância cinzenta, em áreas previstas *a priori*, entre os grupos DA, CIND e controles idosos foi realizada nas seguintes áreas:

- Áreas previstas *a priori* na comparação entre os grupos Controles e DA: porção medial e lateral do lobo temporal e córtex cingulado anterior.
- Áreas previstas *a priori* na comparação entre os grupos CIND e DA: córtex cingulado anterior e posterior, lobo parietal.

- Áreas previstas *a priori* na comparação entre os grupos CIND e Controles: porção medial do lobo temporal, córtex cingulado posterior e ínsula.

Os achados significativos das análises de substância cinzenta em regiões previstas *a priori* estão descritas na Tabela 14, comparando sujeitos dos grupos Controles e DA.

Tabela 14. Achados significativos de redução de volume de substância cinzenta em regiões previstas *a priori*, na comparação entre os grupos de Controles e DA, utilizando $p \leq 0,001$ (não-corrigido).

Região anatômica	p	K	Escore T, Z	Coordenadas MNI (x, y, z) (mm)
Giro Parahipocampal E*	P 0,026	718	4,53;	-31 -20 -31
(BA36)	C 0,011		3,89	
Uncus E	P 0,085	456	3,67;	-21 5 -25
(BA34)	C 0,013		3,29	
Uncus D	P 0,057	258	3,86;	21 4 -25
(BA34)	C 0,043		3,43	
Giro Parahipocampal E*	P 0,013	51	3,93;	-30 4 -18
(BA34)	C 0,030		3,48	
Giro Occipital Superior D	P 0,077	25	4,01;	33 -86 25
(BA19)	C 0,086		3,53	
Giro Temporal Inferior E	P 0,165	8	3,66;	-33 -5 -46
(BA20)	C 0,238		3,28	
Amígdala	P 0,111	3	3,48;	21 -11 -12
	C 0,120		3,14	

P= valor de p na inferência Peak-level (FWE corrigido); C= valor de p na inferência Cluster-level (FWE corrigido); k = Extensão do Cluster; E = hemisfério esquerdo; D = hemisfério direito

*Regiões com achados que sobreviveram após de correção FWE em nível do pico e do cluster ($p \leq 0.05$);

As comparações entre os grupos CIND e DA e Controle e CIND, considerando as variáveis de confusão escolaridade e VIT, não evidenciaram diferenças estatisticamente significativas de volume de substância cinzenta nas regiões previstas *a priori*.

5.5. Resultados VBM: Correlações entre volume de substância cinzenta regional e sintomas/síndromes neuropsiquiátricas em pacientes

5.5.1. Achados de alterações volumétricas em todo o cérebro em pacientes com diagnóstico DA

Os sintomas e síndromes que apresentavam uma frequência maior de 20% e menor que 80% no grupo de pacientes DA que entraram no modelo de regressão múltipla foram os seguintes: delírios, alucinações, agitação, depressão, ansiedade, apatia, desinibição, irritabilidade, comportamento motor aberrante, alterações de sono, alterações de apetite; e componentes SN1/Agitação, SN2/Hiperatividade, SN3/Afetivo e SN4/Psicose.

Não foram encontrados resultados significativos na análise de regressão múltipla para correlação entre presença de sintomas/síndromes neuropsiquiátricos descritos acima e redução de volume de substância cinzenta em todo o cérebro, aplicando o método de correção FWE $p \leq 0,05$ para comparações múltiplas com MEEM e VIT como variáveis de confusão, no grupo de pacientes com diagnóstico DA.

5.5.2. Achados de alterações volumétricas em regiões previstas *a priori* em pacientes com diagnóstico DA

Não foram encontrados resultados significativos na análise de regressão múltipla para correlação entre presença de 'alucinações', 'agitação', 'apatia',

‘desinibição’, ‘irritabilidade’, ‘comportamento motor aberrante’, ‘alterações de sono’, síndrome ‘SN3/Afetiva’ e redução de volume de substância cinzenta em regiões cerebrais previstas *a priori*, aplicando o método de SVC com $p=0,001$ (não corrigido) com MEEM e VIT como variáveis de confusão, no grupo de pacientes com diagnóstico DA.

Resultados significativos foram encontrados na análise de regressão múltipla para correlação entre presença de ‘Delírios’, ‘Ansiedade’, ‘Alterações de Appetite’, ‘Depressão’, síndromes ‘SN1/Agitação’, ‘SN2/Hiperatividade’, ‘SN4/Psicose’ e redução de volume de substância cinzenta em regiões cerebrais previstas *a priori*, aplicando o método de SVC com $p=0,001$ (não corrigido) com MEEM e VIT como variáveis de confusão, no grupo de pacientes com diagnóstico DA, conforme tabelas 15, 16, 17 e 18 e figuras de 3 a 9.

Tabela 15. Achados significativos de correlação entre presença de delírios, alterações de apetite e redução de volume de substância cinzenta e, em regiões previstas *a priori*, utilizando $p \leq 0,001$ (não corrigido), no grupo DA.

Região anatômica	K	p	Escore T; Z	Coordenadas MNI (x, y, z) (mm)
Delírios				
Giro Frontal Inferior D* (BA45)	52	P 0,043 C 0,027	4,22; 3,38	52 20 11
Lobo Parietal Inferior D (BA40)	2	P 0,070 C 0,063	3,81; 3,14	46 -54 40
Ansiedade				
Giro Frontal Médio E (BA 10)	133	P 0,278 C 0,054	3,29	-29 43 30
Giro Temporal Superior D (BA 22)	7	P 0,295 C 0,306	3,74	40 -59 14
Giro Temporal Médio E (BA 21)	6	P 0,102 C 0,013	3,58	-44 0 -29
Giro Frontal Superior E (BA 11)	4	P 0,120 C 0,121	3,15	-19 61 -11
Alterações de apetite				
Cingulado Anterior E* (BA 32)	141	P 0,018 C 0,014	3,84	-2 31 24

P= valor de p na inferência Peak-level (FWE corrigido); C= valor de p na inferência Cluster-level (FWE corrigido); k = Extensão do Cluster; E = hemisfério esquerdo; D = hemisfério direito

*Regiões com achados que sobreviveram após de correção FWE em nível do pico e do cluster ($p \leq 0.05$);

Tabela 16. Achados significativos de correlação entre presença de depressão e redução de volume de substância cinzenta e, em regiões previstas *a priori*, utilizando $p \leq 0,001$ (não corrigido), no grupo DA.

Região anatômica	K	p	Escore T; Z	Coordenadas MNI (x, y, z) (mm)
Depressão				
Giro Temporal Médio D* (BA 37)	228	P 0,038 C 0,044	5,48; 4,00	51 -68 1
Giro Fusiforme E (BA20)	175	P 0,065 C 0,027	4,92; 3,74	-40 -31 -22
Giro Temporal Inferior D (BA37)	126	P 0,102 C 0,013	4,61; 3,58	56 -61 -8
Giro Temporal Médio D (BA 22)	86	P 0,250 C 0,039	4,13; 3,32	58 -36 3
Giro Frontal Inferior E (BA 09)	53	P 0,056 C 0,081	5,28; 3,91	-43 12 40
Giro Temporal Superior D (BA 22)	25	P 0,068 C 0,079	4,40; 3,47	58 9 -2
Giro Parahipocampal E* (BA 34)	13	P 0,058 C 0,115	4,50; 3,53	-18 4 -19
	11	P 0,019 C 0,033	4,32; 3,43	-18 2 -18

P= valor de p na inferência Peak-level (FWE corrigido); C= valor de p na inferência Cluster-level (FWE corrigido); k = Extensão do Cluster; E = hemisfério esquerdo; D = hemisfério direito

*Regiões com achados que sobreviveram após de correção FWE em nível do pico e do cluster ($p \leq 0,05$);

Tabela 17. Achados significativos de correlação de presença das síndromes SN1/Agitação e SN2/Hiperatividade e redução de volume de substância cinzenta, em regiões previstas *a priori*, utilizando $p \leq 0,001$ (não corrigido), no grupo DA.

Região anatômica	K	p	Escore T; Z	Coordenadas MNI (x, y, z) (mm)
SN1/Agitação				
Giro Frontal Médio D *	118	P 0,042	3,96	37 23 37
(BA 09)		C 0,032		
SN2/Hiperatividade				
Giro Temporal Superior D*	49	P 0,044	3,69	47 -2 1
(BA 22)		C 0,030		
Giro Frontal Inferior E	9	P 0,134	3,29	-26 9 -18
(BA 47)		C 0,174		
Giro Frontal Inferior D	7	P 0,139	3,20	37 19 -19
(BA 47)		C 0,129		

SN1/Agitação: agitação, alterações de sono e apetite; *SN2/Hiperatividade*: desinibição, comportamento motor aberrante, irritabilidade; *SN4/Psicose*: delírios e alucinações

P= valor de p na inferência Peak-level (FWE corrigido); C= valor de p na inferência Cluster-level (FWE corrigido); k = Extensão do Cluster; E = hemisfério esquerdo; D = hemisfério direito

*Regiões com achados que sobreviveram após de correção FWE em nível do pico e do cluster ($p \leq 0.05$);

Tabela 18. Achados significativos de correlação de presença das síndromes SN4/Psicose e redução de volume de substância cinzenta, em regiões previstas *a priori*, utilizando $p \leq 0,001$ (não corrigido), no grupo DA.

Região anatômica	K	p	Escore Z	Coordenadas MNI (x, y, z) (mm)
SN4/Psicose				
Giro Precentral D* (BA 44)	227	P 0,031 C 0,003	3,80	43 1 9
Giro Temporal Superior D* (BA 22)		P 0,041	3,71	48 -1 2
Ínsula D* (BA13)		P 0,046	3,67	40 -12 9
Giro cingulado D (BA 24)	14	P 0.026 C 0.099	3,83	12 2 44
Giro Temporal Médio D (BA37)	4	P 0,236 C 0,271	3,20	45 -63 -5

SN1/Agitação: agitação, alterações de sono e apetite; *SN2/Hiperatividade*: desinibição, comportamento motor aberrante, irritabilidade; *SN4/Psicose*: delírios e alucinações

P= valor de p na inferência Peak-level (FWE corrigido); C= valor de p na inferência Cluster-level (FWE corrigido); k = Extensão do Cluster; E = hemisfério esquerdo; D = hemisfério direito

*Regiões com achados que sobreviveram após de correção FWE em nível do pico e do cluster ($p \leq 0.05$);

Figura 3. Achados significativos em giro frontal inferior direito (BA 45) da correlação entre presença de Delírios e redução de substância cinzenta no grupo DA (planos sagital, coronal e axial). As cores indicativas na barra correspondem aos valores de t .

Figura 4. Achados significativos em giro frontal médio esquerdo (BA 10) da correlação entre presença de Ansiedade e redução de substância cinzenta no grupo DA (planos sagital, coronal e axial). As cores indicativas na barra correspondem aos valores de t .

Figura 5. Achados significativos em (1) giro temporal médio direito (BA 37), (2) giro fusiforme esquerdo (BA 20), (3) giro temporal inferior direito (BA 37), (4) giro temporal médio direito (BA 22) e (5) giro parahipocampal esquerdo (BA 34) da correlação entre presença do sintoma de Depressão e redução de substância cinzenta no grupo DA.

Figura 6. Achados significativos em cíngulo anterior esquerdo (BA 32) da correlação entre presença de Alterações de Appetite e redução de substância cinzenta no grupo DA (planos sagital, coronal e axial). As cores indicativas na barra correspondem aos valores de t .

Figura 7. Achados significativos em giro frontal médio direito (BA 09) da correlação entre presença da síndrome SN1/Agitação e redução de substância cinzenta no grupo DA (planos sagital, coronal e axial). As cores indicativas na barra correspondem aos valores de t .

Figura 8. Achados significativos em giro temporal superior direito (BA 22) da correlação entre presença da síndrome SN2/Hiperatividade e redução de substância cinzenta no grupo DA (planos sagital, coronal e axial). As cores indicativas na barra correspondem aos valores de t .

Figura 9. Achados significativos em giro pré-central (BA 44), temporal superior (BA 22) e ínsula (BA 13) direitos da correlação entre presença da síndrome SN4/Psicose e redução de substância cinzenta no grupo DA (planos sagital, coronal e axial). As cores indicativas na barra correspondem aos valores de t .

5.5.3. Achados de alterações volumétricas em todo o cérebro em pacientes com diagnóstico CIND

Os sintomas e síndromes que apresentavam uma frequência maior de 20% e menor que 80% no grupo de pacientes com CIND, que entraram no modelo de regressão múltipla, foram os seguintes: depressão, ansiedade; e componentes SN1 e SN3.

Não foram encontrados resultados significativos na análise de regressão múltipla para correlação entre presença de sintomas/síndromes neuropsiquiátricos descritos acima e redução de volume de substância cinzenta em todo o cérebro, aplicando o método de correção FWE $\leq 0,05$ para comparações múltiplas com MEEM e TIV como variáveis de confusão, no grupo de pacientes com diagnóstico CIND.

5.5.4. Achados de alterações volumétricas em regiões previstas *a priori* em pacientes com diagnóstico CIND

Não foram encontrados resultados significativos na análise de regressão múltipla para correlação entre presença de 'depressão', 'ansiedade', 'SN3/Afetiva' e redução de volume de substância cinzenta em regiões cerebrais previstas *a priori*, aplicando o método de SVC com $p=0,001$ (não corrigido) com MEEM e TIV como variáveis de confusão, no grupo de pacientes com diagnóstico CIND.

Resultado significativo foi encontrado na análise de regressão múltipla para correlação entre presença da síndrome neuropsiquiátrica 'SN1' e redução de volume de substância cinzenta em regiões cerebrais previstas *a priori*, aplicando o método de SVC com $p=0,001$ (não corrigido) com MEEM e TIV

como variáveis de confusão, no grupo de pacientes com diagnóstico CIND, conforme tabela 19.

Tabela 19. Achados significativos de correlação de presença da síndrome SN1 e redução de volume de substância cinzenta e, em regiões previstas *a priori*, utilizando $p \leq 0,001$ (não-corrigido), no grupo CIND.

Região anatômica	K	p	Escore T; Z	Coordenadas MNI (x, y, z) (mm)
SN1/Agitação				
Giro orbital (BA47)	36	P 0.116 C 0,008	7,24; 3,57	13 24 -26

SN1/Agitação: agitação, alterações de sono e apetite;

P= valor de p na inferência Peak-level (FWE corrigido); C= valor de p na inferência Cluster-level (FWE corrigido); k = Extensão do Cluster; E = hemisfério esquerdo; D = hemisfério direito

6. DISCUSSÃO

6.1. Características dos grupos em relação à prevalência de sintomas/síndromes neuropsiquiátricos

Quanto à prevalência dos SNPs, pode-se afirmar que os sujeitos com DA possuem uma frequência aumentada de SNPs comparados a sujeitos com déficit cognitivo. Ao menos um SNP estava presente em 100% dos sujeitos com DA e em 54,5% dos sujeitos com CIND. Este achado está bem estabelecido na literatura, apesar da frequência variar muito entre os estudos. A prevalência estimada varia amplamente nos estudos de 60 a 98% dos pacientes com DA (Sink et al., 2005; Lesser et al., 2006). Provavelmente, fatores como a variabilidade na metodologia e definições, diferenças nos critérios de inclusão e exclusão e vieses de seleção da população contribuem para este fato (Chung & Cummings, 2000). Lyketsos et al. (2002), em um estudo de prevalência de SNPs na demência e no MCI, reportaram uma frequência de ao menos um SNP em 75% dos sujeitos com DA e em 43% dos sujeitos com MCI (Lyketsos et al., 2002). Robert et al. (2005) cita os resultados obtidos por Benoit et al. (2003) no estudo REAL.FR que aplicaram o NPI em 255 e 244 sujeitos com DA e MEEM entre 11 e 30 e entre 21 e 30, respectivamente. SNPs foram detectados em 92,5% dos sujeitos com MEEM entre 11-20 e em 84% dos com MEEM entre 21-30 (Robert et al., 2005).

O sintoma mais frequente em demência de DA foi apatia, presente em 72,7% dos sujeitos seguido por ansiedade (68,2%) e depressão (50%). O estudo REAL.FR também reportou apatia como o sintoma mais frequente em

sujeitos com DA, seguido por ansiedade e disforia. Por outro lado, no grupo de sujeitos com CIND, depressão e ansiedade (27,3% cada) foram os sintomas mais frequentes, seguidos por alteração de sono. Lyketsos et al. (2002) também reportaram depressão (20%) como o sintoma mais frequente em sujeitos com MCI, seguido de apatia (15%) e irritabilidade (15%).

Alguns SNPs individuais estariam mais correlacionados com declínio cognitivo do que outros. Estudo citado por Gauthier et al. (2010), de Onyike et al. (2007), examinou a prevalência e a associação de apatia em idosos, encontraram que apatia foi evidente em 3,1% dos sujeitos com MCI e em 17,3% dos sujeitos com demência. Suas conclusões afirmam que tanto a frequência quanto a gravidade da apatia estão positivamente correlacionadas com a gravidade do comprometimento cognitivo (Gauthier et al., 2010). Irritabilidade também estaria correlacionada ao declínio cognitivo (Gauthier et al., 2010). Emanuel et al. (2011) mostraram que a trajetória do declínio cognitivo em indivíduos que expressaram sintomas psicóticos no curso da DA é diferente da trajetória de indivíduos sem psicose. Quando a psicose ocorre em estágios mais iniciais da doença, confere aos sujeitos declínio cognitivo mais rápido. Apesar disso, comparação das médias dos escores dos testes cognitivos não mostrou diferença entre os com e sem psicose. Portanto, os indivíduos com psicose deterioram mais rapidamente, mas alcançam déficits cognitivos semelhantes aos que os sem psicose alçariam (Emanuel et al., 2011).

Adicionalmente, a presença de SNPs no MCI levanta algumas hipóteses relacionadas à evolução do quadro e o quanto alguns SNPs poderiam ser considerados como um evento sentinela de anúncio do início da DA. Há dados

sobre a evolução dos SNPs, devendo ser ressaltado que os SNPs e, particularmente, a sintomatologia depressiva podem ser uma manifestação precoce de DA (Chung & Cummings, 2000; Robert et al., 2005) e MCI (Robert et al., 2005).

Da mesma forma que o encontrado no estudo de Gauthier et al. (2010), não foi encontrada correlação consistente entre os SNPs avaliado pelo NPI e declínio cognitivo medido pelo MEEM.

Os SNPs na demência por DA tendem a seguir a progressão de deterioração cognitiva e funcional com aumento de sua gravidade ao longo do tempo (Gauthier et al., 2010). Neste estudo não foi possível verificar a associação entre presença de SNPs individuais e SSNPs com a gravidade da demência na DA, avaliada pelo CDR. Uma alternativa a essa análise seria investigar se a presença dos SNPs estaria associada à categorização do MEEM em intervalos numéricos que descreveriam a gravidade da doença (MEEM 30-21 – DA leve, MEEM 20-11 – DA moderada, MEEM 10-0 – DA severa).

O estudo dos SNPs através do agrupamento dos sintomas em síndromes tem sido cada vez mais utilizado. Os SNPs não compreendem um conceito unitário. Ao invés disso, devem ser divididos em vários sintomas ou em grupos de sintomas. O agrupamento dos sintomas talvez permita detectar diferenças em sua prevalência, curso ao longo do tempo, em correlatos biológicos e determinantes psicossociais, na avaliação de cada grupo em particular (Robert et al., 2005). Este conceito tem sido aplicado nos estudos de DA com psicose. Sweet et al. (2003) sugeriram que a presença de sintomas psicóticos (delírios e alucinações) definiria um subgrupo de DA. Este fenótipo

poderia estar associado a déficits cognitivos e funcionais de maior gravidade, mais rápida deterioração cognitiva e a presença de agressividade. Consequentemente, devido ao mais expressivo déficit cognitivo e funcional ou devido ao estresse do cuidador também provocado pelo comportamento agressivo associado, DA com psicose seria um preditor de institucionalização precoce (Sweet et al., 2003).

Adicionalmente, a importância da utilização de síndromes, ao invés de sintomas individuais, estaria no aumento da possibilidade de encontrar endofenótipos particulares de DA como sugerido por autores como D'Onofrio et al. (2011) (APOE genótipo e4 e relação com SNPs), Spalletta et al. (2012) (endofenótipos de depressão em DA) e Sweet et al. (2003, 2010) (endofenótipo de psicose em DA).

Não houve diferença estatisticamente significativa no gênero, na idade e nos anos de escolaridade nos sujeitos com DA em relação à presença ou ausência das síndromes neuropsiquiátricas.

6.2. VBM: Comparação entre grupos

6.2.1. Comparação Controles e DA

Significante redução de substância cinzenta foi detectada bilateralmente em região temporal medial como havia sido predito. Este achado é consistente com resultado de outros estudos de VBM que avaliaram pacientes com DA em comparação a Controles (Bottino et al., 2002, Busatto et al., 2003). As regiões em que foram encontrados resultados significativos foram giro parahipocampal, uncus e amígdala.

Os achados deste estudo indicam uma lateralidade do processo atrófico, pois o grupo DA apresenta atrofia mais localizada em hemisfério esquerdo. Este resultado está de acordo com outros estudos VBM (Karas et al., 2003; Karas et al., 2004; Serra et al., 2010), que apoiam um envolvimento do hemisfério esquerdo maior do que o direito.

Além de atrofia em região temporal medial, achados significativos foram encontrados em lobo temporal lateral, frontal e occipital. Este achado estaria relacionado ao tempo de doença e consequentemente à gravidade do quadro de DA, uma vez que pacientes com quadro leve e moderado foram incluídos no estudo. Zakzanis et al. (2003), em metanálise de estudos de volumetria em DA, encontraram que duração de doença menor de 4 anos foi principalmente caracterizada por atrofia em lobo temporal medial, enquanto duração maior de 4 anos mostrava extensão a outras estruturas como núcleo caudado, regiões parieto-occipitais e lobos frontal e parietal (Zakzanis et al., 2003).

Outros estudos também encontraram redução de substância cinzenta envolvendo porções laterais do lobo temporal, incluindo o giro temporal inferior e giro temporal superior do hemisfério esquerdo (Busatto et al., 2003; Barber et al., 2001). Há estudos que sugerem que DA está associada a uma atrofia seletiva de regiões relacionadas à linguagem tais como o giro temporal inferior, a porção anterior e posterior do giro temporal superior e a área temporoparietal (Harasty et al., 1999).

Os achados deste estudo estão de acordo com os resultados de estudos VBM em DA moderada (Serra et al. 2010), onde há evidência de atrofia não somente em lobo temporal medial, mas também em estruturas temporal lateral, frontal e posterior. Há evidência em estudo VBM que pacientes com DA

moderada apresentam aumento de atrofia de substância cinzenta mais em áreas cerebrais posteriores e laterais esquerda na comparação com pacientes com DA leve, envolvendo giro temporal médio, polo occipital e precuneus, giro supramarginal. Adicionalmente, na DA moderada, atrofia de substância cinzenta foi encontrada em lobo temporal medial, giro cingulado, insula, precuneus, região parietal e frontal na comparação com controles (Serra et al., 2010).

O emprego do método VBM-DARTEL tem apresentado resultados satisfatórios na diferenciação entre pacientes com DA e controles. Estudo por VBM utilizando SPM8 com DARTEL obteve alta sensibilidade de 86,4% e especificidade de 97,5%, resultando em acurácia de 91,6% para discriminar pacientes com DA leve de controles. Comparando estes resultados aos obtidos em estudo anterior com utilização do SPM2, houve uma redução de 5% na sensibilidade e 13% na especificidade na análise SPM2 (Matsuda et al., 2012).

6.2.2. Comparação Controles e CIND, CIND e DA

O método falhou em reconhecer diferenças significativas em substância cinzenta tanto na comparação de indivíduos com controles e CIND, quanto na comparação de CIND e DA. O achado significativo em giro temporal médio direito, área comprometido em DA, que foi encontrado na comparação CIND e DA, compreende a um resultado de pouca expressão devido sua característica topológica de reduzida extensão do cluster ($k = 3$).

Chetelat et al. (2002), em estudo realizado para buscar diferenças regionais de substância cinzenta entre pacientes com DA e CCL, também não encontraram

atrofia hipocampal em um estágio transicional entre CCL e DA. Estes autores sugerem que um platô de atrofia tenha sido alcançado ou que a plasticidade neuronal compensou a perda de volume adquirida em indivíduos com CCL (Chetelat et al., 2002). Outro estudo, entretanto, conseguiu demonstrar atrofia hipocampal no grupo DA em comparação com o grupo CIND (Karas et al., 2004). Karas et al. (2004) apontaram que fatores tais como diferenças na gravidade e características dos pacientes com CCL podem contribuir para discrepância entre seus achados e de Chetelat et al. (Karas et al. 2003). O estudo de indivíduos com CCL pressupõe a necessidade de uma caracterização clínica minuciosa. Sabe-se que somente os indivíduos com CCL amnésico têm maior probabilidade de evoluir para DA (Karas et al., 2004). Neste estudo, o quadro cognitivo não foi especificado de forma a incluir somente indivíduos com déficit amnésico. Por conseguinte, a caracterização clínica dos pacientes com CIND e o número de observações insuficientes podem ser consideradas as principais razões para a não detecção de diferenças nas comparações realizadas com o grupo CIND.

Os resultados encontrados na análise de comparação entre os grupos permitem afirmar que o método empregado neste estudo permitiu a detecção de achados significativos esperados. Por conseguinte, podemos concluir que as etapas de pré-processamento e de controle de comparações múltiplas utilizadas foram empregadas de forma adequada, constituindo um método adequado para a detecção de achados relacionados aos sintomas e síndromes neuropsiquiátricas nos grupos de pacientes.

6.3. VBM: Correlações entre volume regional de substância cinzenta e sintomas/síndromes neuropsiquiátricas em pacientes.

6.3.1. Ansiedade, depressão e apatia

Nenhuma correlação entre ansiedade e redução do volume de substância cinzenta em amígdala ou em outra área temporal medial foi encontrada. A amígdala tem sido considerada o ponto central na aquisição e expressão gênese do medo e da ansiedade (Barad et al., 2006). Entretanto, o acometimento de outras áreas conectadas funcionalmente à amígdala também poderiam ser responsável por ansiedade/medo, como é o caso do lobo pré-frontal (Barad et al., 2006; Hashimoto et al., 2006).

Por outro lado, correlação entre redução de substância cinzenta e ansiedade foi encontrada em giro frontal médio e superior (Córtex pré-frontal, BA 10/11), além de giro temporal médio e superior (BA 21/22). Estas áreas estão de acordo com os achados de estudos de neuroimagem em pacientes com DA e ansiedade (Hashimoto et al., 2006).

Estes achados apoiam a hipótese de envolvimento do lobo pré-frontal nos postulados sobre o circuito neural da extinção do medo (Barda et al., 2006). Além disso, também estão de acordo com resultado de estudo funcional em DA que encontrou escores mais altos de ansiedade no NPI correlacionados à hipometabolismo em giro temporal superior e outras áreas como córtex entorrinal bilateral, giro parahipocampal anterior e insula esquerda, não relacionada à cognição (Hashimoto et al., 2006).

A redução de substância cinzenta temporal superior e média também foi encontrada em estudo VBM em transtornos de ansiedade. Os autores deste estudo discutem que estas áreas, que representam a área cortical auditiva e

visual secundárias, refletem presumivelmente uma avaliação prejudicada das informações interoceptivas e um processamento de ameaça alterado (van Tol et al., 2010).

Adicionalmente, em virtude de ansiedade constituir uma frequente comorbidade de depressão em DA (Porter et al., 2003; Starkstein et al., 2007), a avaliação da associação ansiedade/depressão é frequente nos estudos de neuroimagem em DA e em indivíduos sem Doença de Alzheimer.

Estudo VBM, que avaliou adultos com diagnóstico de Transtornos de Ansiedade Generalizada, de comorbidade TDM/ansiedade e de Transtorno Depressivo Maior (TDM), encontrou redução de substância cinzenta de CCA nos três diagnósticos. Demais achados são o envolvimento específico de córtex temporal médio e superior em Transtornos de Ansiedade e o envolvimento de córtex frontal inferior em TDM (van Tol et al., 2010).

Os quadros de depressão ansiosa em adultos poderiam explicar em parte a associação entre ansiedade e depressão em DA, uma vez que este diagnóstico de comorbidade também ocorre em DA (Porter et al., 2003). Além disso, os achados comuns de neuroimagem entre TDM e Transtornos de Ansiedade em adultos poderiam indicar a noção de uma mesma etiologia partilhada entre os dois diagnósticos (van Tol et al., 2010; Drevets et al., 2008). Consequentemente, essa associação explicaria os achados de neuroimagem comuns aos dois sintomas também em Doença de Alzheimer.

Em relação à depressão, os achados de redução de substância cinzenta em porções lateral e medial do lobo temporal lateral direita e córtex pré-frontal dorsolateral, giro fusiforme e giro parahipocampal esquerdos estão de acordo com os achados de estudos de VBM em pacientes com DA e com Transtorno

Depressivo Maior. Estudos funcionais e estruturais em pacientes com DA e depressão evidenciam hipoperfusão em lobo frontal (Levy- Cooperman et al., 2008; Kataoka et al., 2010), volume menor de hipocampo em indivíduos com DA e depressão comparado aos sem depressão (Morra et al., 2009), hipometabolismo em córtex pré-frontal (Dong et al., 2006). Adicionalmente, achados de atrofia em córtex frontal inferior (Li et al., 2010, van Tal et al., 2010), córtex pré-frontal dorsolateral e medial, giro pré-central e pós-central, CCA, giro temporal inferior (Li et al., 2010) e superior (Lorenzetti et al., 2009; Li et al., 2010), gânglios basais, amígdala (Lorenzetti e col., 2009; Li et al., 2010) e hipocampo (Lorenzetti et al., 2009) são reportados em estudos VBM em indivíduos com Transtorno Depressivo Maior. Estudos em depressão de início tardio também evidenciam atrofia hipocampal (Steffens et al., 2000; Ballmaier et al., 2008; Andreescu et al., 2008), em CPFdl (Chang et al., 2011), e em lobo temporal (Ballmaier et al., 2004; Andreescu et al., 2008).

Atrofia encontrada em giro parahipocampal e córtex pré-frontal, em especial CPFdl, apoiaria a hipótese do envolvimento de estruturas da chamada “rede pré-frontal medial” que constitui um sistema sem conexões sensoriais substanciais, mas com proeminentes conexões a estruturas límbicas de controle visceral. Este sistema estaria particularmente envolvido em funções introspectivas como humor/emoção e reações viscerais ao estímulo emocional (Drevets et al., 2008).

O resultado de atrofia em CPFdl deste estudo apoiaria o resultado de estudos funcionais que associam a hipofunção do CPFdl a defeitos na regulação do afeto negativo (Koenings & Grafman, 2009) e o consequente envolvimento desta estrutura na depressão. Alguns autores tem defendido a

hipótese de desequilíbrio entre o CPFdl direito e esquerdo na depressão, onde haveria uma hipoatividade de CPFdl esquerdo e hiperatividade de CPFdl direito durante distintas dimensões do processamento da emoção. A hipoatividade de CPFdl esquerdo estaria relacionada ao julgamento emocional/avaliação das emoções alterado entre positivas ou negativas. Por outro lado, a hiperatividade do CPFdl direito está envolvida na atenção à emoção, exercendo uma função na antecipação de emoção negativa (Grimm et al., 2008). A importância do CPFdl na fisiopatologia da depressão tem sido confirmada também pelo resultado dos estudos clínicos das técnicas de estimulação magnética, pois estimulação em alta-frequência do CPFdl esquerdo (aumento da atividade cortical) e em baixa-frequência do CPFdl direito (supressão da atividade cortical) tem sido empregada no tratamento de depressão refratária (Grimm et al., 2008; Koenings & Grafman, 2009).

Os achados em áreas do giro temporal médio e inferior (BA 37/22) correlacionados a depressão, neste estudo, estão relacionados ao processamento visual e de linguagem, constituindo áreas que também podem estar afetadas em pacientes idosos com depressão. Estes achados também indicam uma lateralidade direita em áreas temporais laterais. É conhecido que os aspectos paralinguísticos da comunicação tais como expressão facial, gestos, decodificação do humor através das variações da prosódia emocional, estão sob a influência do hemisfério direito, envolvendo áreas do lobo temporal lateral (Mesulam, 2000). Adicionalmente, idosos com depressão mostram déficits em medidas de memória visual e verbal, construção e velocidade de processamento comparado a controles (Li et al., 2010), o que também poderia justificar alterações nestas áreas temporais laterais.

Por outro lado, em pacientes com CIND, os sintomas individuais de ansiedade e depressão não apresentaram achados significativos de correlação com redução de volume de substância cinzenta.

A relação entre alterações neuropsicológicas na depressão e o desenvolvimento de quadros demenciais ainda é um tema de achados divergentes. Em alguns casos estes achados neuropsicológicos podem se desenvolver em um quadro subclínico demencial e em outros não há evolução para um transtorno demencial irreversível (Egger et al., 2008). Em uma meta-análise que investigou a relação de história de depressão e risco de desenvolvimento de DA, os resultados mostram que pessoas com história de depressão têm maior probabilidade de serem diagnosticadas com DA de início tardio ao longo da vida (Ownby et al., 2006). Em artigo de revisão sistemática recentemente publicado, foi verificado que a maioria dos 51 artigos incluídos no estudo evidencia um risco aumentado de demência de início tardio em pessoas com o diagnóstico prévio de depressão (da Silva et al., 2013). Adicionalmente, estudos que investigaram pacientes com CCL, verificaram que indivíduos com CCL e depressão têm o risco duas vezes maior de desenvolver DA do que os sem depressão (Modrego et al., 2006; Geerlings et al., 2000; da Silva et al., 2013).

A atrofia das áreas cerebrais associadas à depressão em pacientes com demência, portanto, significaria um endofenótipo que se expressaria durante o processo de neurodegeneração em indivíduos com uma vulnerabilidade genética ou de neurodesenvolvimento. Outra hipótese explicativa para a correlação de atrofia nestas áreas e ocorrência de depressão é que DA com depressão seria uma variação na neuropatologia da DA, caracterizando uma

variação bem conhecida de início da doença. Dessa maneira, se entenderia os achados de alguns estudos que indicam a depressão de início tardio como manifestação prodrômica de demência, apesar desta relação ainda não ter sido totalmente explicada na literatura (da Silva, 2013).

No que diz respeito à apatia, este estudo não foi capaz de detectar correlação entre atrofia de substância cinzenta e presença de apatia em pacientes com DA. Outro estudo que avaliou 79 indivíduos com DA com depressão e apatia, também não encontraram associação significativa entre apatia e volume de substância cinzenta. Por outro lado, encontraram apatia significativamente associada ao maior volume de hiperintensidade em substância branca em lobo frontal. Este achado apoiaria a hipótese de que hiperintensidades de substância branca frontal, rompendo vias aferentes e eferentes de um circuito córtico-subcortical, que mediarão funções cognitivas complexas e motivação, podem contribuir para o aparecimento de apatia em demência (Starkenstein et al., 2009; Shackman et al., 2011). A partir destes achados, poderíamos supor que não haveria um comprometimento estrutural em áreas corticais, mas somente um comprometimento funcional destas estruturas. Essa hipótese, entretanto, não tem sido apoiada na literatura. Outros estudos têm demonstrado atrofia em substância cinzenta cortical em CCA bilateral associada à apatia não somente em DA (Apostolova et al., 2007; Bruen et al., 2008), mas também em outras demências como DFT/demência semântica (Rosen et al., 2005), apoiando a relação de causa-efeito entre ruptura do circuito cingulado anterior e perda de interesse e motivação em DA. Adicionalmente, os mecanismos subjacentes responsáveis por apatia podem ser divididos em 3 tipos de processamento alterado (processamentos

emocional-afetivo, cognitivo e de autoativação), constituindo subtipos de apatia, que, por sua vez, acometem diferentes estruturas do sistema córtex pré-frontal-núcleos da base (Levy e Dubois, 2006). A diferenciação destes subtipos de apatia, portanto, poderia contribuir para o encontro de achados significativos e melhor caracterização da amostra. Outro fator explicativo considerado no fato de encontrarmos achados negativos neste estudo é a dificuldade da escala NPI de diferenciar os sintomas de apatia e depressão, uma vez que apatia pode ser uma expressão clínica de pacientes deprimidos (Levy et al., 1998; Levy e Dubois, 2006, Guimarães et al., 2008). A escala NPI foi o único método de avaliação de apatia utilizado neste estudo, e o uso de escalas específicas para apatia potencialmente proporcionariam um entendimento adicional do fenômeno. Outros estudos de análise de fator e análise de classe latente também não foram capazes de detectar síndromes distintas para depressão e apatia (Lyketsos et al. 2001; Spalletta et al. 2004; Holligworth et al. 2006). Além disso, o tamanho da amostra também pode ter contribuído para a reduzida força do estudo em detectar estas alterações. Entretanto, o achado negativo de correlação entre a síndrome SN3 (depressão e apatia) em pacientes com DA e CIND e redução de volume de substância cinzenta confirmaria que estes dois sintomas, apesar de coocorrerem, possuiriam aspectos neurobiológicos explicativos diferentes.

6.3.2. Alterações de apetite, síndrome de agitação e síndrome de desinibição

O sintoma de alterações de apetite, neste estudo, foi correlacionado a redução de volume de substância cinzenta em córtex cingulado anterior (CCA)

esquerdo. Este achado está de acordo com o que está postulado na literatura para as alterações de apetite em Doença de Alzheimer. Estudo funcional em pacientes com DA e perda de apetite reportou que perda de apetite foi associada à hipoperfusão principalmente em CCA e córtex pré-frontal esquerdos, e não expressivamente em CCA e córtex orbitofrontal direitos e córtex temporal medial esquerdo (Ismail et al., 2008). Em estudo funcional que avaliou SNPs em pacientes com demência encontrou associação de alteração de apetite com hipoperfusão em córtex cingulado anterior e médio, córtex frontomedial posterior direito e ínsula (Schroeter et al., 2011).

O CCA constitui importante área cerebral relacionada ao processo de alimentação e transmissão de sinais de apetite, podendo estar associado redução da sensação de fome (Smith et al., 2008; Ismail et al., 2008). Além disso, o envolvimento do CCA estaria associado também à diminuição da motivação para alimentar-se (Smith et al., 2008; Ismail e col., 2008). O córtex cingulado anterior, além de estar implicado nos fatores intrínsecos e extrínsecos de controle motivacional do apetite, estaria envolvido na monitorização do estado nutricional do indivíduo. Estudo funcional em pacientes com DA evidenciou que indivíduos com baixo IMC ($IMC < 21$) possuíam um hipometabolismo significativo em córtex cingulado anterior comparado àqueles com IMC normal, sugerindo que o CCA pode estar preferencialmente envolvido na regulação do estado nutricional em pacientes com DA (Hinton et al., 2004).

A associação de sintomas individuais agitação e alterações de sono e apetite em DA, que constitui a síndrome SN1/Agitação, pode facilmente ser detectada na prática clínica. Estudos, entretanto, também têm reportado esta

ocorrência. As mudanças nos hábitos alimentares são mais comuns em DFT do que em DA, com exceção de anorexia (Ikeda et al., 2002). A perda de peso persistente em pacientes com DA, portanto, é frequentemente observada e pode estar associada, além de outros fatores, ao gasto calórico aumentado por ocorrência concomitante de agitação (Wolf-Klein & Silverstone, 1994). Além disso, agitação também tem sido associada ao transtorno de apneia do sono, onde sonolência excessiva diurna foi reduzida após tratamento com CPAP em pacientes com DA (Broderick & Guilleminault, 2008). Além disso, a neurobiologia do ritmo circadiano é um ponto crítico para a orquestração da organização temporal da fisiologia e do comportamento do indivíduo, estando associado aos processos de manutenção do sono, de ingestão alimentar e de memória (Van der Zee et al., 2009). Com o envelhecimento há uma progressiva deterioração do ritmo circadiano, trazendo reduções na qualidade do sono e déficits no desempenho cognitivo. Estas alterações também ocorrem em DA, porém de forma mais pronunciada (Weldemichael & Grossberg, 2010). A estrutura central na neurobiologia do ritmo circadiano é o núcleo supraquiasmático localizado no hipotálamo, que está conectada a uma série de estruturas cerebrais tais como o estruturas límbicas e córtex pré-frontal modulando processos relacionados à alimentação e à memória (Van der Zee., 2009).

Adicionalmente, a síndrome SN1 mostrou correlação com redução de volume de substância cinzenta em giro orbital (BA 47 – Córtex pré-frontal ventrolateral) em pacientes com CIND. A síndrome SN1 em pacientes com CIND, diferentemente dos com DA, é caracterizada pela presença somente de alterações de apetite e sono, pois agitação não esteve presente em CIND.

Dessa maneira, o achado de redução de substância cinzenta encontrado poderia estar associado somente a alterações de sono e apetite. Estudos funcionais e estruturais em pacientes com insônia relatam também o envolvimento da área BA47, além de outras estruturas do córtex pré-frontal, orbitofrontal e límbico nos aspectos neurobiológicos da insônia (Altena et al., 2010; Huang et al., 2012). Segundo estes autores, o comprometimento destas estruturas sugere que disfunção no circuito emocional pode contribuir para a insônia. Indubitavelmente, o número reduzido de observações no grupo CIND, neste estudo, e a não caracterização de qual o tipo de alterações de sono e apetite que constituem este grupo limitam muito as conclusões sobre este achado.

Quanto aos demais sintomas, correlação entre atrofia de substância cinzenta e presença individual de agitação, irritabilidade, desinibição, comportamento motor aberrante e alterações de sono em pacientes com DA não foi encontrada neste estudo. Diversos estudos relatam a coocorrência ou associação destes SNPs uns com os outros e aos demais SNPs (Spaletta et al., 2004, Aalten et al., 2007; Canevelli et al. 2012).

Apesar de não encontrarmos nos estudos de análise de fator dos SNPs a mesma composição de clusters concordantes com os utilizados neste estudo, específicos sintomas podem mostrar associações através dos estudos. Os SNPs de irritabilidade, desinibição e comportamento motor aberrante também foram agrupados em análises de fator realizados em outros estudos de pacientes com DA (Spaletta et al., 2004; Aalten et al., 2007). Na maioria destes estudos, estes referidos SNPs estavam agrupados com agitação. Além disso, um destes estudos analisou 10 itens do NPI em 244 indivíduos com DA

e reportou a ocorrência de agrupamentos de SNPs semelhantes aos utilizados neste estudo, exceto pela ocorrência de uma síndrome que agrupou ansiedade e agitação (Spaletta et al., 2004).

Estudos estruturais, neuropatológicos e funcionais que avaliaram agitação pela escala NPI relatam associação deste sintoma individual ao acometimento preferencialmente de córtex frontal. Estudo VBM que avaliou SNPs com escala NPI em indivíduos com DA encontrou associação de agitação com atrofia em CCA bilateral e ínsula esquerda (Brien et al., 2008). Estudo neuropatológico em DA encontrou aumento de emaranhados neurofibrilares em córtex orbitofrontal e CCA (Tekin et al., 2001). Identificar o padrão de disfunção cortical de diferentes subgrupos de sintomas que constituiriam o comportamento agitado foi o objetivo de estudo funcional em DA. Os autores deste estudo reportaram hipometabolismo cortical em córtex temporal direito, giro frontal inferior e médio direito, cíngulo médio/posterior bilateral associado aos sintomas do Fator Agitação (agitação e irritabilidade). Não foi verificada diferença em atividade cortical entre os com e sem sintomas do Fator Descontrole de Comportamento (desinibição e comportamento motor aberrante) (Sultzer et al., 2011).

O agrupamento dos sintomas utilizado neste estudo, por outro lado, evidenciou associação da síndrome de Agitação/SN1 (agitação, alteração de sono e apetite) à redução de substância cinzenta em giro frontal médio direito (BA 09 - CPFdl). A hipofunção do CPFdl, juntamente com o córtex orbitofrontal e límbico, é fortemente considerada na hipótese fisiopatológica do comportamento agressivo em humanos (Lane et al., 2011), apesar de, em nosso conhecimento, ainda não ser encontrada em resultados de estudos em

DA. Este mecanismo envolveria os processos de regulação da emoção que acarretariam dificuldades com comportamento inibitório e agressivo (Lane et al., 2011). Achado semelhante não foi encontrado na análise do sintoma individual de agitação. A partir disso, podemos sugerir que alterações de sono e apetite constituiriam a síndrome de Agitação, partilham o acometimento de um mesmo circuito cerebral envolvido neste fenômeno.

Adicionalmente, o CPFdl constitui o início do circuito córtico-subcortical pré-frontal dorsolateral sabidamente envolvido em funções executivas e no aparecimento de SNPs. Os pacientes com disfunção neste circuito possuem perseveração, pensamento concreto, reduzida flexibilidade mental e inabilidade para manter e dirigir sua atenção, podendo exibir comportamento desorganizado (Tekin & Cummings, 2002). Estas características no desempenho das atividades cotidianas poderiam contribuir para teimosia, não cooperação, recusa ao cuidado de outros e consequente vulnerabilidade a períodos de agitação.

Outros estudos VBM em DA, assim como este, também encontraram resultados negativos para a associação entre redução de substância cinzenta e comportamento motor aberrante (Brien et al., 2008; Serra et al., 2010), irritabilidade (Brien et al., 2008; Serra et al., 2010; Rosen et al., 2005) e desinibição (Brien et al., 2008, Rosen et al., 2005).

Paralelamente, a síndrome de Desinibição/SN2 (desinibição, comportamento motor aberrante, irritabilidade) foi correlacionada à redução de substância cinzenta em giro temporal superior direito (BA22) e giro frontal inferior bilateral (BA47). O achado no giro temporal superior direito (BA 22) pode ser compreendido por sua ligação ao lobo temporal anterior (LTA). O LTA

é uma área de fronteiras físicas imprecisas, mas de funções correlacionadas. Uma revisão recente levantou evidências da literatura sobre a função do LTA (Wong & Gallate, 2012). O LTA compreende principalmente ao polo temporal (BA38), mas também envolveria as porções anteriores dos giros temporais superior, médio e inferior (22, 21, 20). Suas diversas estruturas e conexões, com regiões como o córtex pré-frontal, amígdala e os giros temporais, o conectam a maioria das modalidades sensoriais. Consequentemente, o LTA está associado com funções que incluem processamento/discriminação auditório e visual, memória e aprendizado, cognição social, comportamento social e sexual, processamento de linguagem, reconhecimento de faces, percepção gustativa e olfatória (Wong & Gallate, 2012).

Adicionalmente, a pesquisa em DFT tem contribuído para o entendimento do funcionamento dos lobos frontal e temporal no que diz respeito às alterações de comportamento e, portanto, também auxilia na explicação da associação entre comprometimento de área temporal e síndrome de hiperatividade/SN2. Pesquisas em DFT têm enfatizado o envolvimento do lobo frontal como causa para os sintomas clínicos e comportamentais. Mudanças no comportamento social, tais como perda de empatia, inabilidade social, desinibição e comportamento excêntrico, são muitas vezes independentes do dano em lobo frontal. Ao comparar pacientes com variante frontal (atrofia frontal e pouco comprometimento temporal) e variante temporal de DFT (dano em LTA com pouco acometimento frontal), é possível observar distinção entre o acometimento frontal e temporal anterior. Pacientes com lesões frontais mostram mais passividade e comportamento apático, enquanto os com dano temporal apresentam comportamento social excêntrico com

desinibição, irritabilidade, impulsividade e ineptidão social. Essas características estariam associadas ao dano temporal direito, em comparação o dano temporal esquerdo estaria associado a sintomas mais cognitivos como anomia, déficits semânticos e compreensão reduzida. Além da observação clínica, estes achados têm sido confirmados em estudos em animais e em indivíduos com Epilepsia do Lobo Temporal (Wong & Gallate, 2012).

Os achados deste estudo também apontam para o envolvimento do CPFvl na Síndrome de Desinibição. O CPFvl é um sistema interconectado de áreas corticais da porção ventrolateral do CPF. Este sistema está intimamente relacionado à “rede pré-frontal orbital”, que é constituída de estruturas corticais orbitais e insulares. O CPFvl e a “rede pré-frontal orbital”, por sua vez, são caracterizados por conexões à áreas sensoriais, respondendo aos estímulos sensoriais multimodais de acordo com as qualidades aversivas ou de recompensa do estímulo (Price & Drevets, 2012). Estas funções estariam também relacionadas ao aparecimento de SNPs, uma vez que a disfunção do circuito orbitofrontal está relacionada ao aparecimento de sintomas como desinibição, labilidade emocional, irritabilidade, inabilidade no comportamento social. Além disso, a degeneração mais proeminente em córtex orbitofrontal direito do que esquerdo, evidencia marcada desinibição e perda do comportamento social (Tekin et al., 2002).

Adicionalmente, estudos em indivíduos saudáveis auxiliaram no conhecimento da função da área pré-frontal ventrolateral. A partir disso, a região pré-frontal ventrolateral poderia atuar na modulação ou inibição da atividade da amígdala, formando um sistema em que as pessoas controlam e dirigem suas respostas emocionais através da avaliação cognitiva de suas

experiências emocionais. Estudos em indivíduos com TBH sugerem fortemente a disfunção do CPFvl nesta patologia.

Na literatura, portanto, é conhecido o envolvimento do LTA, com o córtex orbitofrontal e com a amígdala, no processamento socioemocional (Schroeter et al., 2011). Assim, sugerimos que estas estruturas, juntamente com o CFPvl, poderiam estar envolvidas na fisiopatologia dos sintomas da síndrome de Desinibição em DA.

Estudos em demência apoiam a hipótese do envolvimento destas áreas nos sintomas da Síndrome de Desinibição. Os sintomas desta síndrome também foram associados em estudo VBM em demência à atrofia em região do córtex frontal medial direito: desinibição com giro subgenua cingulado em DFT/demência semântica (região posterior a porção ventromedial do giro frontal superior que é adjacente ao ACC ventral) e comportamento motor aberrante com perda de substância cinzenta em porção dorsal do córtex cingulado anterior em demência (Rosen et al., 2005). O achado de acometimento de porção dorsal de CCA com comportamento motor aberrante, apoiaria a hipótese de acometimento da rede orbital e do CPFvl na síndrome de Desinibição, uma vez que a porção dorsal do CCA encontra-se intimamente relacionada a estas duas redes neuronais (Price & Drevets, 2012). Em estudo funcional que avaliou SNPs em pacientes com demência encontrou associação de desinibição com hipoperfusão em LTA, giro frontal superior, médio e inferior anterior, CCA, ínsula, amígdala e hipocampo (Schroeter et al., 2011). Desinibição em indivíduos com DA foi associada à redução de substância cinzenta em CCA bilateral e em giro frontal médio direito em estudo VBM (Serra et al., 2010).

6.3.3. Psicose

A síndrome SN4 pode ser considerada uma síndrome de psicose, em virtude de ser constituída por sintomas de delírios e alucinações. Os achados significativos de correlação entre atrofia frontotemporal direita e psicose encontrados neste estudo estão de acordo com dados de outros estudos realizados em pacientes com DA.

Achados de correlação entre psicose e alterações funcionais (Sultzer et al., 2003; Cummings et al., 2000), neuropatológicas e neuroquímicas em regiões frontotemporais têm sido relatadas em diversos estudos em pacientes com DA (Cummings et al., 2000).

Comprometimento do hemisfério direito em psicose na DA é consistente com os achados de estudos de neuroimagem, uma vez que o hemisfério direito estaria predominantemente envolvido na gênese dos delírios (Brien et al., 2008; Serra et al., 2010; Matsuoka et al., 2010; Ismail et al., 2012; Nakatsuka et al., 2013). Assimetria direito/esquerdo com relativa preservação do lobo frontal esquerdo já foi associada a síndrome de falsos reconhecimentos em estudos de TC (Forstl et al., 1991). Além disso, disfunção frontoparietal direita é reportada em relato de caso de *delusional misidentification* (Shanks and Venneri, 2002). Uma hipótese explicativa da associação é que esta atrofia focal mais provavelmente indicaria uma susceptibilidade neurodesenvolvimental e/ou genética regional do indivíduo. Esta variável latente se expressaria endofenotipicamente no curso da neurodegeneração (Brien et al., 2008). Entretanto, em revisão recentemente publicada sobre neuroimagem em delírios, os autores discutem que haveria envolvimento de ambos os hemisférios na patogênese de delírios. Os delírios em demência são

primariamente associados com patologia do hemisfério direito, primariamente frontal, que resultaria em liberação frontal esquerda e um estado hiperinferencial que resultaria na ocorrência dos delírios (Ismail et al., 2012).

Além da associação de síndrome de Psicose com volume de substância cinzenta, o presente estudo identificou áreas de redução de substância cinzenta que estão correlacionadas à presença do SNP individual delírio. Delírio foi correlacionado com atrofia em região frontoparietal direita que apoia o achado de outros estudos de VBM. A amostra é mista em relação ao tipo de delírio, pois consiste de indivíduos que possuíam tanto delírios paranóides, como síndrome de falsos reconhecimentos. Bruen et al. (2008) encontraram associação de delírios, também em amostra mista, com atrofia em região frontoparietal bilateral, mas com aproximadamente duas vezes mais voxels mostrando associação significativa no hemisfério direito do que no esquerdo. Estudos metabólicos e de fluxo sanguíneo cerebral regional (rCBF) também apoiam estes resultados (Staff et al., 1999; Sultzer et al., 2003).

O subtipo de delírio (paranóide ou síndromes de falsos reconhecimentos) constituiria um importante fator no entendimento do acometimento neural dos delírios em DA (Nomura et al., 2010; Ismail et al., 2012; Nakatsuka et al., 2013). Estruturas temporais mediais parecem ser importantes especificamente para delírios de falsos reconhecimentos (Serra et al., 2010; Ismail et al., 2012). Por outro lado, delírios paranóides são associados ao acometimento de córtex frontal, temporal e parietal. Whitehead et al. utilizaram RM para avaliar a espessura cortical associada com delírios paranóides em 113 pacientes com DA. Encontraram que em mulheres (n=76) houve associação de delírios com redução de espessura cortical em córtex

orbitofrontal medial e temporal superior esquerdo. O achado perdeu sua significância com a inclusão dos escores cognitivos na análise (Whitehead et al., 2011). Atrofia em córtex temporal direito e frontal esquerdo foi associada a delírios paranóides em estudo estrutural com TC (Geroldi et al., 2000; Geroldi et al., 2002).

Adicionalmente, em estudo prospectivo VBM, que buscou por anormalidades anatômicas que precediam o início de delírios em pacientes com DA, foram encontradas alterações em área frontal e temporal medial. Pacientes que desenvolveram delírios apresentaram volume de substância cinzenta significativamente menor em córtex frontal (inferior e orbitofrontal), temporal medial, cíngulo anterior e posterior e ínsula, quando comparados aos que não desenvolveram delírios em 2 anos. Os autores sugerem que a presença de anormalidade cerebral estrutural, localizada nos lobos frontal e temporal medial, pode aumentar a probabilidade do indivíduo com DA apresentar delírios em sua evolução (Naakaki et al., 2013).

A associação entre as síndromes comportamentais tem sido objeto de estudo na busca de entendimento sobre os SNPs em demência. Em estudo prospectivo com grande amostra de pacientes, que examinou as relações entre as síndromes neuropsiquiátricas em pacientes com DA, encontrou que a presença da síndrome de hiperatividade (irritabilidade, comportamento motor aberrante, desinibição, agitação e euforia) conseguiu prever o desenvolvimento de psicose (alucinações e delírios) no seguimento dos pacientes em 1 ano. Os dados sugerem que psicose procede de comportamentos agitados, mas não vice-versa. Os autores suportam a hipótese de que a disfunção frontal-temporal resultaria inicialmente no

aparecimento de distúrbios neuropsiquiátricos como agitação e posteriormente em psicose (Aalten et al., 2005). Outros autores também encontraram associação entre a ocorrência de agitação e delírios (Cummings et al., 2000). Achados de disfunção frontotemporal tanto em pacientes com psicose quanto em pacientes com comportamento agitado também apoiariam esta hipótese (Lopez et al., 2001; Cummings et al., 2000). Neste estudo, é possível verificar o acometimento do córtex pré-frontal nas síndromes Psicose, Desinibição e Agitação. Entretanto, há o envolvimento de estruturas pré-frontais distintas e de estruturas adicionais em cada uma das síndromes, não sendo possível supor esta associação através de processo fisiopatológico semelhante.

O cluster significativo correlacionado a psicose, que foi encontrado neste estudo, envolve não somente o giro frontal inferior (giro pré-central) e o giro temporal superior, mas também a ínsula posterior. Estudos funcionais SPECT, realizados em pacientes com DA, evidenciam associação de delírios com a porção posterior da ínsula e do córtex cingulado, apoiando os achados de alteração em ínsula posterior direita, que encontrados neste estudo. Realizando correlação linear entre rCBF (regional cerebral blood flow) e delírios, os autores encontraram hipoperfusão significativa em córtex cingulado posterior em pacientes com delírios de roubo, utilizando um limiar amplo na análise realizada no SPM5 ($p \leq 0,01$ não corrigido para comparações múltiplas com $K \geq 50$) (Matsuoka et al., 2010). Outro estudo, testando a hipótese de que cada categorização do conteúdo dos delírios manifesta disfunção de regiões cerebrais específicas, encontrou hipoperfusão significativa em ínsula posterior direita e giro parahipocampal direito em pacientes com delírio de abandono,

utilizando também um limiar amplo na análise realizado no SPM5 ($p \leq 0,01$ não corrigido para comparações múltiplas) (Nakatsuka et al., 2013).

Interessantemente, alteração de redução de substância cinzenta na ínsula bilateral é o mais consistente achado em pacientes com esquizofrenia comparados a controles (Palaniyappan et al., 2012b). A ínsula, em quadros de esquizofrenia, estaria ligada a características clínicas tais como distorção da realidade, perda de insight (Palaniyappan et al., 2012b) e alucinações auditivas (Jardri et al., 2011; Kompus et al., 2011; Palaniyappan et al., 2012c). A ínsula anterior em conjunção com o córtex cingulado anterior constitui a 'salience network', que tem sido considerada em exercer uma função cardinal na psicose. A 'salience network' atuaria através da integração de sensações, de pensamentos gerados internamente e informações sobre objetivos e planos, em razão de atualizar expectativas sobre o meio externo e interno e, se necessário, permitir a ação ser iniciada ou modificada (Palaniyappan & Liddle, 2012). Evidências sugerem, portanto, que tanto a subdivisão anterior quanto a posterior da ínsula contribuem para o achado de redução de volume insular na esquizofrenia (Palaniyappan & Liddle, 2012). Avaliando sintomas psicóticos em outros transtornos psiquiátricos, estudos que comparam indivíduos com depressão psicótica à depressão não-psicótica encontraram alterações funcionais de redução de perfusão (Skaf et al., 2002) em ínsula e giro frontal inferior direitos em indivíduos com depressão psicótica. O processo neuropatológico da Doença de Alzheimer com psicose, portanto, poderia envolver algumas redes cerebrais comuns às acometidas em outros quadros clínicos psicóticos tais como a esquizofrenia e depressão psicótica.

O achado de acometimento do giro frontal inferior direito neste estudo pode ser compreendido à luz de estudos em outras patologias, que sugerem uma importante função da desta estrutura na fisiopatologia da esquizofrenia. Redução bilateral de volume de substância cinzenta em giro frontal inferior foi encontrada em indivíduos com esquizofrenia comparados a controles. O giro frontal inferior, que consiste principalmente das áreas BA 44 e 45, estaria associado a funções no processamento de linguagem e nos comportamentos interpessoais através do processo de organização da ação ou pensamento e do entendimento da intenção e emoção dos outros. Adicionalmente, o giro frontal inferior direito estaria associado com o entendimento da intenção do outro, enquanto o esquerdo regularia processamentos de linguagem (Suga et al., 2010). Além disso, metanálise recente de estudos estruturais em esquizofrenia suporta a hipótese que as alucinações auditivas surgiriam de uma atribuição inadequada do discurso interno, mediada pela redução na substância cinzenta da ínsula bilateral, giro frontal inferior e giro temporal superior direito (BA 22) (Palaniyappan et al., 2012c).

Doença de Alzheimer com sintomas psicóticos tem inclusive sido objeto de investigação em estudos genéticos, que vêm reforçando a relevância do tema na investigação de aspectos neurobiológicos. Devido aos sintomas psicóticos ocorrerem em uma substancial proporção de pacientes com DA (Sweet et al., 2003), de haver associação de psicose ao comportamento agressivo (Deutsch et al. 1991; Sweet et al., 2001) e de DA com psicose estar associada a mais rápida deterioração cognitivo e funcional (Emanuel et al., 2011; Sweet et al., 2003; Cummings et al., 2000), DA com psicose (DA+psicose) tem sido considerada um fenótipo de Doença de Alzheimer

passível de investigação genética (Sweet et al., 2003). As evidências disponíveis sugerem que DA+psicose reflete um processo biologicamente específico e não meramente um epifenômeno de DA, apoiado por achados significativos de estudos de investigação genética (Sweet et al., 2003).

Adicionalmente, evidências demonstram que a presença de outros sintomas neuropsiquiátricos pode conferir ao fenótipo DA+psicose a caracterização de subfenótipos. A presença de comportamento agressivo, que ocorre também em aproximadamente metade dos sujeitos com DA+psicose, definiria um subfenótipo associado mais intensamente a alelos longos para polimorfismo do promotor do transportador de serotonina do que os sujeitos com DA+psicose sem agressividade (Sweet et al., 2001). De forma semelhante, síndrome de falsos reconhecimentos, delírios paranóides, alucinações auditivas e visuais também poderiam identificar subgrupos dentro de DA+psicose com distintos determinantes neurobiológicos e genéticos. Avaliar a independência e a estabilidade longitudinal destes agrupamentos de sintomas em DA+psicose melhoraria a habilidade em detectar associações relevantes biologicamente, incluindo correlações clínico-patológicas com marcadores neuropatológicos (Sweet et al., 2003).

6.4. Limitações do Estudo

A validade dos achados é indubitavelmente influenciada pelo método usado na avaliação de perda de substância cinzenta cerebral. Dessa maneira, alterações em parâmetros das etapas de pré-processamento ou análise poderiam introduzir uma interferência nos resultados. Em relação às etapas de

pré-processamento, a segmentação constituiria o principal ponto a ser discutido. Críticas em relação ao método VBM incluem considerações sobre uma não acurácia de segmentação que sobreviveria aos processos automatizados envolvidos nesta técnica (Ashburner e Friston, 2003; Bruen et al., 2008). No que diz respeito aos parâmetros utilizados neste estudo, talvez a utilização de outro método de segmentação mais recentemente desenvolvido no SPM8 ('Nem Segment') poderia aumentar a acurácia desta etapa de pré-processamento das imagens, contribuindo para maior precisão dos achados significativos neste estudo. A ferramenta *New Segment*, apesar de ser muito semelhante à segmentação unificada, poderia contribuir com melhor acurácia, pois é um algoritmo que utiliza um modelo de registro melhorado e mapas de probabilidade de tecidos estendido, permitindo um tratamento diferente dos voxels de fora do cérebro (SPM8 Manual). Adicionalmente, deve ser considerada a utilização do FWE um importante elemento que contribui para restrição nos achados significativos, pois consiste em um método rígido de correção para comparações múltiplas. Provavelmente, a utilização de valores menores do 0,05 contribuisse para resultados mais abrangentes. Além disso, a Teoria de Campo Aleatório (Theory of Random Field) utilizada no FWE pode exigir pressupostos estatísticos que são difíceis de checar (Genovese et al., 2002). Assim, outros métodos efetivos para análise de dados de neuroimagem poderiam ser empregados, tal como os procedimentos de controle de FDR. O controle de FDR mede a proporção esperada de hipóteses nulas rejeitadas incorretamente (Erros tipo I), conseguindo ainda controlar falsos positivos de uma maneira útil (Nichols & Hayasaka, 2003). O controle de FDR é uma alternativa ao controle de FWE conservador para múltiplas comparações.

Entretanto, a inferência baseada em procedimentos FDR convencional não é apropriada para inferência em características topológicas do SPM, tais como picos ou regiões de ativação, recomendando o FDR topológico (Chumbley et al., 2010).

Outro aspecto que deve ser considerado como uma limitação do método foi a ocorrência de espalhamento dos achados significativos não restrito a substância cinzenta. Ao observar os resultados de VBM de substância cinzenta verifica-se que há, em algumas análises, o espalhamento de achado significativo em áreas subcorticais e episodicamente em áreas de borda cerebral. *Clusters* significativos em áreas fora do cérebro não foram encontrados após a aplicação dos métodos de correção para erros não-estacionários do SPM8 e da utilização de uma máscara durante a análise baseada em indivíduos controles. O espalhamento para áreas subcorticais, além de constituir uma limitação do próprio método, pode ser influenciado pela suavização das imagens, pois estão distribuídos dentro de uma área correspondente ao tamanho do filtro.

Apesar destas considerações, o método mostrou sensibilidade em detectar estruturas cerebrais sabidamente atingidas na DA e correlações entre o volume de substância cinzenta e as variáveis de comportamento.

Além dos fatores relacionados ao método de avaliação de atrofia de substância cinzenta utilizado, podemos considerar que o tamanho da amostra também influenciou negativamente os resultados. Não foi possível encontrar achados em análise em todo cérebro, principal benefício da utilização do programa SPM, mas somente através do emprego de análise em áreas cerebrais previstas *a priori*.

Adicionalmente, neste estudo não foi realizada a caracterização psicopatológica de cada SNP investigado, como por exemplo, quantificar precisamente a proporção dos tipos de delírios que constitui a amostra. A maioria dos estudos realizados em DA avalia os SNPs com pouca preocupação sobre as características psicopatológicas dos grupos avaliados. Apesar disto, autores têm ressaltado a importância de investigar síndromes neuropsiquiátricas ao invés de sintomas isolados (Aalten et al., 2005). O agrupamento dos sintomas contribui para a busca de correlações neurobiológicas, onde os sintomas podem sobrepor-se devido a semelhanças em suas características psicopatológicas ou, até mesmo, por caracterizarem subfenótipos em DA como no caso de psicose e agitação. Apesar disso, a investigação das síndromes não deve deixar de considerar a dissecção psicopatológica dos sintomas que as compõe, uma vez que contribui para um melhor entendimento do fenômeno e permite o agrupamento adequado. Este aspecto tem sido considerado não somente no estudo de DA, mas também em nosologia psiquiátrica. Muitos diagnósticos psiquiátricos envolvem pacientes com uma ampla gama de condições que podem parecer qualitativamente e quantitativamente distintas. Esta perda de definição precisa e verificável de doença presumivelmente contribui para inconsistência existente na literatura relacionada a anormalidades neurobiológicas dos transtornos psiquiátricos (Drevets et al., 2008).

Além disso, verificamos que alguns sintomas/síndromes permitem uma discussão pormenorizada dos seus substratos neurobiológicos, como ocorre nas correlações com depressão, delírios e Psicose. Isso provavelmente se deve ao fato de não somente haver um maior número de evidências, mas

também ao fato de que alguns sintomas/síndromes seriam mais robustos do que outros, como também tem sido considerado por outros autores (Serra et al., 2010). O grande desafio da pesquisa neste tema é encontrar quais seriam esses sintomas/síndromes e dirigir esforços mais específicos na busca de explicações neurobiológicas.

7. CONCLUSÕES

(1) Houve correlação entre presença de sintomas neuropsiquiátricos individuais, em pacientes com DA, incluindo delírio, depressão, ansiedade e alterações de apetite, e redução de substância cinzenta cortical em áreas cerebrais específicas, envolvendo principalmente em giros frontal inferior e médio, giro temporal médio e córtex cingulado anterior.

(2) A presença de síndromes neuropsiquiátricas de agitação e de hiperatividade foi associada à atrofia de substância cinzenta em porções laterais do córtex pré-frontal, enquanto que hiperatividade foi associada à atrofia de giro temporal superior direito e psicose à redução de substância cinzenta em giro pré-central, giro temporal superior e ínsula direitos.

8. ANEXO

Neuropsychiatric Inventory (NPI)

Cummings et al., Universidade da Califórnia, Los Angeles (UCLA), (1994)

Nome: _____ Data: _____

Idade: _____ Sexo: (M) (F)

Examinador (iniciais): _____

Provedor de cuidados: () cônjuge () filho () outro

Mora com paciente: () Sim () Não

Percentual de cuidados fornecidos pelo informante: () <25% () 25-50%
() 50-75% () >75%

ITEM	NA	Aus	Freq(F)	Int(I)	F x I	Desgaste
DELÍRIOS	X	0	1 2 3 4	1 2 3		1 2 3 4 5
ALUCINAÇÕES	X	0	1 2 3 4	1 2 3		1 2 3 4 5
AGITAÇÃO	X	0	1 2 3 4	1 2 3		1 2 3 4 5
DEPRESSÃO/DISFORIA	X	0	1 2 3 4	1 2 3		1 2 3 4 5
ANSIEDADE	X	0	1 2 3 4	1 2 3		1 2 3 4 5
EUFORIA/ELAÇÃO	X	0	1 2 3 4	1 2 3		1 2 3 4 5
APATIA/INDIFERENÇA	X	0	1 2 3 4	1 2 3		1 2 3 4 5
DESINIBIÇÃO	X	0	1 2 3 4	1 2 3		1 2 3 4 5
IRRITABILIDADE/LABILIDADE	X	0	1 2 3 4	1 2 3		1 2 3 4 5
COMPORTAMENTO MOTOR ABERRANTE	X	0	1 2 3 4	1 2 3		1 2 3 4 5
COMPORTAMENTOS NOTURNOS	X	0	1 2 3 4	1 2 3		1 2 3 4 5
APETITE/ALTERAÇÕES ALIMENTARES	X	0	1 2 3 4	1 2 3		1 2 3 4 5

Diagnóstico:

MMSE:

Duração da doença:

Escolaridade:

Medicamentos:

Contagem do NPI

A Frequência é avaliada da seguinte maneira:

- 1 Ocasional - menos de uma vez por semana
- 2 Comum - cerca de uma vez por semana
- 3 Frequente - várias vezes por semana, mas menos do que todos os dias
- 4 Muito frequente - diário ou continuamente presente

A Intensidade é avaliada da seguinte maneira:

- 1 Leve - Produz pouco desconforto no paciente
- 2 Moderada - mais perturbadora para o paciente, mas pode ser redirecionada pelo acompanhante
- 3 Acentuada - muito perturbadora para o paciente e difícil de ser redirecionada

Pontuação para cada domínio: Contagem do domínio = Frequência x Intensidade

O Desgaste do acompanhante é avaliado da seguinte maneira:

- 0 Ausente
- 1 Mínimo
- 2 Leve
- 3 Moderado
- 4 Moderadamente intenso
- 5 Muito intenso ou extremo

Portanto, para cada domínio comportamental existem quatro pontuações:

- Frequencies
- Intensidade
- Total (Frequencies x Intensidade)
- Desgaste do acompanhante

A pontuação total do NPI é dada pela soma de todas as pontuações. O Desgaste do acompanhante não é incluído na pontuação total do NPI. Pontuações individuais e totais podem ser geradas do NPI.

A) DELÍRIOS

O paciente acredita em coisas que você sabe não serem reais? Por exemplo, insiste que alguém está tentando fazer-lhe mal ou roubá-lo? Afirma que seus parentes não são quem dizem ser ou que a casa onde mora não é a sua? Não estou me referindo apenas à desconfiança; estou interessado em verificar se o paciente está convencido que essas coisas estão acontecendo com ele.

NÃO (passe à próxima pergunta de rastreamento)

SIM (passe às subquestões)

1. O paciente acredita estar em perigo - que outros estão planejando machucá-lo?
2. O paciente acredita que está sendo roubado?
3. O paciente acredita que está sendo traído pelo cônjuge?
4. O paciente acredita que hóspedes indesejados estão morando em sua casa?
5. O paciente acredita que seu cônjuge ou outras pessoas não são quem alegam ser?
6. O paciente acredita que sua casa não é a sua casa?
7. O paciente acredita que seus parentes planejam abandoná-lo?
8. O paciente acredita que personagens de televisão ou revistas estão presentes em sua casa? (tenta conversar ou interagir com eles?)
9. O paciente acredita em outras coisas estranhas sobre as quais não conversamos?

Se a pergunta de rastreamento for confirmada, determine a frequência e a intensidade dos delírios.

Frequência

- 1 Ocasional: menos de uma vez por semana
- 2 Comum: cerca de uma vez por semana
- 3 Frequente: várias vezes por semana, mas menos que todos os dias
- 4 Muito frequente: uma vez por dia ou mais

Intensidade

- 1 Leve: delírios inofensivos, gerando pouca aflição no paciente
- 2 Moderada: delírios aflitivos e perturbadores
- 3 Acentuada: delírios muito perturbadores e fonte de grande alteração comportamental (a prescrição de medicamentos PRN indica que os delírios são de intensidade acentuada)

Desgaste

Qual o grau de desgaste emocional que lhe causa este comportamento?

- 0 Nenhum
- 1 Mínimo
- 2 Pequeno
- 3 Moderado
- 4 Acentuado
- 5 Muito acentuado ou extremo

B) ALUCINAÇÕES

O paciente vê ou ouve coisas? Parece ver, ouvir ou sentir coisas que não estão presentes? Por esta pergunta não estamos nos referindo apenas a crença falsas, como a de afirmar que alguém que morreu ainda está vivo. Ao contrário, queremos saber se ele realmente tem percepções anormais de sons ou visões.

NÃO(passe à próxima pergunta de rastreamento)

SIM (passe às subquestões)

1. O paciente relata ouvir vozes ou age como se ouvisse vozes?
2. O Paciente conversa com pessoas que não estão ali?
3. O paciente relata ver coisas que não são vistas pelos outros ou se comporta como se visse coisas que os outros não veem (pessoas, animais, luzes, etc.)?
4. O paciente afirma sentir cheiros não percebidos pelos outros?
5. O paciente afirma sentir coisas tocando ou se arrastando por sua pele?
6. O paciente diz sentir gostos sem qualquer causa aparente?
7. O paciente descreve qualquer outra experiência sensorial incomum sobre a qual não tenhamos conversado?

Se a pergunta de rastreamento for confirmada, determine a frequência e a intensidade das alucinações.

Frequência

- 1 Ocasional: menos de uma vez por semana
- 2 Comum: cerca de uma vez por semana
- 3 Frequente: várias vezes por semana, mas menos que todos os dias
- 4 Muito frequente: uma vez por dia ou mais

Intensidade

- 1 Leve: alucinações inofensivas, gerando pouca aflição no paciente
- 2 Moderada: alucinações aflitivas e perturbadoras
- 3 Acentuada: alucinações muito perturbadoras e fonte de grande alteração comportamental (a prescrição de medicamentos PRN indica que as alucinações são consideravelmente intensas)

Desgaste

Qual o grau de desgaste emocional que lhe causa este comportamento?

- 0 Nenhum
- 1 Mínimo
- 2 Pequeno
- 3 Moderado
- 4 Acentuado
- 5 Muito acentuado ou extremo

C) AGITAÇÃO/AGRESSÃO

O paciente passa por períodos em que se recusa a cooperar ou não deixa que os outros o ajudem? É difícil de lidar com ele?

NÃO (passe à próxima pergunta de rastreamento)

SIM (passe às subquestões)

1. O paciente fica zangado com quem tenta cuidar dele ou resiste a atividades como banho ou troca de roupa?
2. O paciente é teimoso, só faz o que quer?
3. O paciente é pouco cooperativo, recusa ajuda dos outros?
4. O paciente apresenta algum outro comportamento que o torna difícil de lidar?
5. O paciente grita ou pragueja de raiva?
6. O paciente bate as portas, chuta a mobília, atira as coisas longe?
7. O paciente faz menção de ferir ou bater nos outros?
8. O paciente apresenta algum outro tipo de comportamento agressivo ou agitado?

Se a pergunta de rastreamento for confirmada, determine a frequência e a intensidade da agitação/agressão.

Frequência

- 1 Ocasional: menos de uma vez por semana
- 2 Comum: cerca de uma vez por semana
- 3 Frequente: várias vezes por semana, mas menos que todos os dias
- 4 Muito frequente: uma vez por dia ou mais

Intensidade

- 1 Leve: comportamento perturbador, mas pode ser administrado com redirecionamento ou conversa
- 2 Moderada: comportamentos perturbadores e difíceis de redirecionar ou controlar
- 3 Acentuada: agitação muito perturbadora e fonte de grande dificuldade; pode existir ameaça de danos pessoais; medicamentos comumente necessários

Desgaste

Qual o grau de desgaste emocional que lhe causa este comportamento?

- 0 Nenhum
- 1 Mínimo
- 2 Pequeno
- 3 Moderado
- 4 Acentuado
- 5 Muito acentuado ou extremo

D) DEPRESSÃO/DISFORIA

O paciente parece triste ou deprimido? Diz sentir-se triste ou deprimido?

NÃO (passe à próxima pergunta de rastreamento)

SIM (passe às subquestões)

1. O paciente passa por períodos em que chora ou se lamenta?
2. O Paciente diz ou age como se estivesse triste ou de baixo astral?
3. O paciente se menospreza ou diz que se sente um fracassado?
4. O paciente considera-se má pessoa, digno de punição
5. O paciente parece desanimado ou diz não ter mais futuro?
6. O paciente considera-se um peso para a família, achando que viveriam melhor sem ele?
7. O paciente manifesta desejo de morrer ou fala em se matar?
8. O paciente exhibe algum outro sinal de depressão ou tristeza?

Se a pergunta de rastreamento for confirmada, determine a frequência e a intensidade da depressão/disforia.

Frequência

- 1 Ocasional: menos de uma vez por semana
- 2 Comum: cerca de uma vez por semana
- 3 Frequente: várias vezes por semana, mas menos que todos os dias
- 4 Muito frequente: uma vez por dia ou mais

Intensidade

- 1 Leve: depressão incômoda, mas pode ser administrado com redirecionamento ou conversa
- 2 Moderada: depressão incômoda, sintomas depressivos espontaneamente verbalizados e difíceis de aliviar
- 3 Acentuada: depressão muito incômoda e fonte de sofrimento considerável para o paciente

Desgaste

Qual o grau de desgaste emocional que lhe causa este comportamento?

- 0 Nenhum
- 1 Mínimo
- 2 Pequeno
- 3 Moderado
- 4 Acentuado
- 5 Muito acentuado ou extremo

E) ANSIEDADE

O paciente é muito nervoso, preocupado, ou assustado sem razão aparente? Parece muito tenso e inquieto? Tem medo de ficar longe de você?

NÃO (passe à próxima pergunta de rastreamento)

SIM (passe às subquestões)

1. O paciente diz que está preocupado sobre eventos planejados?
 2. O paciente tem períodos de se sentir trêmulo, incapaz de relaxar ou de se sentir excessivamente tenso?
 3. O paciente tem períodos (ou queixa de) falta de ar, engasgos, ou soluços sem razão aparente?
 4. O paciente se queixa de "frio na barriga" ou de palpitações ou aceleração do coração associados a nervosismo (Não justificados por saúde precária)?
 5. O paciente evita certos lugares ou situações que o deixam mais nervoso, como andar de carro, encontrar amigos ou andar em multidões?
 6. O paciente fica nervoso e zangado quando se separa de você (ou de seu acompanhante)? (Pode se agarrar a você para não ser separado?)
 7. O paciente exibe algum outro sinal de ansiedade?
- Se a pergunta de rastreamento for confirmada, determine a frequência e a intensidade da ansiedade.

Frequência

- 1 Ocasional: menos de uma vez por semana
- 2 Comum: cerca de uma vez por semana
- 3 Frequente: várias vezes por semana, mas menos que todos os dias
- 4 Muito frequente: uma vez por dia ou mais

Intensidade

- 1 Leve: ansiedade incômoda, mas geralmente responde a redirecionamento ou conversa
- 2 Moderada: ansiedade incômoda, sintomas de ansiedade espontaneamente verbalizados e difíceis de aliviar
- 3 Acentuada: ansiedade muito incômoda e fonte de sofrimento considerável para o paciente

Desgaste

Qual o grau de desgaste emocional que lhe causa este comportamento?

- 0 Nenhum
- 1 Mínimo
- 2 Pequeno
- 3 Moderado
- 4 Acentuado
- 5 Muito acentuado ou extremo

F) ELAÇÃO/EUFORIA

O paciente parece muito animado ou feliz sem razão aparente? Não estou me referindo à alegria normal de ver amigos, ganhar presentes ou passar tempo com gente da família. Quero saber se o paciente apresenta um bom-humor persistentemente anormal ou acha graça de coisas que os outros não acham.

NÃO (passe à próxima pergunta de rastreamento)

SIM (passe às subquestões)

1. O paciente parece se sentir bem demais ou excessivamente feliz em comparação ao seu normal?

2. O paciente acha graça e ri de coisas que os outros não acham engraçado?

3. O paciente parece ter um senso de humor pueril, com tendência a zombar ou rir de modo inapropriado (como quando alguma coisa infeliz acontece com alguém)?

4. O paciente conta piadas ou faz comentários pouco engraçados para os outros, mas parecem engraçados para ele?

5. O paciente faz artes, como beliscar os outros e brincar de se esconder só para se divertir?

6. O paciente se gaba ou proclama ter mais talentos ou bens do que é verdade?

7. O paciente exhibe algum outro sinal de se sentir exageradamente bem ou feliz?

Se a pergunta de rastreamento for confirmada, determine a frequência e a intensidade da elação/euforia.

Frequência

1 Ocasional: menos de uma vez por semana

2 Comum: cerca de uma vez por semana

3 Frequente: várias vezes por semana, mas menos que todos os dias

4 Muito frequente: uma vez por dia ou mais

Intensidade

1 Leve: elação notada por amigos e parentes, mas não chega a incomodar

2 Moderada: elação nitidamente anormal

3 Acentuada: elação muito pronunciada; paciente eufórico, achando graça de tudo

Desgaste

Qual o grau de desgaste emocional que lhe causa este comportamento?

0 Nenhum

1 Mínimo

2 Pequeno

3 Moderado

4 Acentuado

5 Muito acentuado ou extremo

G) APATIA/INDIFERENÇA

O paciente perdeu o interesse pelo mundo à sua volta? Perdeu interesse em fazer coisas ou lhe falta motivação para dar início a atividades novas? Tem sido mais difícil engajá-lo em conversas ou afazeres cotidianos? Anda apático ou indiferente?

NÃO (passe à próxima pergunta de rastreamento)

SIM (passe às subquestões)

1. O paciente parece menos espontâneo e ativo do que o normal?
2. O paciente tem puxado menos conversa do que antes?
3. O paciente está menos carinhoso ou emotivo do que o normal?
4. O paciente tem contribuído menos para as atividades domésticas rotineiras?
5. O paciente parece menos interessado na vida e nos planos dos outros?
6. O paciente perdeu o interesse pelos amigos e parentes?
7. O paciente está menos entusiasmado em relação aos seus interesses habituais?
8. O paciente exhibe algum outro sinal de que não liga em fazer coisas novas?

Se a pergunta de rastreamento for confirmada, determine a frequência e a intensidade da apatia/indiferença.

Frequência

- 1 Ocasional: menos de uma vez por semana
- 2 Comum: cerca de uma vez por semana
- 3 Frequente: várias vezes por semana, mas menos que todos os dias
- 4 Muito frequente: uma vez por dia ou mais

Intensidade

- 1 Leve: apatia com pouca interferência na rotina; apenas ligeiramente diferente do seu jeito de ser habitual; o paciente corresponde a incentivos de engajamento em atividades novas
- 2 Moderada: apatia muito evidente; pode ser vencida por persuasão e incentivo do acompanhante; responde espontaneamente apenas a acontecimentos intensos, como visitas de parentes chegados ou membros da família
- 3 Acentuada: apatia muito evidente; deixa de responder a qualquer tipo de encorajamento ou a eventos externos

Desgaste

Qual o grau de desgaste emocional que lhe causa este comportamento?

- 0 Nenhum
- 1 Mínimo
- 2 Pequeno
- 3 Moderado
- 4 Acentuado
- 5 Muito acentuado ou extremo

H) DESINIBIÇÃO

O paciente parece agir impulsivamente, sem pensar? Tem feito ou dito coisas que não são feitas ou ditas em público? Tem feito coisas constrangedoras para você ou para os outros?

NÃO (passe à próxima pergunta de rastreamento)

SIM (passe às subquestões)

1. O paciente age impulsivamente, sem considerar as consequências?
2. O paciente conversa com estranhos como se os conhecesse?
3. O paciente diz coisas duras para os outros ou que pode magoá-las?
4. O paciente diz coisas grosseiras ou faz comentários sexuais que normalmente não faria?
5. O paciente fala abertamente sobre assuntos muito pessoais ou particulares que normalmente não traria a público?
6. O paciente toma liberdades, toca ou abraça os outros de um jeito que foge ao seu caráter habitual?
7. O paciente exhibe algum outro sinal de perda de controle sobre seus impulsos?

Se a pergunta de rastreamento for confirmada, determine a frequência e a intensidade da ansiedade.

Frequência

- 1 Ocasional: menos de uma vez por semana
- 2 Comum: cerca de uma vez por semana
- 3 Frequente: várias vezes por semana, mas menos que todos os dias
- 4 Muito frequente: uma vez por dia ou mais

Intensidade

- 1 Leve: desinibição notada, mas costuma responder ao redirecionamento e orientação
- 2 Moderada: desinibição muito evidente e difícil de ser vencida pelo acompanhante
- 3 Acentuada: desinibição geralmente insensível a qualquer tipo de intervenção por parte do acompanhante, constituindo fonte de embaraço ou constrangimento social

Desgaste

Qual o grau de desgaste emocional que lhe causa este comportamento?

- 0 Nenhum
- 1 Mínimo
- 2 Pequeno
- 3 Moderado
- 4 Acentuado
- 5 Muito acentuado ou extremo

I) IRRITAÇÃO/LABILIDADE

O paciente fica irritado e se perturba com facilidade? Seu humor varia muito? Está anormalmente impaciente? Não nos referimos à frustração pela perda de memória ou pela incapacidade de realizar tarefas rotineiras; desejamos saber se o paciente tem andado anormalmente irritado e impaciente ou apresenta oscilações emocionais súbitas, diferentes do seu habitual.

NÃO (passe à próxima pergunta de rastreamento)

SIM (passe às subquestões)

1. O paciente anda de mau humor, se descontrolando à toa por coisas menores?
2. O Paciente muda de humor de repente, de educado em um momento a zangado no outro?
3. O paciente apresenta lampejos imprevisíveis de raiva?
4. O paciente anda intolerante, reclamando de atrasos ou da demora de atividades programadas?
5. O paciente anda mal-humorado e irritado?
6. O paciente discute à toa, dificultando lidar-se com ele?
7. O paciente exhibe outros sinais de irritação?

Se a pergunta de rastreamento for confirmada, determine a frequência e a intensidade da irritação/labilidade.

Frequência

- 1 Ocasional: menos de uma vez por semana
- 2 Comum: cerca de uma vez por semana
- 3 Frequente: várias vezes por semana, mas menos que todos os dias
- 4 Muito frequente: uma vez por dia ou mais

Intensidade

- 1 Leve: irritação ou labilidade notadas, mas costuma responder a redirecionamento e orientação
- 2 Moderada: irritação ou labilidade muito evidentes e difícil de serem controladas pelo acompanhante
- 3 Acentuada: irritação ou labilidade muito evidentes, deixa de responder a qualquer tipo de intervenção do acompanhante, constituindo fonte de desgaste acentuado

Desgaste

Qual o grau de desgaste emocional que lhe causa este comportamento?

- 0 Nenhum
- 1 Mínimo
- 2 Pequeno
- 3 Moderado
- 4 Acentuado
- 5 Muito acentuado ou extremo

J) COMPORTAMENTO MOTOR ABERRANTE

O paciente perambula a esmo, faz coisas repetidas como abrir e fechar gavetas ou armários, remexe as coisas à sua volta repetidamente ou fica dando nós em fios e barbantes?

NÃO (passe à próxima pergunta de rastreamento)

SIM (passe às subquestões)

1. O paciente perambula pela casa sem razão aparente?
2. O paciente vasculha gavetas ou armários?
3. O paciente se veste e despe repetidamente?
4. O paciente desempenha atividades ou "hábitos" repetitivos continuamente?
5. O paciente se engaja em atividades repetitivas, como manipular seus botões, mexer em coisas, dar nós em barbantes, etc.?
6. O paciente se mexe muito, não consegue ficar sentado, bate com os pés ou os dedos o tempo todo?
7. O paciente desempenha alguma outra atividade de maneira repetitiva sobre a qual não conversamos?

Se a pergunta de rastreamento for confirmada, determine a frequência e a intensidade da ansiedade.

Frequência

- 1 Ocasional: menos de uma vez por semana
- 2 Comum: cerca de uma vez por semana
- 3 Frequente: várias vezes por semana, mas menos que todos os dias
- 4 Muito frequente: uma vez por dia ou mais

Intensidade

- 1 Leve: atividade motora anormal notada, com pouca interferência nas atividades cotidianas
- 2 Moderada: atividade motora anormal muito evidente, mas pode ser controlada pelo acompanhante
- 3 Acentuada: atividade motora anormal muito evidente, geralmente insensível às intervenções do acompanhante, constituindo fonte significativa de desgaste

Desgaste

Qual o grau de desgaste emocional que lhe causa este comportamento?

- 0 Nenhum
- 1 Mínimo
- 2 Pequeno
- 3 Moderado
- 4 Acentuado
- 5 Muito acentuado ou extremo

L) SONO

O paciente tem tido dificuldade em dormir (não considere se apenas levanta uma ou duas vezes à noite para ir ao banheiro e volta logo a dormir)? Fica de pé à noite? Perambula à noite, se veste ou perturba seu sono?

NÃO (passe à próxima pergunta de rastreamento)

SIM (passe às subquestões)

1. O paciente tem dificuldade em pegar no sono?
2. O paciente levanta à noite (não considere se apenas levanta uma ou duas vezes à noite para ir ao banheiro e volta logo a dormir)
3. O paciente perambula, anda de um lado a outro ou se envolve em atividades inapropriadas à noite?
4. O paciente o acorda à noite?
5. O paciente acorda, se veste e faz menção de sair, pensando que já amanheceu e está na hora de começar o dia?
6. O paciente acorda cedo demais de manhã (antes da sua hora habitual)?
7. O paciente dorme demais de dia?
8. O paciente apresenta algum outro comportamento noturno que o incomoda e sobre o qual não falamos?

Se a pergunta de rastreamento for confirmada, determine a frequência e a intensidade do distúrbio de comportamento noturno.

Frequência

- 1 Ocasional: menos de uma vez por semana
- 2 Comum: cerca de uma vez por semana
- 3 Frequente: várias vezes por semana, mas menos que todos os dias
- 4 Muito frequente: uma vez por dia ou mais

Intensidade

- 1 Leve: comportamento noturnos presentes, todavia não particularmente perturbadores
- 2 Moderada: comportamentos noturnos perturbam o paciente e o sono do acompanhante; mais de um tipo de comportamento pode estar presente
- 3 Acentuada: comportamentos noturnos de vários tipos podem estar presentes; o paciente se mostra extremamente perturbado à noite e o sono do acompanhante é muito prejudicado

Desgaste

Qual o grau de desgaste emocional que lhe causa este comportamento?

- 0 Nenhum
- 1 Mínimo
- 2 Pequeno
- 3 Moderado
- 4 Acentuado
- 5 Muito acentuado ou extremo

M) APETITE E DISTÚRBIOS ALIMENTARES

O paciente apresentou algum distúrbio do apetite, peso ou mudança alimentar (considere NA se estiver incapacitado e precisar ser alimentado)? Houve alguma diferença em suas preferências alimentares?

NÃO (passe à próxima pergunta de rastreamento)

SIM (passe às subquestões)

1. O paciente tem tido menos apetite?
2. O paciente tem tido mais apetite?
3. O paciente perdeu peso?
4. O paciente ganhou peso?
5. O paciente apresentou alguma mudança no comportamento alimentar, como colocar muita comida na boca de uma só vez?
6. O paciente apresentou alguma mudança no tipo de comida que gosta, como doces em excesso ou outros tipos específicos de alimento?
7. O paciente desenvolveu comportamentos alimentares novos, como comer exatamente os mesmos tipos de coisas todos os dias ou ingerir os alimentos exatamente na mesma ordem?
8. O paciente apresentou alguma outra alteração de apetite ou alimentar sobre a qual não conversamos?

Se a pergunta de rastreamento for confirmada, determine a frequência e a intensidade da ansiedade.

- Frequência
1	Ocasional_menos de uma vez por semana
2	Comum_cerca de uma vez por semana
3	Frequente_várias vezes por semana, mas menos que todos os dias
4	Muito frequente_uma vez por dia ou mais

Intensidade

- 1 Leve: alterações de apetite ou alimentares que não ocasionam incômodo ou aumento de peso
- 2 Moderada: alterações de apetite ou alimentares que ocasionam pequenas variações de peso
- 3 Acentuada: alterações de apetite ou alimentares evidentes, ocasionando variações de peso, embaraço ou outros problemas para o paciente

Desgaste

Qual o grau de desgaste emocional que lhe causa este comportamento?

- 0 Nenhum
- 1 Mínimo
- 2 Pequeno
- 3 Moderado
- 4 Acentuado
- 5 Muito acentuado ou extremo

9. BIBLIOGRAFIA DE REFERÊNCIA

1. Aalten P, de Vugt ME, Lousberg R, Korten E, Jaspers N, Senden B, Jolles J, Verhey FR. Behavioral problems in dementia: a factor analysis of the neuropsychiatric inventory. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 15:99-105.
2. Aalten P, de Vugt ME, Jaspers N, Jolles J, Verhey FR. The course of neuropsychiatric symptoms in dementia. Part II: relationships among behavioural sub-syndromes and the influence of clinical variables. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20: 531-536.
3. Aalten P, Verhey FRJ, Boziki M, Bullock R, Byrne EJ, Camus V, Caputo M, Collins D, De Deyn PP, Elina K, Frisoni G, Girtler N, Holmes C, Hurt C, Marriott A, Mecocci P, Nobili F, Ousset PJ, Reynish E, Salmon E, Tsolaki M, Vellas B, Robert FH. Neuropsychiatric syndromes in dementia Results from the European Alzheimer Disease Consortium: part I. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24: 457-463.
4. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol Psychiatry* 1988; 23:271-284.
5. Alloul K, Sauriol L, Kennedy W. Alzheimer's disease: a review of the disease, its epidemiology and economic impact. *Arch Gerontol Geriatr* 1998; 27:189-221.
6. Altena E, Vrenken H, Van Der Werf YD, van den Heuvel OA, Van Someren EJW. Reduced Orbitofrontal and Parietal Gray Matter in Chronic Insomnia: A Voxel-Based Morphometric Study. *Biol Psychiatry* 2010;67:182-185.

7. American Psychiatric Association Committee on Nomenclature and Statistics. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
8. Andreescu C, Butters MA, Begley A, Rajji T, Wu M, Meltzer CC, Reynolds III CF, Aizenstein H. Gray Matter Changes in Late Life Depression - a Structural MRI Analysis. *Neuropsychopharmacology* (2008) 33, 2566–2572.
9. Apostolova LG, Akopyan GG, Partiali N, Steiner CA, Dutton RA, Hayashi KM, Dinov ID, Toga AW, Cummings JL, Thompson PM. Structural Correlates of Apathy in Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24: 91–97. DOI: 10.1159/000103914
10. Asami T, Bouix S, Whitford TJ, Shenton ME, Salisbury DF, McCarley RW. Longitudinal loss of gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia: DARTEL automated analysis and ROI validation. *NeuroImage* 59 (2012) 986–996.
11. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based Morphometry – The Methods. *Neuroimage* 2000; 11:805-821.
12. Ashburner J, Friston KJ. Segmentation. *In: Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*. Friston KJ, Ashburner JT, Kiebel SJ, Nichols TE, Penny WD. Elsevier, London, 2007.
13. Ashburner JT, Friston KJ. Morphometry. *In: Human Brain Function*. Friston KJ, Ashburner JT, Penny WD. 2o. Edition, 2003.
14. Ashburner JT. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage* 2007; 38; 95–113.

15. Ballmaier M, Sowell ER, Thompson PM, Kumar A, Narr KL, Lavretsky H, Welcome SE, DeLuca H, Toga AW. Mapping Brain Size and Cortical Gray Matter Changes in Elderly Depression. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 382–389.
16. Ballmaier M, Narr KL, Toga AW, Elderkin-Thompson V, Thompson PM, Hamilton L, Haroon E, Pham D, Heinz A, Kumar A. Hippocampal Morphology and Distinguishing Late-Onset From Early-Onset Elderly Depression. *Am J Psychiatry*. 2008; 165(2): 229–237. doi:10.1176/appi.ajp.2007.07030506
17. Barad M, Gean PW, Lutz B. The Role of the Amygdala in the Extinction of Conditioned Fear. *Biol Psychiatry* 2006;60:322–328.
18. Barber R, McKeith IG, Ballard C, Gholkar A, O'Brien JT. A comparison of medial and lateral temporal lobe atrophy in dementia with Levy bodies and Alzheimer's disease: MRI volumetric study. *Dementia Geriatric Disorder* 2001; 12(3):198-205.
19. Bergouignan L, Chupin M, Czechowska Y, Kinkingnéhun S, Lemogne C, Le Bastard G, Lepage M, Garnerio L, Colliot O, Fossati P. Can voxel based morphometry, manual segmentation and automated segmentation equally detect hippocampal volume differences in acute depression? *NeuroImage* 2009; 45: 29–37.
20. Berlow YA, Wells WM, Ellison JM, Sung YH, Renshaw PF, Harper DG. Neuropsychiatric correlates of white matter hyperintensities in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25:780-788.
21. Blackwood NJ, Howard RJ, Bentall RP, Murray RM. Cognitive neuropsychiatric models of persecutory delusions. *American Journal of Psychiatry* 2001; 158: 527–539.

22. Bottino CM, Castro CC, Gomes RL, Buchpiguel CA, Marchetti RL, Neto MR.. Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging. *Int Psychogeriatr*. 2002 Mar;14(1):59-72.
23. Bottino CMC, Almeida OP, Tamai S, Forlenza OV, Scalco MZ, Carvalho IAM. Entrevista estruturada para diagnóstico de transtornos mentais em idosos- CAMDEX_The Cambridge examination for mental disorders of the elderly. Versão brasileira (traduzida e adaptada com autorização dos editores, Cambridge University Press), São Paulo, 1999.
24. Bottino CM, Azevedo Jr D, Tatsch M, Hototian SR, Moscoso MA, Folquitto J, Scalco AZ, Bazzarella MC, Lopes MA, Litvoc J. Estimate of Dementia Prevalence in a Community Sample from São Paulo, Brazil. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;26:291–299
25. Bottino CMC, Stoppe Jr A, Scalco AZ, Ferreira RCR, Hototian R, Scalco MZ. Validade e confiabilidade da versão brasileira do CAMDEX. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2001;59(3):20.
26. Brett M, Johnsrude IS, Owen AM. The problem of functional localization in the human brain. *Nat Rev Neurosci* 2002;3: 243–249.
27. Broderick M e Guilleminault C. Neurological Aspects of Obstructive Sleep Apnea. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008; 1142: 44–57.
28. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2003; 61(3B):777-781.

29. Bruen PB, McGeown WJ, Sanks MF, Venneri, A. Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's Disease. *Brain* 2008; 131:2455-2463. doi:10.1093/brain/awn151.
30. Burns A, Jacoby R, Levy R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. I: Disorders of thought content. *British Journal of Psychiatry* 1990; 157: 72-76
31. Busatto GF, Garrido GEJ, Almeida OP, Castro CC, Camargo CHP, Cid CG, Buchpiguel CA, Furuie S, Bottino CMC. A voxel-based morphometry study of temporal lobe gray matter reductions in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 24 (2003) 221–231.
32. Camozzato AL, Kochhann R, Simeoni C, Konrath CA, Pedro Franz A, Carvalho A, Chaves ML. Reability of the Brazilian Portuguese version of the neuropsychiatric inventory (NPI) for patients with Alzheimer's disease and their caregivers. *Int Psychogeriatr* 2008;20(2):383-393.
33. Canevelli M, Adali N, Voisin T, Soto ME, Bruno G, Cesari M, Vellas B. Behavioral and psychological subsyndromes in Alzheimer's disease using the Neuropsychiatric Inventory. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012. (Early View - Online Version of Record published before inclusion in an issue) 10.1002/gps.3904
34. Canu E, McLaren DG, Fitzgerald ME, Bendlin BB, Zoccatelli G, Alessandrini F, Pizzini FB, Ricciardi GK, Beltramello A, Johnson SC, Frisoni GB. Microstructural diffusion changes are independent of macrostructural volume loss in moderate to severe Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2010;19(3):963-76.
35. Caramelli P, Teixeira AL, Buchpiguel CA, Lee HW, Livramento JA, Fernandez LL, Anghinah R. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil - Supplementary exams. *Dement Neuropsychol* 2011; 5(3):167-177.

36. Casanova MF, Starkstein SE, Jellinger KA. Clinicopathologic correlates of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Acta Neuropathol* 2011; 122:117-135.
37. Chang CC, Yu SC, McQuoid DR, Messer DF, Taylor WD, Singh K, Boyd BD, Krishnan KRR, MacFall JR, Steffens DC, Payne ME. Reduction of dorsolateral prefrontal cortex gray matter in late-life depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2011; 193: 1–6. doi:10.1016/j.pscychresns.2011.01.003
38. Chaves ML, Camozzato AL, Godinho C, Kochhann R, Schuh A, de Almeida VL, Kaye J. Validity of the clinical dementia rating scale for the detection and staging of dementia in Brazilian patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007;21(3):210-217.
39. Chaves MLF, Godinho CC, Porto CS, Mansur L, Carthery-Goulart MT, Yassuda MS, Beato R. Doença de Alzheimer: Avaliação cognitiva, comportamental e funcional. *Dement Neuropsychol* 2011;5(Suppl 1):21-33.
40. Che´telat G, Desgranges B, de la Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC. Mapping gray matter loss with voxel-based morphometry in mild cognitive impairment. *Neuroreport* 2002; 13: 1939-1943.
41. Che´telat G, Landeau B, Eustache F, Me´zenge F, Viader F, de la Sayette V, Desgranges B, Baron JC. Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: A longitudinal MRI study. *NeuroImage* 2005; 27: 934 – 946.
42. Chung JA, Cummings JL. Neurobehavioral and Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer’s Disease. *Neurologic Clinics* 2000; 18(4).

43. Chumbley JR, Friston KJ. False discovery rate revisited: FDR and topological inference using Gaussian random fields. Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College London, UK.
44. Cohen-Mansfield J, Marx M, Rosenthal A. A description of agitation in a nursing home. *J Gerontol.* 1989; 44:M77-M84.
45. Colloby SJ, Firbank MJ, Vasudev A, Parry SW, Thomas AJ, O'Brien JT. Cortical thickness and VBM-DARTEL in late-life depression. *Journal of Affective Disorders* 2011; 133:158–164.
46. Convit A, Leon MJ, Tarshish C, Santi SD, Kluger A, Rusinek H. Hippocampal volume losses in minimally impairment elderly. *Lancet* 1995;345:266.
47. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308-2314.
48. Cummings J. Cognitive and behavioral heterogeneity in Alzheimer's disease: seeking the neurobiological basis. *Neurobiology of Aging* 2000; 21: 845–861.
49. da Silva J, Gonçalves-Pereira M, Xavier M, Mukaetova-Ladinska EB. Affective disorders and risk of developing dementia: systematic review. *British Journal Psych* 2013, 202: 177-186. DOI: 10.1192/bjp.bp.111.101931
50. Deutsch LH, Bylsma FW, Rovner BW, Steele C, Folstein MF Psychosis and physical aggression in probable Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1159–1163.
51. Dong YL, Il HC, Jin HJ, Ki WK, Jong CY, Dong SL, et al. Frontal Dysfunction Underlies Depressive Syndrome in Alzheimer Disease: A FDG-PET Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14 (7): 625-628.

52. D'Onofrio G, Panza F, Seripa D, Sancarolo D, Paris F, Cascavilla L, Urbano M, Gravina C, Fontana A, Solfrizzi V, Pellegrini F, Pilotto A. The APOE polymorphism in Alzheimer's disease patients with neuropsychiatric symptoms and syndromes. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 1062-1070.
53. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct* 2008; 213:93–118. DOI 10.1007/s00429-008-0189-x
54. Ebly EM, Hogan DB, Parhad IM. Cognitive impairment in the nondemented elderly. Results from the Canadian Study of Health and Aging. *Arch Neurol* 1995; 52(6):612-619.
55. Egger K, Schocke M, Weiss E, Auffinger S, Esterhammer R, Goebel G, Walch T, Mechtcheriakov S, Marksteiner J. Pattern of brain atrophy in elderly patients with depression revealed by voxel-based morphometry. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 164 (2008) 237–244. doi:10.1016/j.psychresns.2007.12.018
56. Emanuel J, Lopez OL, Houck PR, Becker JT, Weamer EA, DeMichele-Sweet MAA, Kuller L, Sweet RA. Trajectory of Cognitive Decline as a Predictor of Psychosis in Early Alzheimer Disease in the Cardiovascular Health Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; 19(2): 160–168. doi:10.1097/JGP.0b013e3181e446c8.
57. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, and Scazufca M. Alzheimer's Disease International: Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112–2117.
58. Field A. Exploring Data. *In: Discovering Statistics using SPSS for windows.* SAGE, London, 2000.
59. Finkel SL, Burns A, Cohen G. Overview. *Int Psychogeriatrics* 2000;12(1):13-18.

60. Folquitto JC, Bustamante SE, Barros SB, Azevedo D, Lopes MA, Hototian SR, Jacob Filho W, Litvoc J, Bottino CM. The Bayer: activities of daily living scale (B-ADL) in the differentiation between mild to moderate dementia and normal aging. *Rev Bras Psiquiatr* 2007; 29(4):350-353.
61. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. The mini –mental state: a practical method for grading the cognitive state patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-198.
62. Forstl H, Burns A, Jacoby R, Levy R. Neuroanatomical correlates of clinical misidentification and misperception in senile dementia of the Alzheimer type. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 268–71.
63. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KP, Poline JB, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp* 1995; 2: 189-210.
64. Friston KJ, Holmes AP, Poline JB, Price CJ, Frith CD. Detecting Activations in PET and fMRI: Levels of Inference and Power. *Neuroimage* 1996; 40: 223–235.
65. Friston KJ. Testing for Anatomically Specified Regional Effects. *Human Brain Mapping* 1997; 5:133–136.
66. Friston KJ. A short history of SPM. *In: Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images.* Friston KJ, Ashburner JT, Kiebel SJ, Nichols TE, Penny WD. Elsevier, London, 2007.
67. Frota N, Nitrini R, Damasceno BP, Forlenza OV, Dias-Tosta E, da Silva A, et al. Criteria for the diagnosis of Alzheimer’s disease. *Dement Neuropsychol* 2011 September;5(3):146-152

68. Fuld PA, Muramoto O, Blau AD, Westbrook LE, Katzman R. Cross-cultural and multi-ethnic dementia evaluation by mental status and memory testing. *Cortex* 1988;24:520-571.
69. Gauthier S, Cummings J, Ballard, Brodaty H, Grossberg G, Robert P, Lyketsos C. Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics* 2010 May; 22(3): 346-72.
70. Geda YE, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Past progress and anticipation of the future. *Alzheimer's & Dementia* 2013; 1–7. (article in press)
71. Geerlings MI, Bouter LM, Schoevers R, Beekman ATF, Jonker C, Deeg DJK, Tilburg WV, AdèrHJ, Schmand D. Depression and risk of cognitive decline and Alzheimer's disease: Results of two prospective community-based studies in The Netherlands. *British Journal Psych* 2000, 176:568-575.DOI: 10.1192/bjp.176.6.568
72. Genovese CR, Lazar NA, Nichols T. Thresholding of Statistical Maps in Functional Neuroimaging Using the False Discovery Rate. *NeuroImage* 2002; 15:870–878. doi:10.1006/nimg.2001.1037
73. Geroldi C, Akkawi NM, Galluzzi S, Ubezio MC, Binetti G, Zanetti O, Trabucchi M, Frisoni GB. Temporal lobe asymmetry in patients with Alzheimer's disease with delusions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:187–191
74. Geroldi C, Bresciani L, Zanetti O, Frisoni GB. Regional brain atrophy in patients with mild Alzheimer's disease and delusions. *International Psychogeriatrics* 2002;14(4):365-378.

75. Good CD, Scahill RI, Fox NC, Ashburner J, Friston KJ, Chan D. Automatic Differentiation of Anatomical Patterns in the Human Brain: Validation with Studies of Degenerative Dementias. *NeuroImage* 2002;17:29–46.
76. Grimm S, Beck J, Schuepbach D, Hell D, Boesiger P, Bermpohl F, Niehaus L, Boeker H, Northoff G. Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2008 Feb 15;63(4):369-76.
77. Guimarães HC, Levy R, Teixeira AL, Beato RG, Caramelli P. Neurobiology of apathy in Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66(2-B):436-443.
78. Hachinski VC, Iliff LD, Phil M, Zilhka E, Boulay GHD, Mcallister VL, Marshall J, Russel RWR, Symon L. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975; 32:632-637.
79. Harasty JA, Halliday GM, Krill JJ, Code C. Specific temporoparietal gyral atrophy reflects the pattern of language dissolution in Alzheimer's disease. *Brain* 1999; 122(4): 675-86.
80. Hashimoto H, Monserratt L, Nguyen P, Feil D, Harwood D, Mandelkern MA, et al. Anxiety and regional cortical glucose metabolism in patients with Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006; 18(4):521-8.
81. Henley SMD, Ridgway GR, Scahill RI, Kloppel S, Tabrizi SJ, Fox NC, Kassubek J. Pitfalls in the Use of Voxel-Based Morphometry as a Biomarker: Examples from Huntington Disease. *Am J Neuroradiol* 2010; 31:711–19.DOI 10.3174/ajnr.A1939

82. Herrera Jr E, Caramelli P, Silveira ASB, Nitrini R. Epidemiologic Survey of Dementia in a Community-Dwelling Brazilian Population. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2002; Vol. 16, No. 2, pp. 103–108.
83. Hinton EC, et al. Neural contributions to the motivational control of appetite in humans. *European Journal of Neuroscience* 2004; 20: 1411–1418
84. Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, Ohnishi T, Hirao K, Yamashita F, Asada T, Iwabuchi T, Samejima H. Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neuroscience Letters* 2005; 382: 269–274.
85. Hirono N, Mori E, Ishii K, Ikejiri Y, Imamura T, Shimomura T, Hashimoto M, Yamashita H, Sasaki M. Frontal lobe hypometabolism and depression in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1998;50(2):380-383.
86. Hirono N, Mega MS, Dinov ID, Mishkin F, Cummings JL. Left frontotemporal hypoperfusion is associated with aggression in patients with dementia. *Archives of Neurology* 2000; 57: 861–866.
87. Hollingworth P, Hamshere ML, Moskvina V, Dowzell K, Moore PJ, Foy C, Archer N, Lynch A, Lovestone S, Brayne C, Rubinsztein DC, Lawlor B, Gill M, Owen MJ, Williams J. Four Components Describe Behavioral Symptoms in 1,120 Individuals with Late-Onset Alzheimer's Disease. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54 (9): 1348-1354. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2006.00854.x
88. Horinek D, Petrovicky P, Hort J, et al. 2006. Amygdalar volume and psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: an MRI analysis. *Acta Neurol Scand* 113: 40–45.
89. Huang Z, Liang P, Jia X, Zhan S, Li N, Ding Y, Lu J, Wang Y, Li K. Abnormal amygdala connectivity in patients with primary insomnia: Evidence from resting

- state fMRI. *European Journal of Radiology* 2012; 81: 1288–1295.doi:10.1016/j.ejrad.2011.03.029
90. Hughes CP, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychiatry* 1982;140:566-572; update by Morris J. The CDR: current version and scoring rules. *Neurology* 1993; 43: 2412-2413.
 91. Ikeda M, Brown J, Holland A J, Fukuhara R, Hodges J R.Changes in appetite, food preference, and eating habits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:371–376.
 92. Ismail Z, Herrmann N, Rothenburg LS, Cotter A, Leibovitch FS, Rafi-Tari S, Black SE, Lanctôt KL. A functional neuroimaging study of appetite loss in Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 271 (2008) 97–103.
 93. Ismail Z, Nguyen M-Q, Fischer CE, Schweizer TA, Mulsant BH. Neuroimaging of delusions in Alzheimer's disease. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2012; 202: 89–95.
 94. Ismail Z, Nguyen M-Q, Fischer CE, Schweizer TA, Mulsant BH, Mamo D. Neurobiology of Delusions in Alzheimer's Disease. *Curr Psychiatry Rep*2011; 13:211–218.
 95. Jardri R, Pouchet A, Pins D, Thomas P. Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a coordinate-based meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 2011; 168 (1):73–81.
 96. Jorm AF, Jacomb PA. The informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med* 1989; 19:1015-1022.

97. Karas GB, Burton EJ, Rombouts SA, van Schijndel RA, O'Brien JT, Scheltens P, et al. A comprehensive study of gray matter loss in patients with Alzheimer's disease using optimized voxel based morphometry. *Neuroimage* 2003;18:895–907.
98. Karas GB, Scheltens P, Rombouts SARB, Visser PJ, van Schijndel RA, Fox NC. Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *NeuroImage* 2004; (23): 708– 716.
99. Kataoka K, Hashimoto H, Kawabe J, Higashiyama S, Akiyama H, Shimada A et al. Frontal hypoperfusion in depressed patients with dementia of Alzheimer type demonstrated on 3DSRT. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2010; 64: 293–298.
100. Koenigs M e Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Brain Res.* 2009 August 12; 201(2): 239–243.
101. Kompus K, Westerhausen R, Hugdahl K. The “paradoxical” engagement of the primary auditory cortex in patients with auditory verbal hallucinations: a metaanalysis of functional neuroimaging studies. *Neuropsychologia* 2011; 49 (12): 3361–3369.
102. Koss E, Weiner M, Ernesto C, et al. Assessing patterns of agitation in Alzheimer's disease patients with the Cohen-Mansfield Agitation Inventory. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11 Suppl 2:S45-S50.
103. Kühn S, Schubert F, Gallinat J. Structural correlates of trait anxiety: Reduced thickness in medial orbitofrontal cortex accompanied by volume increase in nucleus accumbens. *Journal of Affective Disorders* 2011; 134: 315–319.

104. Lane SD, Kjome KL, Moeller FG. Neuropsychiatry of Aggression. *Neurol Clin* 2011; 29(1): 49–vii.
105. Lee E, Meguro K, Hashimoto R, Meguro M, Ishii H, Yamaguchi S, et al. Confabulations in episodic memory are associated with delusions in Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2007; 20: 34–40.
106. Lehfeld H, Reisberg B, Finkel S, Kanowski S, Wied V, Pittas J, Tsolaki M, Robert PH, Hulla F, Heininger K, and Erzgekeit H. Informant-rated activities-of-daily-living (ADL): results of a study of 141 items in the USA, Germany, Russia and Greece from the International ADL scale development project. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11(suppl 4):39-44.
107. Lesser JM, Hughes SV. Psychosis, agitation and desinhibition in Alzheimer's disease: definitions and treatment options. *Geriatrics* 2006; 61(12).
108. Levy R e Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex--basal ganglia circuits. *Cerebral Cortex* 2006;16:916—928.
109. Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Masterman D, Miller B, Craig AH, Paulsen JS, and Litvan I. Apathy is not depression. *Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10:314-319.
110. Levy-Cooperman N, Burhan AM, Rafi-Tari S, Kusano M, Ramirez J, Caldwell C, et al. Frontal lobe hypoperfusion and depressive symptoms in Alzheimer disease. *Rev Psychiatr Neurosci* 2008; 33 (3): 218-226.
111. Li C-T, Lin C-P, Chou K-H, Chen I-Y, Hsieh J-C, Wu C-L, et al. Structural and cognitive deficits in remitting and non-remitting recurrent depression: a Voxel-based morphometry study. *NeuroImage* 2010; 50: 347–356.

112. Lim Hk, Jung WS, et al. Regional Cortical Thickness and Subcortical Volume Changes Are Associated with Cognitive Impairments in the Drug-Naïve Patients with Late-Onset Depression. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 838–849.
113. Lopez OL, Zivkovic S, Smith G, et al. Psychiatric symptoms associated with cortical-subcortical dysfunction in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 56–60.
114. Lorenzetti V, Allen NB, Fornito A, Yücel M. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: A selective review of recent MRI studies. *Journal of Affective Disorders* 2009; 117: 1–17.
115. Lyketsos CG, Kozauer N, Rabins PV. Psychiatric manifestations of neurologic disease: where are we headed? *Dialogues Clin Neurosci.* 2007; 9:111-124.
116. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JCS. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the cache county study on memory in aging. *Am J Psychiatry* 2000; 157(5):708-714.
117. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment – Results from the cardiovascular health study. *JAMA* 2002; 288(12): 1475-1483.
118. Lyketsos CG, Sheppard JME, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, et al. Neuropsychiatric disturbances in Alzheimer's disease clusters into three groups: the cache county study. *Int J Geriatr Psych* 2001; 16: 1043-1053.
119. Maldjian JA, Laurienti PJ, Burdette JH. Precentral gyrus discrepancy in electronic versions of the Talairach atlas. *Neuroimage.* 2004 Jan; 21 (1):450-5.

120. Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage*. 2003 Jul; 19 (3):1233-9.
121. Marin RS: Differential diagnosis and classification of apathy. *Am J Psychiatry* 1990; 147:22-30.
122. Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, Yamashita F, Imabayashi E, Sato N, Asada T. Automatic Voxel-Based Morphometry of Structural MRI by SPM8 plus Diffeomorphic Anatomic Registration Through Exponentiated Lie Algebra Improves the Diagnosis of Probable Alzheimer Disease. *Am J Neuroradiol* 2012; 10.3174/ajnr.A2935.
123. Matsuoka T, Narumoto J, Shibata K, et al. Insular hypoperfusion correlates with the severity of delusions in individuals with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;29(4):287–293.
124. McIlroy S. e Craig D. Neurobiology and Genetics of Behavioural Syndromes of Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research* 2004; 1: 135-142
125. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34:939-944.
126. McKhann GM, Knopmanc DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr CR, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rosso MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2011; 7: 263–269.

127. McLaren, DG, Kostmatka, KJ, Kastman, EK, Bendlin, BB, and Johnson, SC. Rhesus Macaque Brain Morphometry: A Methodological Comparison of Voxel-Wise Approaches. *Methods* 2010; 50(3): 157–165.
128. Mechelli A, Price CJ, Friston KJ, Ashburner J. Voxel-based morphometry of the Human Brain: methods and applications. *Current Medical Imaging Reviews* 2005; 1: 105-113.
129. Mechelli A, Riecher-Rossler A, Meisenzahl EM, Tognin S, Wood SJ, Borgwardt SJ, et al. Neuroanatomical abnormalities that predate the onset of psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68 (5): 489-495.
130. Mega MS, Lee L, Dinov ID, Mishkin F, Toga AW, Cummings JL. Cerebral correlates of psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:167–171.
131. Mesulan M-Marsel. Principles of behavioral neurology. In: Behavioral neuroanatomy: large-scale networks, association cortex, frontal syndromes, the limbic system, and hemispheric specializations. New York, Oxford University Press, 2000, p01-120.
132. Mirakhur A, Craig D, Hart DJ, McIlroy SP, Passmore AP. Behavioral and psychological syndromes in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2004; 19:1035-1039.
133. Modrego PJ, Ferrández J. Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment Increases the Risk of Developing Dementia of Alzheimer Type. *Arch Neurol* 2004;61:1290-1293.
134. Moorhead TWJ, Job DE, Spencer MD, Whalley HC, Johnstone EC, Lawrie SM. Empirical comparison of maximal voxel and non-isotropic adjusted cluster

- extent results in a voxel-based morphometry study of comorbid learning disability with schizophrenia. *NeuroImage* 2005; 28: 544 – 552.
135. Moroney JT, Bagiella E, Hachinski VC, Molsa PK, Gustafson L, Brun A, et al. Misclassification of Dementia Subtype Using the Hachinski Ischemic Score: Results of a Meta-Analysis of Patients with Pathologically Verified Dementias. *Ann N Y Acad Sci.* 1997 Sep 26; 826: 490-492.
136. Morra JH, Tu Z, Apostolova LG, Green AE, Avedissian C, Madsen, et al. Automated 3D Mapping of Hippocampal Atrophy and Its Clinical Correlates in 400 Subjects with Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, and Elderly Controls. *Human Brain Mapping* 2009; 30:2766–2788.
137. Naismith SL, Norrie LM, Mowszowski L, Hickie IB. The neurobiology of depression in later-life: Clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathophysiological features. *Progress in Neurobiology* 98 (2012) 99-143
138. Nagata T, et al. Relationship of frontal lobe dysfunction and aberrant motor behaviors in patients with Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics* 2010; 22(3): 463–469
139. Nakaaki S, Sato J, Torii K, Oka M, Negi A, Nakamae T, et al. Neuroanatomical abnormalities before on set of delusions in patients with Alzheimer's disease: a voxel-based morphometry study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2013; 9: 1–8.
140. Nakatsuka M, Meguro K, Tsuboi H, Nakamura K, Akanuma K, Yamaguchi S. Content of delusional thoughts in Alzheimer's disease and assessment of content-specific brain dysfunctions with BEHAVE-AD-FW and SPECT. *International Psychogeriatrics* 2013; 25(06): 939-948.

141. Nomura K, Kazui H, Wada T, Sugiyama H, Yamamoto D, Yoshiyama T, Shimosegawa E. Classification of delusions in Alzheimer's disease and their neural correlates. *Psychogeriatrics* 2012; 12: 200–210.
142. Nichols T, Hayasaka S. Controlling the Familywise Error Rate in Functional Neuroimaging: A Comparative Review. *Statistical Methods in Medical Research* 2003; 12: 419-446.
143. Nitrini R, Caramelli P, Bottino CMC, Damasceno BP, Brucki SMD, Anghinah R. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: avaliação cognitiva e funcional. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63(3-A): 720-727.
144. Northoff G, Heinzel A, de Greck M, Bermpohl F. Self-referential processing in our brain—A meta-analysis of imaging studies on the self. *NeuroImage* 2006;31: 440 – 457.
145. Pinto T, Lanctôt L, Herrmann N. Revisiting the cholinergic hypothesis of behavioral and psychological symptoms in dementia Alzheimer's type. *Ageing Research Reviews* 2011; 10; 404– 412
146. Porter V, Buxton W, et al. Frequency and Characteristics of Anxiety among patients with Alzheimer's disease and disorders related. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003;15(2): 180-186.
147. Ohnishi T, Matsuda H, Tabira T, Asada T, Uno M. Changes in Brain Morphology in Alzheimer Disease and Normal Aging: Is Alzheimer Disease an Exaggerated Aging Process? *Am J Neuroradiol* 2001; 22:1680–1685.
148. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and Risk for Alzheimer Disease. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 530-538.

149. Palaniyappan L, Mallikarjun P, Joseph V, Liddle PF. Appreciating symptoms and deficits in schizophrenia: Right posterior insula and poor insight. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2011; 35; 523–527
150. Palaniyappan L, Liddle PF. Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 2012a;37:17-27.
151. Palaniyappan L, Balain V, Liddle PF. The neuroanatomy of psychotic diathesis: A meta-analytic review. *Journal of Psychiatric Research* 2012b; 46: 1249-1256.
152. Palaniyappan L, Balain V, Radua J, Liddle PF. Structural correlates of auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research* 2012c; 137(1-3):169-173.
153. Pereira JMS, Xiong L, Acosta-Cabronero J, Pengas G, Williams GB, Nestor PJ. Registration accuracy for VBM studies varies according to region and degenerative disease grouping. *NeuroImage* 2010; 49: 2205–2215.
154. Peters KR, Rockwood K, Black SE, Bouchard R, Gauthier S, Hogan D, Kertesz A, Loy-English I, Beattie BL, Sadovnick AD, Feldman HH. Characterizing neuropsychiatric symptoms in subjects referred to dementia clinics. *Neurology* 2006; 66(2):523-528.
155. Petersen RC, Jack CR Jr, Xu YC, et al. Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Neurology* 2000; 54: 581–587.
156. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch. Neurol.* 2001;58: 1985–1992.
157. Price JL and Drevets WC. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends in Cognitive Sciences* 2012; 16 (1): 61-71.

158. Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E. behavioral symptoms in Alzheimer's disease: Phenomenology and treatment. *Jour Clin Psychiatry* 1987; 48(5):9-15.
159. Reeves SJ, Goulda RL, Powell JF, Howard RJ. Origins of delusions in Alzheimer's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2012; 36: 2274–2287
160. Ridgway GR, Barnes J, Pepple T, Fox N. Estimation of total intracranial volume - a comparison of methods. Presented at: AAlCAD Alzheimer's Imaging Consortium, 2011, Paris, France.
161. Ridgway GR, Henley SMD, Rohrer JD, Scahill RI, Warren JD, Fox NC. Ten simple rules for reporting voxel-based morphometry studies. *NeuroImage* 2008; 40: 1429–1435.
162. Ridgway GR, Omar R, Ourselin S, Hill DLG, Warren JD, Fox NC. Issues with threshold masking in Voxel-based morphometry of atrophied brains. *NeuroImage* 2009; 44 (1): 99-111.
163. Robert PH, Verhey FRJ, Byrne EJ, Hurt C, De Deyn PP, Nobili F, et al. Grouping for behavioral and psychological symptoms in dementia: clinical and biological aspects. Consensus paper of the European Alzheimer disease consortium. *European Psychiatry* 2005; 20: 490–496.
164. Rosen HJ, Allison SC, Schauer GF, Gorno-Tempini ML, Weiner MW, Miller BL. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain* 2005; 128: 2612–2625.
165. Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, Verma S, Goddard R. CAMDEX a standardized instrument for the early detection of dementia. *Br J Psychiatr* 1986; 149:689-709.

166. Roth M, Huppert F, Mountjou CQ, Tym E. CAMDEX-R: The Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly. Cambridge: Cambridge University Press; 1998.
167. Schroeter ML, Vogt B, Frisch S, Becker G, Seese A, Barthel H, et al. Dissociating behavioral disorders in early dementia—An FDG-PET study. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2011;194: 235–244.
168. Serra L, Perri R, Cercignani M, Spanò B, Fadda L et al. Are the Behavioral Symptoms of Alzheimer's Disease Directly Associated with Neurodegeneration? *Journal of Alzheimer's Disease* 2010; 21: 627-639.
169. Shackman AJ, Salomons TV, Slagter HA, Fox AS, Winter JJ, Davidson RJ. The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. *Nature Reviews Neuroscience* 2011; 12: 154-167.
170. Shanks MF, Venneri A. The emergence of delusional companions in Alzheimer's disease: an unusual misidentification syndrome. *Cognit Neuropsychiatry* 2002; 7: 317–28.
171. Shinno H, Inagaki T, Miyaoka T, Okazaki S, Kawamukai T, Utani E, Inami Y, Horiguchi J. A decrease in N-acetylaspartate and an increase in the anterior cingulate gyrus are associated with behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease. *J Neuro Sci* 2007;206(1-2):132-138.
172. Shinosaki K, Nishikawa T, Takeda M. Neurobiological basis of behavioral and psychological symptoms in dementia of the Alzheimer type. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2000; 54:111-620.
173. Sink Kaycee M, Holden Karen F, Yaffe Kristine. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia – A review of the evidence. *JAMA* 2005; 293(5):596-608.

174. Skaf CR, Yamada A, Garrido GEJ, et al. Psychotic symptoms in major depressive disorder are associated with reduced regional cerebral blood flow in the subgenual anterior cingulate cortex: a voxel-based single photon emission computed tomography (SPECT) study. *J Affect Disord* 2002;68:295-305.
175. Smith KL e Greenwood CE. Weight Loss and Nutritional Considerations in Alzheimer Disease. *Journal of Nutrition For the Elderly* 2008; 27(3-4): 381-403.
176. Spalletta G, Baldinetti F, Buccione I, Fadda L, Perri R, Scalmana S, et al. Cognition and behaviour are independent and heterogeneous dimensions in Alzheimer's disease. *J Neurol* 2004; 251 : 688–695.
177. Spalletta G, Caltagirone C, Girardi P, Gianni W, Casini AR, Palmer K. The role of persistent and incident major depression on rate of cognitive deterioration in newly diagnosed Alzheimer's disease patients. *Psychiatry Res.* 2012 Mar 8. [Epub ahead of print]
178. Sprengelmeyer R, Steele D, Mwangi D, Kumar P. The insular cortex and the neuroanatomy of major depression. *Journal of Affective Disorders* 2011; 133: 120–127.
179. SPM8 manual. Ashburner J, Barnes G, Chen CC, Daunizeau J, Flandin G, Friston K et al. Functional Imaging Laboratory, Institute of Neurology, 2008.
180. SPM8 Release Notes.
<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/SPM8ReleaseNotes.pdf>
181. Staff RT, Shanks MF, Macintosh L, Pestell SJ, Gemmell HG, and Venneri A. Delusion in Alzheimer 's disease: SPET evidence of right hemispheric dysfunction. *Cortex* 1999; 35: 549–60.

182. Starkstein SE, Jorge R, Petracca G, Robinson R. The Construct of Generalized Anxiety Disorder in Alzheimer Disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2007; 15 (1) : 42-49
183. Starkstein SE, Mizrahi R, Capizzano AA, Acion L, Brockman S, Power BD. Neuroimaging Correlates of apathy and depression in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009; 21(3): 259-265.
184. Steffens DC, Byrum CE, McQuoid DR, Greenberg DL, Payne ME, Blitchington TF, et al. Hippocampal Volume in Geriatric Depression. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 301–309.
185. Suga M, Yamasue H, Abe O, Yamasaki S, Yamada H, Inoue H, et al. Reduced gray matter volume of Brodmann's Area 45 is associated with severe psychotic symptoms in patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 260: 465–473.
186. Sultzer DL, Brown CV, Mandelkern MA, Mahler ME, Mendez MF, Chen ST, et al. Delusional thoughts and regional frontal/temporal cortex metabolism in Alzheimer's disease. *The Am J Psychiatry* 2003; 160: 341–9.
187. Sultzer DL, Melrose R, Leskin L, Narvaez T, Ando T, Walston A, et al. FDG-PET cortical metabolic activity associated with distinct agitation behaviors in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2011; 7 (4): S79-S80.
188. Sunderland T, Alterman IS, Yount D, et al. A new scale for the assessment of depressed mood in demented patients. *Am J Psychiatry* 1988; 145:955-959.
189. Sweet RA, Bennett DA, Graff-Radford NR, Mayeux R and NIA Late-Onset AD Family Study Group. Assessment and familial aggregation of psychosis in AD from NIA Late-Onset AD Family Study Group. *Brain* 2010; 133: 1155-1162.

190. Sweet RA, Nimgaonkar VL, Devlin B, Jeste DV. Psychotic symptoms in Alzheimer disease: evidence for a distinct phenotype. *Molecular Psychiatry* 2003; 8: 383–392.
191. Sweet RA, Pollock BG, Sukonick DL, Mulsant BH, Rosen J, Klunk WE et al. The 5-HTTPR polymorphism confers liability to a combined phenotype of psychotic and aggressive behavior in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2001; 13: 401–409.
192. Takahashi R, Ishii K, Miyamoto N, Yoshikawa T, Shimada K, Ohkawa S, Kakigi T, Yokoyama K. Measurement of Gray and White Matter Atrophy in Dementia with Lewy Bodies Using Diffeomorphic Anatomic Registration through Exponentiated Lie Algebra: A Comparison with Conventional Voxel-Based Morphometry. *Am J Neuroradiol* 2010; 31:1873–78.
193. Takao H, Abe O, Ohtomo K. Computational analysis of cerebral cortex. *Neuroradiology* 2010; 52:691-698.
194. Tariot PN, Mack JL, Patterson MB, et al. The Behavior Rating Scale for Dementia of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. The Behavioral Pathology Committee of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1349-1357.
195. Tatsch MF, Bottino CMC, Azevedo D, Hototian SR, Moscoso MA, Folquitto JC, Scalco AZ, Louzã MR. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease and cognitively impaired, nondemented elderly from a community-based sample in Brazil: prevalence and relationship with dementia severity. *Am J Geriatric Psychiatry* 2006; 14(5):438-445.
196. Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res.* 2002; 53(2):647-54.

197. Tekin S, Mega MS, Masterman DM, Chow T, Garakian J, Vinters HV, et al. Orbitofrontal and Anterior Cingulate Cortex Neurofibrillary Tangle Burden Is Associated with Agitation in Alzheimer Disease. *Ann Neurol* 2001; 49: 355–36.
198. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. 2002 Jan; 15 (1): 273-89.
199. Van der Zee EA, Boersma GJ, Hut RA. The neurobiology of circadian rhythms. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15:534–539.
200. Van Tol MJ, van der Wee NJA, van den Heuvel OA, Nielen MMA, Demenescu LR, Aleman A, et al. Regional Brain Volume in Depression and anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67(10): 1002-1011.
201. Weldemichael DA, Grossberg GT. Circadian Rhythm Disturbances in Patients with Alzheimer's disease: a review. *International Journal of Alzheimer's Disease* 2010, Article ID 716453, doi:10.4061/2010/716453.
202. Whitehead D, Tunnard C, Hurt C, Wahlund LO, Mecocci P, Tsolaki M. et al. Frontotemporal atrophy associated with paranoid delusions in women with Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics* 2012; 24 (1): 99–107.
203. Whitwell JL. Voxel-based morphometry: an automated technique for assessing structural changes in the brain. *The Journal of Neuroscience* 2009; 29(31):966-9664.
204. Wolf-Klein GP e Silverstone FA. Weight loss in Alzheimer's disease: an international review of the literature. *International Psychogeriatrics* 1994; 6 (2): 135-142.

205. Wong C, Gallate J. The function of the anterior temporal lobe: A review of the empirical evidence. *Brain Research* 2012; 1449: 94-116.
206. Zakzanis KK, Graham SJ, Campbell Z. A meta-analysis of structural and functional brain imaging in dementia of the Alzheimer's type: a neuroimaging profile. *Neuropsychol Rev* 2003; 13:1-18.