

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Programa de Pós-graduação em Neurociências**

Thiago Macedo e Cordeiro

**INVESTIGAÇÃO DE ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS POSSIVELMENTE  
RELACIONADAS À APATIA NA DOENÇA DE PARKINSON.**

Belo Horizonte

2023

Thiago Macedo e Cordeiro

**INVESTIGAÇÃO DE ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS POSSIVELMENTE  
RELACIONADAS À APATIA NA DOENÇA DE PARKINSON.**

**Versão final**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção de título de Mestre em Neurociências.

Orientador: Professor Dr. Antônio Lúcio Teixeira Júnior

Co-orientadora: Professora Dra. Natália Pessoa Rocha

Belo Horizonte

2023

043

Cordeiro, Thiago Macedo e.

Investigação de alterações estruturais possivelmente relacionadas à apatia na doença de Parkinson [manuscrito] / Thiago Macedo e Cordeiro. – 2023.  
80 f.: il. ; 29,5 cm.

Orientador: Professor Dr. Antônio Lúcio Teixeira Júnior. Co-orientadora:  
Professora Dra. Natália Pessoa Rocha.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-graduação em Neurociências.

1. Neurociências. 2. Doença de Parkinson. 3. Apatia. 4. Neuroimagem. 5. Espectroscopia de Ressonância Magnética. I. Teixeira Júnior, Antônio Lúcio. II. Rocha, Natália Pessoa. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

### ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DO ALUNO

**THIAGO MACEDO E CORDEIRO**

Realizou-se, no dia 17 de fevereiro de 2023, às 09:00 horas, Em sala virtual, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 252ª defesa de dissertação, intitulada *Investigação de alterações estruturais possivelmente relacionadas à apatia na Doença de Parkinson*, apresentada por THIAGO MACEDO E CORDEIRO, número de registro 2021661266, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em NEUROCIÊNCIAS, à seguinte Comissão Examinadora: Prof. Antônio Lúcio Teixeira Júnior - Orientador (University of Texas, Medical School at Houston), Profa. Natália Pessoa Rocha – Coorientadora (University of Texas Health Science Center at Houst), Profa. Izabela Guimarães Barbosa (UFMG), Prof. João Vinicius Salgado (UFMG).

A Comissão considerou a dissertação: **Aprovado**

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.  
Belo Horizonte, 17 de fevereiro de 2023.

Carlos Magno Machado Dias - Secretário(a)

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Prof. Antônio Lúcio Teixeira Júnior ( Doutor )

Profa. Natália Pessoa Rocha ( Doutora )

Profa. Izabela Guimarães Barbosa ( Doutora )

Prof. João Vinicius Salgado ( Doutor )



Documento assinado eletronicamente por **Natalia Pessoa Rocha, Usuária Externa**, em 13/03/2023, às 15:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Izabela Guimaraes Barbosa, Professora do Magistério Superior**, em 13/03/2023, às 16:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Lucio Teixeira Junior, Usuário Externo**, em 22/03/2023, às 15:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **João Vinicius Salgado, Membro de comissão**, em 22/03/2023, às 18:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2141761** e o código CRC **DFDA30C7**.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

**FOLHA DE APROVAÇÃO**

**Investigação de alterações estruturais possivelmente relacionadas à apatia na Doença de Parkinson**

**THIAGO MACEDO E CORDEIRO**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em NEUROCIÊNCIAS, como requisito para obtenção do grau de Mestre em NEUROCIÊNCIAS, área de concentração NEUROCIÊNCIAS CLÍNICAS.

Aprovada em 17 de fevereiro de 2023, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Izabela Guimarães Barbosa  
UFMG

Prof. João Vinícius Salgado  
UFMG

Profa. Natália Pessoa Rocha - Coorientadora  
University of Texas Health Science Center at Houston

Prof. Antônio Lúcio Teixeira Júnior - Orientador  
University of Texas, Medical School at Houston

Belo Horizonte, 10 de fevereiro de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Natalia Pessoa Rocha, Usuária Externa**, em 22/02/2023, às 16:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Lucio Teixeira Junior, Usuário Externo**, em 22/02/2023, às 17:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **João Vinícius Salgado, Membro de comissão**, em 10/03/2023, às 15:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Izabela Guimaraes Barbosa, Professora do Magistério Superior**, em 13/03/2023, às 16:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador 2076491 e o código CRC 9057C13C.

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, meu criador, pelo presente da vida e tudo o que encontramos embaixo do sol;

Ao Dr. Prof. Antônio Lúcio Teixeira e à Dra. Profa. Natália Pessoa Rocha por toda a paciência, compreensão, carinho, orientação, ensinamentos e exemplo;

Ao Dr. Prof. Leonardo Cruz de Souza pela paciência, gentileza e apoio;

Aos meus pais, Edvaldo e Andréa, meu irmão, Giovanni, e à Fernanda, amor da minha vida, por todo o amor e apoio incondicionais;

À Dra. Aline Silva de Miranda e à Dra. Profa. Ana Cristina Simões e Silva por terem aberto a mim as portas para o mundo da pesquisa e todo o apoio que recebi durante minha graduação;

A todos os que trabalharam na aquisição de dados para este trabalho;

Aos indivíduos que tornaram este estudo possível por meio de seus corpos e mentes.

"Tudo neste mundo tem o seu tempo;  
cada coisa tem a sua ocasião"

Eclesiastes 3, 1

## RESUMO

**Introdução:** A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais frequente no mundo e é caracterizada por alterações motoras e não motoras, como sintomas autonômicos e neuropsiquiátricos. Dentre os sintomas neuropsiquiátricos, a apatia está presente em até 70% dos pacientes e possui grande impacto sobre o desenvolvimento e tratamento da DP. Estudos de neuroimagem apontam para alterações estruturais e funcionais do sistema nervoso central (SNC) como componentes importantes para as bases orgânicas da DP e da apatia.

**Objetivo:** Investigar alterações de volume e espessura cortical no SNC de pacientes com DP e possíveis associações com apatia.

**Métodos:** Foram realizadas comparações entre medidas de volumetria, espessura cortical e dados clínicos, demográficos e neuropsiquiátricos de 30 indivíduos com DP e 25 controles saudáveis. Os grupos também foram subdivididos de acordo com os escores de apatia. Também foram investigadas possíveis correlações entre apatia e as alterações estruturais. As medidas estruturais do SNC foram obtidas através do processamento de ressonâncias magnéticas pelo programa FreeSurfer para análise de neuroimagens.

**Resultados:** Na comparação de medidas estruturais entre os grupos DP e controle, o grupo DP apresentou uma redução da espessura cortical do pólo temporal direito. Essa redução se manteve estatisticamente significativa após controlar para variáveis de confusão ( $p=0.024$ ). A comparação entre subgrupos, controlando para variáveis de confusão, indicou uma redução de volume da porção central do corpo caloso no subgrupo de DP com mais apatia em relação ao subgrupo de DP com menos apatia ( $p=0.039$ ). As análises de correlação mostraram uma correlação inversa entre a espessura cortical do pólo temporal direito e os escores de apatia nos pacientes com DP ( $r=-0.45$ ;  $p=0.027$ ). Essa correlação se manteve significativa mesmo após controlar variáveis de confusão como idade, função cognitiva e sexo ( $p<0.01$ ).

**Conclusão:** Este foi o primeiro estudo que investigou associações entre alterações estruturais e apatia numa população brasileira com DP. Nossos achados corroboram o envolvimento de alterações estruturais no SNC no desenvolvimento da apatia. Nossos resultados também sugerem a participação de mecanismos fisiopatológicos próprios da DP no desenvolvimento da apatia, que diferem dos mecanismos classicamente descritos.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson, apatia, sintomas neuropsiquiátricos, neuroimagem, pólo temporal direito, ressonância magnética.



## ABSTRACT

**Introduction:** Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease and is characterized by motor and non-motor alterations like autonomic and neuropsychiatric symptoms. Among neuropsychiatric symptoms, apathy is present in up to 70% of patients and has a great impact over the development and treatment of PD. Neuroimaging studies highlight structural and functional alterations of the central nervous system (CNS) as important elements for the organic basis of PD and apathy.

**Objective:** to investigate alterations in volume and cortical thickness of structures within the CNS of patients with PD and possible associations with apathy.

**Methods:** Volumetric, cortical thickness, clinical, demographic and neuropsychiatric data from 30 PD patients were compared to 25 healthy controls. The groups were subdivided according to apathy scores. Possible correlations between apathy and structural alterations were also investigated. Structural measures of the central nervous system were obtained through magnetic resonance image processing with the FreeSurfer software for neuroimaging analysis.

**Results:** when comparing structural measures between the PD group and controls, the PD group showed a reduction in the cortical thickness of the right temporal pole. The reduction remained statistically significant after controlling for confusion variables ( $p = 0.024$ ). While controlling for confusion variables, the subgroup analysis showed a reduction in the central corpus callosum volume in the PD group with more apathy compared to the PD group with less apathy ( $p = 0.039$ ). Correlation analysis showed an inverse correlation between the right temporal pole cortical thickness and apathy scores among patients with PD ( $r = -0.45$ ;  $p = 0.027$ ). The correlation remains significant after controlling for confusion variables like age, cognitive function and sex ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** this was the first study that investigated associations between structural alterations and apathy in a Brazilian population with PD. Our findings corroborate the involvement of structural alterations of the CNS in the development of apathy. Our results also suggest that apathy in the context of PD may be linked to PD pathophysiological mechanisms that diverge from the classically associated mechanisms of apathy.

**Keywords:** Parkinson's disease, apathy, neuropsychiatric symptoms, neuroimaging, right temporal pole, magnetic resonance imaging.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIACOES

DP = Doença de Parkinson

DA = Doença de Alzheimer

DH = Doença de Huntington

ESQZ = Esquizofrenia

SNC = Sistema nervoso central

RM = Ressonância magnética

RM-DTI = Ressonância magnética por tensor de difusão

RMf = Ressonância magnética funcional

PET-TC = Tomografia por emissão de psitrns

UFMG = Universidade Federal de Minas Gerais

HC = Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

COEP = Conselho de tica em Pesquisa DA UFMG

EA = Escala de apatia

UPDRS = *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

EADM = Escala de avaliao de demência de Mattis

MEEM = Mini Exame do Estado Mental

TT = Teste de Trilha

INP = Inventário neuropsiquiátrico

IDB = Inventário de depressão de Beck's

QAFP = Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer

IDE = Ambiente de desenvolvimento integrado

TMFN = Teste de memória com figuras de Nitrini

NA = Não avaliado

ROI(s) = Região(ões) de interesse

CI= Intervalo de confiança

OR= Razão de chances

r=Coefficiente de correlação de Spearman

SNC=Sistema nervoso central

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** DP Vs CTRL: dados clínicos, demográficos e neuropsiquiátricos. Os dados são descritos como mediana e intervalo interquartil.

**Tabelas 2 e 3.** Comparações entre medidas estruturais de ROIs dos grupos DP e CTRL com diferenças estatisticamente significativas. Os dados são descritos como mediana e intervalo interquartil.

**Tabela 4.** Regressão logística com o diagnóstico da DP como variável dependente.

**Tabela 5.** Comparação de dados clínicos e demográficos entre os subgrupos DPalta, DPbaixa e CTRLbaixa. Os dados são descritos como mediana e intervalo interquartil ou percentual.

**Tabelas 6 e 7.** Comparação de dados estruturais volumétricos (Tabela 6) e de espessura cortical (Tabela 7) entre os subgrupos DPalta, DPbaixa e CTRLbaixa. Os dados são descritos como mediana e intervalo interquartil.

**Tabela 8.** Regressão logística com o subgrupo (DPalta e DPbaixa) como variável dependente.

**Tabela 9.** Volumes de ROIs que obtiveram correlação estatisticamente significativa com o escore da EA no grupo DP.

**Tabela 10.** Espessuras corticais de ROIs que obtiveram correlação estatisticamente significativa com o escore da EA no grupo DP.

**Tabelas 11 e 12.** Volumes (11) e espessuras corticais (12) de ROIs que obtiveram correlação estatisticamente significativa com o escore da EA no grupo CTRL.

**Tabela 13.** Regressões lineares com o escore da EA como variável dependente no grupo DP. As medidas estruturais são de espessura cortical.

**Tabelas 14 e 15.** Regressões lineares com o escore da EA como variável dependente no grupo CTRL. As medidas estruturais são de volumetria e espessura cortical.

**Tabelas 16.** Regressão linear com o escore da EA como variável dependente no grupo CTRL. As medidas estruturais são de volumetria e espessura cortical.

**Tabela 17.** Regressões lineares para controlar o efeito de sintomas depressivos e declínio cognitivo.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1.** Porcentagem de pacientes em utilização de cada medicação anti-parkinsoniana.

**Figura 2.** Distribuição dos escores do IDB entre os pacientes com DP. As linhas coloridas indicam os pontos de corte sugeridos pelos criadores do IDB.

**Figura 3.** Visão frontal, medial e lateral do hemisfério direito com marcação do parcelamento cortical realizado pelo FreeSurfer. As setas indicam o polo temporal direito marcado em roxo.

**Figura 4.** Correlação entre espessura cortical do polo temporal direito e escore na EA em pacientes com DP.

**Figura 5.** Correlação entre espessura cortical do giro orbitofrontal lateral direito e escore na EA em pacientes com DP.

**Figuras 6 e 7.** Correlações entre medidas estruturais e escore na EA no grupo CTRL.

**Figuras 8 a 10.** Correlações entre medidas estruturais e escore na EA no grupo CTRL.

**Figuras 11 e 12.** Correlações entre medidas estruturais e escore na EA no grupo CTRL.

# SUMÁRIO

<b>1- FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E OBJETIVOS.....</b>	<b>14</b>
1.1- FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	14
1.1.1-Doença de Parkinson: epidemiologia, fisiopatologia, fenomenologia e terapêutica .....	14
1.1.2-Sintomas não motores na DP: dimensões e fisiopatologia .....	16
1.1.3-Apatia: clínica, relevância e fisiopatologia.....	19
1.2- OBJETIVOS.....	22
1.2.1- Objetivo geral.....	22
1.2.2- Objetivos específicos .....	22
<b>2-MÉTODOS.....</b>	<b>23</b>
2.1-DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	23
2.2-CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE PACIENTES COM DP: .....	23
2.3- DADOS CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS: .....	23
2.3.1- Instrumento de avaliação da Doença de Parkinson .....	23
2.3.2- Instrumento de avaliação da capacidade funcional.....	24
2.4- INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO NEUROPSIQUIÁTRICA: .....	24
2.4.1- Instrumentos de avaliação cognitiva.....	24
2.4.2- Instrumentos de avaliação de sintomas psiquiátricos.....	25
2.5- INDIVÍDUOS CONTROLES:.....	26
2.6- AQUISIÇÃO E PROCESSAMENTO DAS IMAGENS: .....	26
2.7- ANÁLISE COMPUTADORIZADA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL:.....	27
2.7.1- PROTOCOLO DE PROCESSAMENTO DAS IMAGENS:.....	28
2.8- ANÁLISE ESTATÍSTICA: .....	29
<b>3-RESULTADOS .....</b>	<b>30</b>
3.1-COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS DP E CTRL - DADOS CLÍNICOS, DEMOGRÁFICOS E NEUROPSIQUIÁTRICOS:.....	30
3.2- COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS DP E CTRL - DADOS ESTRUTURAIS DO SNC:.....	34
3.3- INVESTIGAÇÃO DA APATIA EM SUBGRUPOS DA AMOSTRA:.....	36
3.4- ANÁLISES DE CORRELAÇÃO COM APATIA: .....	38
<b>4-DISCUSSÃO .....</b>	<b>47</b>
<b>5-CONCLUSÃO.....</b>	<b>51</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>52</b>
ANEXOS.....	76
ANEXO A. Termo de consentimento livre e esclarecido.....	77
ANEXO B. Roteiro de avaliação.....	79

# 1- FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E OBJETIVOS

## 1.1- FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 1.1.1-Doença de Parkinson: epidemiologia, fisiopatologia, fenomenologia e terapêutica

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada por sintomas motores e não motores (Kalia & Lang, 2015). É a segunda doença neurodegenerativa mais comum no mundo. Atualmente, cerca de 930.000 pessoas possuem a DP nos Estados Unidos (*Statistics*, n.d.). No Brasil, apesar da escassez de estudos epidemiológicos sobre a DP (G. M. Pereira et al., 2021), um estudo na cidade de Bambuí, MG, mostrou uma prevalência de 3,3% em indivíduos acima de 64 anos (Barbosa et al., 2006). O estudo Pietà, conduzido em Caeté, MG, indicou uma prevalência de 3,1% em indivíduos acima de 75 anos (Vale et al., 2018). Fatores de risco para a DP incluem o consumo de laticínios, exposição a pesticidas, uso de metanfetamina, melanoma e trauma crânio-encefálico (Ascherio & Schwarzschild, 2016; Domenighetti et al., 2022; Marras et al., 2019; Weisskopf et al., 2010; Ye et al., 2020). A prática de exercícios físicos, consumo de café e níveis mais elevados de urato são fatores de proteção contra a DP (Belvisi et al., 2020; Cortese et al., 2018).

Por uma perspectiva fisiopatológica, a DP é classicamente associada à perda neuronal em circuitos de vias dopaminérgicas envolvendo principalmente a Substância Negra pars compacta (D. W. Dickson et al., 2009). Outro aspecto importante é a presença de agregados moleculares resultantes do dobramento aberrante de peptídeos, em especial a alfa-sinucleína (Polymeropoulos et al., 1997). Estes agregados proteicos são utilizados como marcadores de lesão pela DP em estudos histológicos, formando representações emblemáticas denominadas corpos de Lewy (quando localizados no pericário neuronal) e neuritos de Lewy (quando localizados em prolongamentos neuronais) (Goedert et al., 2013; Polymeropoulos et al., 1997). Estes agregados podem ser encontrados, inclusive, em diversas regiões neuronais do sistema nervoso periférico e sua deposição ao longo da doença avança de forma ascendente até regiões mais altas do sistema nervoso central (SNC) (Beach et al., 2010). O padrão ascendente de deposição é associado ao caráter progressivo da doença, sendo que o acometimento de

estruturas cada vez mais altas se relaciona com o surgimento de novos sintomas e piora de sintomas já existentes (Braak et al., 2003). Além da deposição de alfa-sinucleína, outros processos celulares e moleculares importantes na fisiopatologia da DP incluem disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e excitotoxicidade (Kaur et al., 2019). O impacto dos diversos mecanismos fisiopatológicos da DP resulta em mudanças funcionais e estruturais detectáveis por exames de imagem como tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC) e técnicas de ressonância magnética (RM) (Mitchell et al., 2021).

Estresse oxidativo e disfunção mitocondrial são processos conhecidamente relacionados na literatura científica. Mutações em genes como os da alfa-sinucleína (*SNCA*) e quinase 2 de repetição rica em leucina (*LRRK2*) estão associadas tanto com disfunção mitocondrial, como com o desenvolvimento da DP (Bose & Beal, 2016; Nguyen et al., 2019). O próprio acúmulo de alfa-sinucleína pode induzir disfunção mitocondrial (Grassi et al., 2018). Evidências sobre o desbalanço do metabolismo glutamatérgico em pacientes com DP e estudos em modelos animais que corroboram o envolvimento de excitotoxicidade como um importante fator no desenvolvimento da DP (Beccano-Kelly et al., 2014; Figura et al., 2018; Gröger et al., 2014).

A neuroinflamação é outro importante componente na fisiopatologia da DP que abrange desde a ativação da micróglia até mecanismos sistêmicos de interação entre o SNC e a periferia envolvendo diversos mediadores e células do sistema imune (Braak et al., 2003; Pajares et al., 2020). Avaliações histológicas do cérebro de pacientes com DP demonstraram a presença de micróglia ativada e astrócitos reativos (Kam et al., 2020). Níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas IL-1beta e IL-6 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) foram encontrados no núcleo estriado e na substância negra de indivíduos com DP em estudos postmortem (Nagatsu et al., 2000). Não existe um consenso sobre o padrão de alterações envolvidas com disfunção imunológicas sistêmicas na DP. Rocha et al. encontraram, no sangue periférico de pacientes com DP, uma diminuição no percentual de células de linfócitos T CD3+ e CD4+CD25+, além de níveis reduzidos de IL-4, IL-6, IL-10, TNF, interferon-gama (INF-gama) e IL-17A, em comparação com indivíduos saudáveis (Rocha et al., 2018).

Apesar do grande estereótipo relacionado à DP e alterações motoras como tremores, na maioria das vezes os primeiros sintomas da doença são constipação, distúrbios do sono, hiposmia e sintomas psiquiátricos (Kalia & Lang, 2015). A progressão da doença está associada a um aumento no número e na gravidade dos sintomas. O avanço dos sintomas motores e não motores



possui grande impacto na qualidade de vida de indivíduos acometidos (Bock et al., 2022). A piora dos sintomas, especialmente dos sintomas não-motores, também está associada a efeitos deletérios nos indivíduos cuidadores de pacientes com DP e interfere diretamente no tratamento dos pacientes (Smith et al., 2019).

O tratamento da DP ainda não dispõe de drogas modificadoras do curso da doença e tem como objetivo o controle de sintomas e aumento da qualidade de vida (Fox et al., 2018). Para o tratamento de sintomas motores são utilizadas principalmente drogas que atuam nas vias dopaminérgicas como levodopa, agonistas dopaminérgicos e inibidores da monoaminoxidase (Armstrong & Okun, 2020). Alguns pacientes também se beneficiam de estimulação cerebral profunda para controle dos sintomas motores (Bratsos et al., 2018).

O tratamento de sintomas não motores da DP é específico para cada tipo de sintoma e ocorre de forma similar ao tratamento desses sintomas em pacientes sem DP. Sintomas depressivos, por exemplo, podem ser tratados com antidepressivos como inibidores seletivos de recaptção de serotonina ou tricíclicos (Armstrong & Okun, 2020; Seppi et al., 2019). Sintomas psicóticos na DP devem ser considerados no contexto do tratamento de sintomas motores, avaliando possíveis contribuições de medicamentos que estimulem vias dopaminérgicas (Armstrong & Okun, 2020; Seppi et al., 2019). Apesar do impacto sobre a qualidade de vida e contexto geral do tratamento da DP, alguns sintomas não motores como a apatia, fadiga e sonolência diurna não possuem tratamento farmacológico adequado ou com eficácia comprovada (Armstrong & Okun, 2020; Seppi et al., 2019).

### **1.1.2-Sintomas não motores na DP: dimensões e fisiopatologia**

Os sintomas não motores da DP podem ser divididos em quatro grupos: alterações sensoriais, alterações do sono, sintomas autonômicos e sintomas neuropsiquiátricos (Schapira et al., 2017). Alterações sensoriais consistem principalmente de perda ou redução do olfato, alterações visuais (e.g. diplopia) e dor. A redução do olfato ocorre de forma progressiva ao longo da doença e de forma mais rápida nos estágios iniciais e está associada com denervação colinérgica e dopaminérgica (Bohnen & Müller, 2013; Ercoli et al., 2022). Alterações visuais envolvem redução da acuidade visual, redução da sensibilidade ao contraste, redução da discriminação de cores, alteração do controle da musculatura extrínseca dos olhos e alteração do

processamento cortical da informação visual (Del Pino et al., 2021; G. Han et al., 2020; Weil et al., 2016). Os mecanismos envolvidos com as alterações visuais na DP ainda não são completamente elucidados mas evidências apontam para uma participação da própria deposição de agregados de alfa-sinucleína e alterações em genes relacionados com o funcionamento mitocondrial, lisossomal e da expressão da proteína tau (Weil et al., 2016). Dor na DP pode atingir até 85% dos pacientes e é um sintoma de etiologia complexa na DP que envolve desde mecanismos centrais de regulação da sensibilidade dolorosa até mecanismos musculoesqueléticos (Mostofi et al., 2021).

Alterações do sono tem seu início até mesmo no pródromo dos sintomas motores da DP. O transtorno comportamental do sono REM (TCR) e pode anteceder o diagnóstico da doença em anos e é um importante fator de risco para o desenvolvimento da DP e outras sinucleinopatias (St Louis & Boeve, 2017). Outras alterações de sono envolvem sonolência diurna, insônia, transtornos do sono relacionados à respiração, síndrome das pernas inquietas e parassonias (Stefani & Högl, 2020). A apresentação heterogênea de alterações do sono reflete a complexidade de mecanismos envolvidos, que pode incluir a própria interferência de medicações como agonistas dopaminérgicos e antidepressivos que drogas capazes de impactar a regulação do ciclo de sono e vigília.

A disfunção autonômica na DP inclui alteração da função gastrointestinal, cardiovascular, urinária, sexual, termorregulatória, da motricidade pupilar e da produção lacrimal (Chen et al., 2020). Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos com sintomas autonômicos da DP estão relacionados à perda neuronal e acúmulos de alfa-sinucleína no sistema nervoso periférico e em regiões reguladoras de funções autonômicas no SNC (Metzger & Emborg, 2019).

Os sintomas neuropsiquiátricos na DP incluem declínio cognitivo, demência, depressão, ansiedade, sintomas psicóticos, fadiga e apatia (Weintraub et al., 2022). Declínio cognitivo e demência estão envolvidos com maior degeneração de vias dopaminérgicas em comparação a indivíduos com DP e cognição normal (Sasikumar & Strafella, 2020). Degeneração de vias noradrenérgicas do Locus Cerúleus e redução da disponibilidade de transportadores de noradrenalina no SNC também foram associados com declínio cognitivo na DP e hipotensão ortostática (Y. Li et al., 2019; Sommerauer et al., 2018). Acredita-se que os mecanismos dessas associações estejam ligados à denervação noradrenérgica cardíaca, responsável por hipoperfusão cerebral e consequente prejuízo às funções cognitivas (C. McDonald et al., 2016). Outros

mecanismos relacionados ao declínio cognitivo e demência na DP envolvem a degeneração de vias colinérgicas das regiões basais do prosencéfalo, que participam de forma importante no controle da dinâmica de circuitos responsáveis pelo processamento cognitivo (Ballinger et al., 2016; J. B. Pereira et al., 2020; Ray et al., 2018).

Sintomas depressivos possuem uma prevalência de aproximadamente 38% em pacientes com DP e evidências sugerem uma forte associação entre sintomas depressivos e degeneração do sistema dopaminérgico (Cong et al., 2022). Evidências de melhora dos sintomas depressivos em pacientes com DP em uso de 5-hidroxitriptofano sugerem também uma participação do sistema serotoninérgico (Meloni et al., 2020). Estudos de neuroimagem funcional também corroboram envolvimento de alterações nos sistemas dopaminérgico, serotoninérgico, noradrenérgico e colinérgico na manifestação de sintomas depressivos (Bohnen et al., 2007; Maillet et al., 2021; Remy et al., 2005).

Transtornos de ansiedade podem acometer cerca de 31% dos pacientes com DP (Abou Kassm et al., 2021; Broen et al., 2016). Evidências sobre as bases neurobiológicas da ansiedade na DP apontam para alterações no circuito do medo e no circuito cortico-striado-talamocortical límbico (Carey et al., 2021). As principais alterações nesses circuitos incluem redução no volume de massa cinzenta da amígdala e do córtex do giro do cíngulo anterior, perda da integridade da substância branca e mudanças na conectividade funcional. Outras alterações associadas com ansiedade na DP incluem redução da atividade dopaminérgica e noradrenérgica nas regiões do corpo estriado, tálamo e locus cerúleus, e redução da atividade serotoninérgica no tálamo (Carey et al., 2021).

Sintomas psicóticos podem acometer até um quinto dos pacientes com DP (Chendo et al., 2022). O surgimento e evolução de sintomas psicóticos na DP ocorrem geralmente após o início dos sintomas motores e podem ser descritos dentro de um espectro que vai desde alucinações de presença e passagem, ilusões e alucinações visuais complexas com consciência de morbidade preservada no início dos sintomas, até alucinações multimodais, delírio e perda da consciência de morbidade em estágios avançados (Ffytche et al., 2017). A manifestação de alucinações leves pode preceder o início dos sintomas motores (Pagonabarraga et al., 2016). Uma meta-análise recente encontrou associações entre alucinações visuais na DP e redução do volume de massa cinzenta no córtex das regiões occipital, frontal, occipitotemporal e parietal (Pezzoli et al., 2021). Em uma mega-análise investigando alterações estruturais e neuroreceptores na DP, Vignando et

al. encontraram evidências de correlação entre degeneração nos sistemas dos neurotransmissores dopamina e serotonina e redução da substância cinzenta cortical em regiões envolvidas com alucinações visuais na DP (Vignando et al., 2022). Além de mecanismos ligados diretamente à fisiopatologia da DP, sintomas psicóticos também podem estar relacionados à utilização de drogas agonistas de vias dopaminérgicas que podem intensificar os sintomas (Ffytche et al., 2017).

Fadiga é considerada como uma sensação de cansaço, falta de energia ou de que o corpo parou de funcionar (Ffytche et al., 2017; Krupp et al., 1989). A fadiga está presente em 35 a 41% dos pacientes com DP (Ou et al., 2021). Estudos sobre os mecanismos da fadiga na DP sugerem a participação da degeneração de vias dopaminérgicas e serotoninérgicas e aumento de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, TNF-alfa, receptor solúvel de IL-2 e proteína C reativa (Pavese et al., 2010; H. Wang et al., 2021).

Dentre os sintomas neuropsiquiátricos mais prevalentes na DP destaca-se a apatia, que se manifesta em 30 a 70% dos pacientes (Pagonabarraga et al., 2015). A apatia é um sintoma tão característico na DP que pode ser inclusive utilizada como parâmetro para medir a evolução da doença (Kulisevsky et al., 2008). A apatia causa grande impacto clínico funcional e na qualidade de vida dos pacientes. Evidências indicam que a apatia prevê, independentemente, declínio funcional em atividades diárias, diminuição da resposta a tratamentos, pior desfecho clínico, diminuição da qualidade de vida e possui grande impacto no estresse emocional de cuidadores (Pagonabarraga et al., 2015). Apesar de alguns estudos sugerirem uma melhora da apatia com o tratamento com drogas agonistas dopaminérgicos e inibidores de colinesterase, ainda não existem tratamentos definidos para apatia (Devos et al., 2014; Fahed & Steffens, 2021; Meloni et al., 2020; Pérez-Pérez et al., 2015; Thobois et al., 2013).

### **1.1.3-Apatia: clínica, relevância e fisiopatologia**

Apatia é uma síndrome com aspectos comportamentais, afetivos e cognitivos simultâneos, caracterizada por avolição, perda da motivação e redução do interesse e das emoções (P. Robert et al., 2009). Essas características não podem ser atribuídas a alterações do nível de consciência, declínio cognitivo ou estresse emocional. A apatia possui grande significado clínico em diversas doenças que afetam o SNC. Dentre estas doenças destacam-se as neurodegenerativas, i.e. DP,

doença de Alzheimer (DA), doença de Huntington (DH), e doenças psiquiátricas, sendo a mais emblemática a Esquizofrenia (ESQZ) que tem a apatia como uma de suas principais manifestações de sintomas negativos (Bortolon et al., 2018; P. Robert et al., 2009).

Atualmente, a apatia é considerada conceitualmente uma síndrome multidimensional. Marin et al. desenvolveram o modelo mais antigo e influente sobre as dimensões da apatia e considera as três dimensões: cognitiva, comportamental e emocional (Marin et al., 1991). Segundo Marin et al. a dimensão cognitiva está relacionada com a diminuição dos objetivos, enquanto as dimensões comportamental e emocional estão relacionadas, respectivamente, com a redução da produtividade e da resposta emocional ao sucesso ou fracasso. Outros modelos propõem diferentes divisões das dimensões e inclusive novas dimensões, como a dimensão social da apatia (Ang et al., 2017; Levy & Dubois, 2006). Um consenso internacional realizado em 2018 definiu a apatia como uma síndrome composta das três dimensões: comportamental/cognitiva, social e emocional (P. Robert et al., 2018). Apesar disso, existem questionamentos acerca do número de dimensões da apatia e evidências sugerem ao menos uma distinção entre as dimensões emocional e comportamental (S. S. Dickson & Husain, 2022).

Os estudos sobre as bases orgânicas da apatia estão atrelados ao entendimento da neurobiologia da motivação e, principalmente, do comportamento instrumental - comportamento motivado em direção a um objetivo. De uma perspectiva neuroanatômica e neurofisiológica, estudos apontam para uma associação entre o desenvolvimento de comportamento instrumental e o funcionamento de uma circuitaria específica no SNC que envolve regiões do córtex frontal medial, córtex pré-frontal lateral, núcleos da base, o sistema mesolímbico e vias dopaminérgicas principalmente ligadas à Substância Negra do mesencéfalo (Pagonabarraga et al., 2015; Starkstein & Brockman, 2018). As alterações comportamentais da apatia já foram associadas com alteração na integridade e funcionalidade da estrutura do tecido nervoso, podendo ser observadas através de estudos histológicos e de imagem (Starkstein & Brockman, 2018).

Os mecanismos da apatia na DP apontam, principalmente, para uma associação entre a perda de fibras nervosas das vias dopaminérgicas, que é característica da DP, e uma consequente disfunção do sistema mesocorticolímbico (Björklund & Dunnett, 2007; Drui et al., 2014). Essa disfunção da circuitaria relativa ao desenvolvimento de comportamento instrumental resulta em prejuízo da reatividade emocional e dos processos de tomada de decisão. Outros mecanismos podem envolver aspectos cognitivos da DP que estão associados com disfunção no córtex pré-

frontal lateral e do núcleo caudado, resultando em prejuízo de atividades executivas (Björklund & Dunnett, 2007; Drui et al., 2014). Considerando os mecanismos fisiopatológicos da DP, que se sobrepõem a regiões de interesse ao estudo da apatia, e o caráter de destaque que a apatia apresenta na sintomatologia da DP, a DP torna-se um modelo oportuno para o estudo da apatia em seres humanos.

A análise computadorizada de neuroimagem vem se tornando uma ferramenta cada vez mais presente no meio acadêmico. A utilização de imagens obtidas por técnicas de RM e PET-TC proporcionam um nível de detalhamento estrutural e funcional do SNC. Desta forma, a associação dos dados obtidos por estas técnicas com a capacidade de processamento de dados de computadores tornou-se uma grande ferramenta no entendimento do funcionamento do encéfalo no mundo moderno. Estudos com análise computadorizada de neuroimagens em pacientes com apatia são mais frequentes por meio de técnicas de RMf e PET-TC, sendo que poucos estudos buscaram elucidar associações com medidas volumétricas obtidas por RM ponderada em T1 ou com avaliação funcional da substância branca através de RM-DTI (Kos et al., 2016).

Os programas para análise volumétrica e da integridade da substância branca possuem grande acurácia e seus resultados se comparam inclusive ao encontrado em medidas diretas da macro e da microscopia de regiões anatômicas reais (Hsu et al., 2015). A análise volumétrica computadorizada a partir de imagens de RM ponderadas em T1 permite criar representações virtuais do SNC de um paciente. Esse processo é capaz de discriminar desde medidas mais grosseiras, como o volume total do encéfalo até o volume e espessura de regiões específicas como a massa cinzenta de um giro ou de um núcleo da base. Alterações volumétricas no SNC têm sido associadas com diversos processos patológicos, inclusive na DP (Chougar et al., 2021). Porém, poucos estudos exploraram esta modalidade analítica no contexto da apatia, até o momento presente nenhum foi realizado em uma população brasileira.

## **1.2- OBJETIVOS**

### **1.2.1- Objetivo geral**

Investigar alterações estruturais do sistema nervoso central de pacientes com DP e possíveis associações com apatia.

### **1.2.2- Objetivos específicos**

- Investigar se há alterações de neuroimagem estrutural em pacientes com DP e comparação a indivíduos saudáveis;
- Investigar se a apatia na DP está relacionada a alterações volumétricas em regiões cerebrais implicadas em comportamentos motivacionais.
- Investigar se a apatia na DP está relacionada a alterações de espessura cortical em regiões cerebrais implicadas em comportamentos motivacionais.
- Investigar se a apatia na DP está relacionada a alterações volumétricas e de espessura cortical em regiões cerebrais diferentes das implicadas em comportamentos motivacionais.

## **2-MÉTODOS**

### **2.1-DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Foi realizado um estudo com desenho observacional do tipo transversal.

A amostra de pacientes, os dados clínicos e demográficos e os dados brutos de ressonância magnética foram extraídos do projeto de pesquisa “Sintomas não motores na doença de Parkinson: estudo da associação de parâmetros cognitivos e comportamentais com biomarcadores de imagem e moleculares”, coordenado pelo Prof. Antônio Lúcio Teixeira Jr. Todos os participantes, ou seus acompanhantes quando necessário, forneceram consentimento informado por escrito antes de serem admitidos no estudo. O Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG aprovou o protocolo utilizado no estudo (protocolo: CAAE-0417.0.203.000-11).

### **2.2-CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE PACIENTES COM DP:**

Os pacientes incluídos no estudo foram recrutados no Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas (HC) da UFMG. Sob a coordenação do Prof. Francisco Cardoso. O diagnóstico destes pacientes foi realizado de acordo com os critérios do banco de cérebros do Reino Unido (Gibb & Lees, 1988). Foram incluídos apenas pacientes com pelo menos 5 anos de diagnóstico. Foram excluídos indivíduos em uso ou que tenham utilizado nas últimas quatro semanas antibióticos, anti-inflamatórios ou imunossupressores ou que relataram doença inflamatória, autoimune ou processo infeccioso em atividade nas últimas 4 semanas antes do recrutamento.

### **2.3- DADOS CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS:**

Os dados foram coletados em entrevista e/ou nos prontuários dos pacientes incluídos no estudo. Foram coletados: data de nascimento, idade, sexo, estado civil, escolaridade, altura, peso, IMC, presença de co-morbidades, tabagismo, etilismo, prática de atividades físicas, medicações em uso, tempo de diagnóstico da DP e início dos sintomas. A definição de tabagismo e etilismo foi definida através da entrevista clínica.

#### **2.3.1- Instrumento de avaliação da Doença de Parkinson**

Para caracterização e avaliação da doença de Parkinson foram aplicadas as escalas da Unified Parkinson 's Disease Rating Scale (UPDRS).



A UPDRS é uma das principais escalas para a avaliação da gravidade dos sintomas na DP. Seu preenchimento é baseado no auto-relato do paciente e na observação clínica. Ela contém 42 itens divididos em 4 subseções: I, Atividade mental, comportamento e humor; II, Atividade de vida diária; III, Exame das funções motoras; e IV, Complicações do tratamento (Ebersbach et al., 2006).

### **2.3.2- Instrumento de avaliação da capacidade funcional**

A avaliação da capacidade funcional dos pacientes foi avaliada com a questionário de atividades funcionais de Pfeffer (QAFP) (Pfeffer et al., 1982). O QAFP é um questionário aplicado a um informante e avalia o grau de independência para a performance de 10 atividades de vida diárias. O resultado varia de 0 a 30, sendo que, quanto maior o escore, maior o prejuízo ao executar as tarefas. Esse questionário já validado e adaptado para a população brasileira (Sanchez et al., 2011).

## **2.4- INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO NEUROPSIQUIÁTRICA:**

Foram utilizados questionários estruturados e validados para detecção e classificação de medidas comportamentais e para a avaliação da própria doença de Parkinson. A aplicação dos questionários foi realizada por profissionais treinados.

### **2.4.1- Instrumentos de avaliação cognitiva**

Para a avaliação cognitiva foram utilizados o Mini Exame do Estado Mental (MEEM), escala de avaliação de demência de Mattis (EADM), Teste de Trilha (TT), testes de fluência verbal o teste de memória com figuras de Nitrini (TMFN).

O MEEM permite o rastreio de declínio cognitivo e demências. É composto por diversas perguntas agrupadas em sete categorias. Cada categoria tem o objetivo de avaliar funções cognitivas específicas: orientação temporal, orientação espacial, registro de três palavras, atenção e cálculo, recordação das três palavras, linguagem e capacidade construtiva visual (Brucki et al., 2003; Folstein et al., 1975). Considerando a influência do nível de escolaridade sobre os escores no MEEM, cada integrante do estudo foi classificado como tendo comprometimento cognitivo ou cognição normal de acordo com pontos de corte ajustados para o número de anos de estudo (Bertolucci et al., 1994). Os pontos de corte foram 13, 18 e 26 respectivamente para indivíduos analfabetos, indivíduos com 1 a 8 anos incompletos de estudo e indivíduos com 8 ou mais anos de estudo.

A EADM é uma bateria de testes neuropsicológicos para indivíduos com demência ou suspeita de demência (Mattis S. Dementia Rating Scale. Professional Manual. Florida: Psychological Assessment Resources; 1988.). Originalmente desenvolvida para pacientes com

DA, a EADM é atualmente um dos instrumentos mais utilizados para a avaliação de declínio cognitivo em pacientes com DP (Dujardin et al., 2006; Hendershott et al., 2019; Paolo et al., 1995). Os itens da EADM são agrupados em 5 subescalas, avaliando diferentes áreas da cognição: atenção, iniciação / perseveração, construção, conceitualização e memória.

O TT é usado para avaliação de escaneamento visual, velocidade motora gráfica e função executiva (Llinàs-Reglà et al., 2017). Ele possui duas partes, A e B. Na parte A, é solicitado que o indivíduo conecte círculos organizados de forma aleatória e contendo números que vão de 1 a 25. Os círculos devem ser conectados em ordem crescente a partir do número 1 e o mais rápido possível. A parte B é similar à parte A, porém nesta o indivíduo deve alternar entre círculos contendo números e letras.

O TMFN consiste em uma avaliação de memória desenvolvida para populações com menor nível socioeconômico e independe de habilidades de alfabetização pelos entrevistados (Nitrini et al., 2021). A memória dos entrevistados é avaliada através da apresentação de 10 figuras em preto e branco e subseqüentes perguntas para testar capacidade de nomeação, memória incidental, memória imediata, aprendizado e reconhecimento.

#### **2.4.2- Instrumentos de avaliação de sintomas psiquiátricos**

Para avaliação de sintomas psiquiátricos foi utilizado o Inventário de depressão de Beck (IDB), o inventário neuropsiquiátrico (INP) e a escala de apatia (EA).

O IDB é um instrumento de autoavaliação de sintomas depressivos (Beck et al., 1961). Ele consiste em 21 afirmações referentes à tristeza, pessimismo, sensação de fracasso, falta de satisfação, sensação de culpa, sensação de punição, autodepreciação, autoacusação, ideias suicidas, crises de choro, irritabilidade, retração social, indecisão, distorção da imagem corporal, inibição para o trabalho, distúrbio de sono, fadiga, perda de apetite, preocupação somática e perda da libido. Este instrumento já foi validado para o rastreio e diagnóstico de depressão na DP, inclusive com pacientes brasileiros (Silberman et al., 2006; Tumas et al., 2008). Os criadores do IDB sugerem que os pontos de corte utilizados pela escala possam ser ajustados de acordo com cada desenho de estudo, sendo que os valores sugeridos para a determinação da gravidade de sintomas depressivos são 10.9, 18.7, 25.4 e 30.0 para sintomas mínimos, leves, moderados e graves respectivamente (Beck et al., 1988).

O INP é um questionário breve e flexível para o rastreio dos sintomas neuropsiquiátricos mais comuns em doenças neurodegenerativas (Cummings, 1997; Cummings et al., 1994; Saari et al., 2020). A versão original contém 10 domínios de avaliação: delírio, alucinações, agitação, depressão, ansiedade, apatia, euforia, desinibição, irritabilidade e comportamento motor aberrante. Posteriormente foram adicionados mais 2 domínios ao INP: alterações de sono e apetite. Neste estudo foi utilizada a versão mais recente do INP contendo 12 domínios de avaliação.

A EA é o principal instrumento utilizado para a avaliação de apatia (Teixeira et al., 2021). Essa escala gera um escore que vai de 0 a 42 (Starkstein et al., 1992). Em quatro pacientes com DP,

como a EA não foi aplicada, a avaliação da apatia foi realizada pelos escores da UPDRS parte I. A subseção I contém um item dedicado especificamente à avaliação dos sintomas de apatia. Através destes dois instrumentos os integrantes do estudo foram divididos em subgrupos com apatia "baixa" e "alta": CTRLbaixa, DPalta e DPbaixa. Indivíduos com escore da EA maior que a mediana do grupo DP ou que pontuaram acima de 0 no item de apatia da UPDRS parte I foram classificados com apatia "alta", sendo os outros indivíduos classificados com apatia "baixa".

## **2.5- INDIVÍDUOS CONTROLES:**

O grupo controle foi composto de indivíduos voluntários recrutados a partir de familiares ou conhecidos dos pesquisadores. Os critérios de exclusão foram presença de histórico de doença neurológica (como: acidente vascular encefálico, doenças neurodegenerativas e epilepsia), transtornos psiquiátricos graves (como: transtorno afetivo bipolar e esquizofrenia), trauma crânio encefálico ou abuso de substâncias. Os critérios de inclusão foram ausência de queixas cognitivas e performance cognitiva normal avaliada pelo MEEM e o TMFN.

## **2.6- AQUISIÇÃO E PROCESSAMENTO DAS IMAGENS:**

As imagens de 30 pacientes com doença de Parkinson e 25 indivíduos controles foram obtidas através de aparelho de ressonância magnética 3 Tesla Philips® Intera-Achieva. Imagens tri-dimensionais de sequência volumétrica baseada em T1 isometrias de 1mm foram adquiridas com os seguintes parâmetros: TR: 8.13 ms, TE: 3.71 ms, 256 × 256 matrix, campo de visão coronal e seções de 1mm de espessura.

Todos os processos e manejo de dados relativos às imagens foram gerenciados por dois scripts de programação em linguagem Python 2 e Python 3. Os scripts foram executados no ambiente de desenvolvimento integrado (ou IDE) Spyder, versão 5.1.5, em um computador MacBook (Mid 2012), com processador 2,5GHz Dual-Core Intel Core i5, usando a versão 10.15.7 do macOS (macOS Catalina).

## 2.7- ANÁLISE COMPUTADORIZADA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL:

O estudo das alterações estruturais do sistema nervoso central foi realizado por meio de análise computadorizada de imagens obtidas por meio de RM baseada em T1 e T2. A ferramenta de processamento utilizada foi o programa FreeSurfer, versão 7.0 para o processamento de neuroimagem.

O FreeSurfer é um pacote de software para a análise e visualização de dados de neuroimagem estruturais e funcionais em estudos transversais ou longitudinais (Dale et al., 1999; Dale & Sereno, 1993; Fischl et al., 2001, 2002; Fischl, Salat, et al., 2004; Fischl, Sereno, & Dale, 1999; Fischl, Sereno, Tootell, et al., 1999; Fischl, van der Kouwe, et al., 2004; Fischl & Dale, 2000; X. Han et al., 2006; Jovicich et al., 2006; Reuter et al., 2010, 2012; Ségonne et al., 2004). É desenvolvido pelo Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging. O FreeSurfer também é o software de análise estrutural de ressonância magnética de escolha para o Projeto Conectoma Humano. De maneira geral, o FreeSurfer realiza uma reconstrução bi-dimensional das superfícies cerebrais a partir de volumes tridimensionais oriundos das imagens de ressonância magnética. As imagens brutas consistem em um agrupamento de pequenos blocos tridimensionais denominados voxels. Os voxels são utilizados pelo programa para a reconstrução das superfícies do sistema nervoso central criando grandes planos que são deformados para compor cada uma das superfícies correspondentes como a superfície da pia mãe e o limite entre a substância branca e o córtex.

Após a instalação, é definida a localização dos arquivos a serem processados e usando o comando principal “recon-all” iniciam-se as etapas de processamento. O comando recon-all executa automaticamente 31 etapas de processamento que podem ser manualmente acionadas e revisadas de acordo com o resultado do processamento. O tempo médio para o processamento completo de um paciente varia entre 6 a 24 horas.

As etapas de processamento podem ser divididas em três grandes grupos, que são acionados respectivamente pelos comandos: “autorecon1”, “autorecon2” e “autorecon3”. O comando “autorecon1” inicia a separação do sistema nervoso central do resto da anatomia presente nas imagens. Dentre suas etapas são realizadas correções de movimento e conformidade, normalização da intensidade do sinal nas diferentes estruturas cerebrais e remoção do crânio e tecidos adjacentes que não pertencem ao sistema nervoso central.

Os comandos “autorecon2” e “autorecon3” prosseguem com a segmentação (rotulação de classes de tecido a partir de dados de ressonância magnética) das estruturas volumétricas da substância branca subcortical e da substância cinzenta profunda (incluindo hipocampo, amígdala, caudado, putâmen, ventrículos), tesselação (criação de superfícies bidimensionais) do limite da substância branca da substância cinzenta, correção automatizada da topologia, e deformação de superfície seguindo gradientes de intensidade para posicionar de maneira ideal os limites cinza/branca e cinza/líquido cefalorraquidiano no local onde a maior mudança na intensidade define a transição para a outra classe de tecido e parcelamento (do termo em inglês *parcellation*, é uma técnica para atribuir automaticamente um rótulo neuroanatômico a cada local em um modelo de superfície cortical) da superfície cortical. As regiões corticais podem ser localizadas de acordo com dois atlas do sistema nervoso central: Desikan-Killiany e Destrieux.

Ao final do processamento das imagens é possível extrair grande quantidade de informação como o volume de diversas regiões encefálicas, espessura das regiões corticais resultantes da etapa de parcelamento e aferições médias das regiões cerebrais dos grupos envolvidos no estudo.

Tanto a idade avançada quanto a DP são marcados por redução da massa encefálica total, que se reflete na quantificação de medidas líquóricas e torna difícil a atribuição de significado clínico a essas medidas. Assim, considerando a idade dos integrantes do estudo e as características anatomopatológicas da DP, não serão incluídas neste estudo as medidas relativas a líquido céfalo raquidiano e espaços líquóricos.

### **2.7.1- PROTOCOLO DE PROCESSAMENTO DAS IMAGENS:**

Primeiramente, as imagens ponderadas em T1 e T2 foram convertidas do formato original em DICOM para o formato NIFTI, necessário para o reconhecimento das imagens pelo programa que fará o processamento de dados. NIFTI é um formato de imagem projetado para análise científica de imagens do sistema nervoso central (X. Li et al., 2016). A conversão das imagens de DICOM para NIFTI é realizada de forma automática pelo programa DCM2NII.

Em seguida, foi realizada uma inspeção de qualidade das imagens obtidas. Foram investigados parâmetros que podem interferir no processamento das imagens como a presença de “ringing”, borramento, artefatos de movimento, fenômeno de suscetibilidade e uma ruim “contrast to noise ratio”. Estes parâmetros estão associados com o próprio processo de aquisição das imagens (Backhausen et al., 2016). Indivíduos com artefatos que impossibilitam o processamento são excluídos do estudo.

Assim que todas as imagens se encontram no formato NIFTI e passaram pela inspeção de qualidade elas estão prontas para a etapa de processamento que foi realizada no programa FreeSurfer.

Para minimização da incidência de erros na delimitação de superfícies, as imagens ponderadas em T2 foram incluídas no processamento de todos os indivíduos. Após o processamento pelo FreeSurfer foi realizada a inspeção dos arquivos de registro do processamento de cada indivíduo para detectar eventuais erros declarados automaticamente pelo FreeSurfer. Em seguida foi utilizado o programa Freeview incluso no pacote do software do FreeSurfer para inspecionar manualmente a qualidade do resultado do processamento (Monereo-Sánchez et al., 2021).

As inspeções de qualidade foram realizadas de forma iterativa por um avaliador treinado (T.M.C.). Durante a inspeção manual do resultado do processamento, o avaliador procurou por erros na delimitação dos mapas de segmentação e parcelamento e no delineamento das superfícies cerebrais. Ao ser detectado qualquer erro na delimitação da segmentação ou parcelamento o avaliador re-avaliou a imagem NIFTI correspondente para buscar por artefatos que possam interferir com o processamento e possam ter sido ignorados durante a avaliação inicial. Em indivíduos sem alterações perceptíveis, o avaliador prosseguiu com um novo processamento e

reavaliação do resultado. Alterações persistentes nas imagens implicaram na exclusão do indivíduo da amostra do estudo.

No caso da detecção de erros no delineamento de superfícies em que houve a inclusão de tecido adjacente à superfície, o avaliador, a critério individual, prosseguiu com a edição manual das imagens removendo porções de tecido que não fazem parte das estruturas delineadas e/ou utilizou uma ferramenta de revisão automática para remoção de tecido não cerebral - disponível no pacote do FreeSurfer através do comando “gcut”. Em seguida foi realizada uma etapa de correção automatizada dos erros de processamento em que o FreeSurfer re-delimitou as superfícies baseado nas edições do avaliador. Essa sequência de etapas foi repetida até que o resultado do processamento e de delimitação das superfícies estivesse correto.

No caso da detecção de erros no delineamento de superfícies em que houve exclusão de tecidos pertencentes às estruturas delineadas, o avaliador realizou uma nova sequência de processamento utilizando limites dos parâmetros de detecção de sinal diferentes do primeiro processamento. Erros persistentes nas imagens implicaram na exclusão do indivíduo da amostra do estudo.

Após a conclusão do processamento e todas as inspeções de qualidade, foram extraídos os dados volumétricos e espessuras corticais. O procedimento de extração e união de todos os dados em um arquivo único foi realizado por scripts em Python 2 e 3, através do pacote de ferramentas “pandas” para manipulação de dados. As medidas de volumetria foram normalizadas pelo volume intracraniano total estimado para cada indivíduo.

Devido ao longo tempo de processamento dedicado a cada paciente (entre 6 a 24h de processamento), foi utilizada a ferramenta de software “GNU Parallel”. Esta ferramenta permitiu a execução de mais de um processamento de imagem ao mesmo tempo de acordo com a capacidade computacional do processador utilizado. No caso deste estudo foram processadas as imagens de dois pacientes ao mesmo tempo, sempre que possível.

## **2.8- ANÁLISE ESTATÍSTICA:**

Foi realizada análise descritiva de todas as variáveis. O teste Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar se as variáveis possuíam distribuição normal. Para a comparação de dois grupos entre variáveis quantitativas e categóricas foram utilizados o Teste da soma dos pontos de Wilcoxon (também chamado de Teste U de Mann-Whitney) e o Teste Chi-quadrado de Pearson respectivamente. Para comparação de três grupos entre variáveis quantitativas foi utilizado o Teste de Kruskal-Wallis seguido pelo pós-teste de Dunn para comparação entre pares de grupos. As análises de correlação entre as variáveis foram realizadas com o teste de correlação de Spearman. Um valor de p bilateral menor que 0,05 foi adotado como nível de significância estatística para todos os testes.

Todas as análises estatísticas dos dados foram realizadas no IDE RStudio (RStudio, 2022) utilizando a linguagem de computação R (R, 2021).

### 3-RESULTADOS

Dos 30 pacientes com DP, 2 foram excluídos da amostra do estudo na etapa de processamento das imagens devido a artefatos no processo de aquisição das imagens. Todos os 25 indivíduos controles foram incluídos. Após o processamento, foram extraídas 207 medidas de volumetria e 71 medidas de espessura cortical. Após somar as variáveis clínicas, demográficas e neuropsiquiátricas, foi obtido um banco de dados com 328 variáveis.

Inicialmente, os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o diagnóstico de DP: DP e CTRL (controle). Em seguida, os grupos CTRL e DP foram subdivididos em 3 grupos de acordo com escore na EA e o diagnóstico de DP.

Os resultados serão apresentados em 4 seções. Na primeira seção será realizada a comparação de dados clínicos, demográficos e neuropsiquiátricos entre os grupos DP e CTRL. Variáveis que não foram avaliadas nos dois grupos serão apresentadas de forma descritiva.

A segunda seção contém a comparação entre os grupos DP e CTRL referente aos dados estruturais de volumetria e espessuras corticais.

Na terceira seção serão apresentadas as comparações entre os 3 subgrupos CTRLbaixa, DPbaixa e DPalta.

Na quarta seção serão apresentadas as análises de correlação entre as medidas de volumetria e espessuras corticais e os escores da EA.

O resultado do Teste Shapiro-Wilk dentro dos grupos DP para avaliação de normalidade indicou que aproximadamente 29% (94 variáveis) das variáveis quantitativas não possuíam distribuição normal. No grupo CTRL 27% (88 variáveis) das variáveis quantitativas não possuíam distribuição normal. Considerando a complexidade e as dimensões do banco de dados somados à grande proporção de variáveis com distribuição não-paramétrica, optou-se por realizar testes de hipóteses não-paramétricos em variáveis quantitativas.

#### 3.1-COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS DP E CTRL - DADOS CLÍNICOS, DEMOGRÁFICOS E NEUROPSIQUIÁTRICOS:

O grupo DP apresentou uma mediana de 63 anos de idade. 57% dos pacientes eram do sexo masculino. O tempo de diagnóstico de DP teve uma mediana de 12 anos. Os valores da UPDRS tiveram uma mediana de 32. A mediana dos escores no QAFP, MEEM e EA foram 1, 25 e 10, respectivamente.

O grupo CTRL apresentou uma mediana de 67 anos de idade. 36% dos indivíduos eram do sexo masculino. A mediana dos escores no MEEM e EA foram 29 e 7, respectivamente.

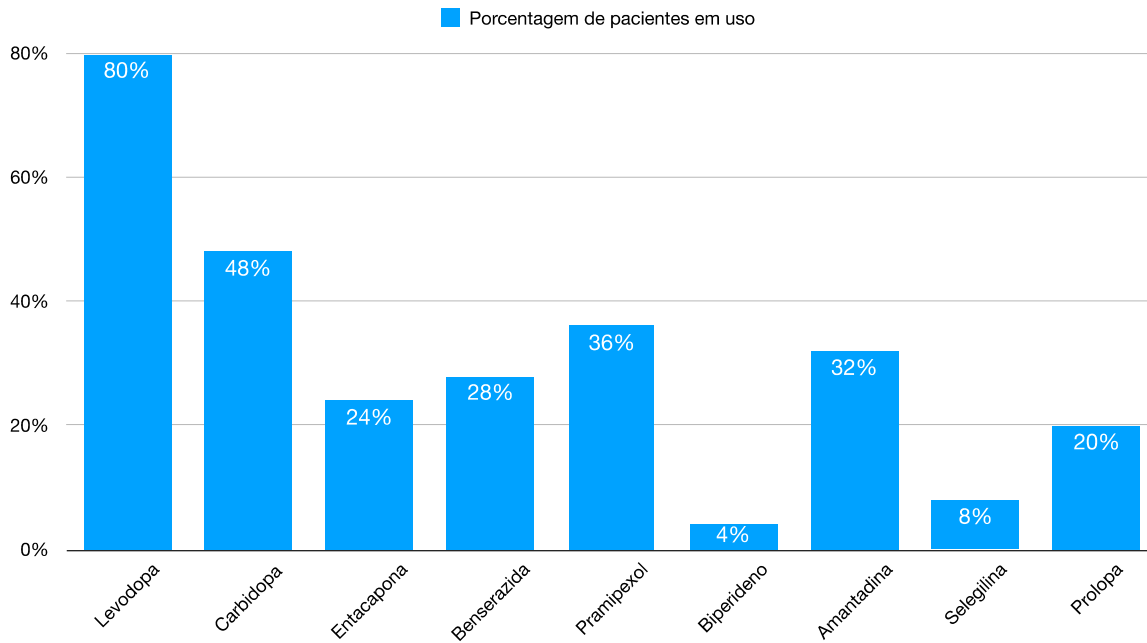
Os grupos não diferiram em relação a sexo e idade. Foi observada diferença estatisticamente significativa entre anos de estudo e escores nas escalas MEEM, TMFN, EA. Apenas 1 indivíduo no grupo CTRL e 7 pacientes do grupo DP obtiveram um escore maior ou igual a 14 na EA. A Tabela 1 contém todos os dados clínicos, demográficos e neuropsiquiátricos dos dois grupos.

Os pacientes com DP estavam em uso de medicações para o tratamento da DP e outras comorbidades. Os fármacos em uso pelos integrantes do grupo DP foram: Levodopa, benserazida, carbidopa, entacapona, pramipexol, amantadina, biperideno, selegilina, prolopa, rivastigmina, levotiroxina, clonazepam, alprazolam, amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, sertraline, topiramate, clozapina, amlodipino, hidroclorotiazida, valsartana, enalapril, losartana, glibenclamida, metformina, orfenadrina, pravastatina, ácido acetil salicílico, omeprazol, domperidona, budesonida e formoterol (Figura 1).

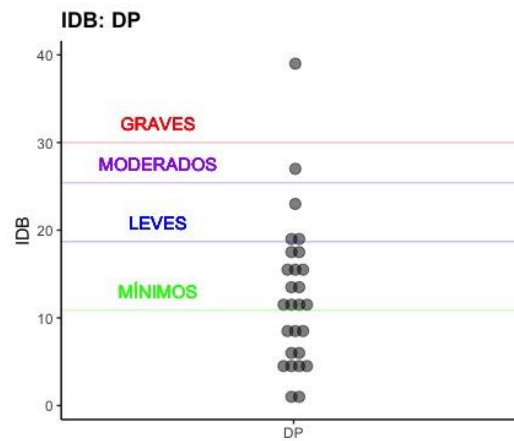
O grupo DP teve uma mediana do escore do IDB de 12 (6.0, 16.0), 78,6% dos pacientes pontuaram abaixo do ponto de corte para sintomas leves e 89,3% pontuaram abaixo do ponto de corte para sintomas moderados considerando os pontos de corte sugeridos pelos criadores do IDB (Figura 2). O INP também indicou uma baixa prevalência de sintomas psiquiátricos, sendo que apenas a mediana no item de depressão foi maior que zero (1.00 (0.00, 2.25)).



**Figura 1.** Porcentagem de pacientes em utilização de cada medicação anti-parkinsoniana.



**Figura 2.** Distribuição dos escores do IDB entre os pacientes com DP. As linhas coloridas indicam os pontos de corte sugeridos pelos criadores do IDB.



**Tabela 1.** DP Vs CTRL: dados clínicos, demográficos e neuropsiquiátricos. Os dados são descritos como mediana e intervalo interquartil. p-value=valor p.

DP vs CTRL: Dados Clínicos, Demográficos e Neuropsiquiátricos	CTRL, N = 25 <sup>1</sup>	DP, N = 28 <sup>1</sup>	p-value
Idade	67 (56, 70)	63 (56, 70)	0.7 <sup>2</sup>
Sexo	9 (36%)	16 (57%)	0.12 <sup>3</sup>
Anos_de_estudo	11.0 (11.0, 15.0)	8.0 (4.5, 11.0)	<0.001 <sup>2</sup>
Ínicio_dos_sintomas	NA (NA, NA)	12 (8, 16)	
UPDRS	NA (NA, NA)	32 (24, 43)	
UPDRS_I	NA (NA, NA)	3.00 (2.00, 5.00)	
UPDRS_II	NA (NA, NA)	11.0 (7.8, 12.5)	
UPDRS_III	NA (NA, NA)	17 (11, 30)	
UPDRS_I_Apatia	NA (NA, NA)	1.00 (0.00, 1.00)	
MEEM	29.00 (28.00, 30.00)	25.00 (22.75, 28.00)	<0.001 <sup>2</sup>
MEEM_Classificação			0.004 <sup>4</sup>
Cognição_Normal	25 (100%)	19 (70%)	
Comprometimento_Cognitivo	0 (0%)	8 (30%)	
EADM_total	NA (NA, NA)	130 (124, 135)	
Nitrini_Memória_Incidental	6.00 (5.00, 7.00)	5.00 (4.00, 6.00)	0.015 <sup>2</sup>
Nitrini_Memória_Imediata	9.00 (8.00, 9.00)	8.00 (7.00, 9.00)	0.020 <sup>2</sup>
Nitrini_Aprendizado	10.00 (9.00, 10.00)	9.00 (8.00, 10.00)	0.036 <sup>2</sup>
Nitrini_Nomeação	9.00 (8.00, 10.00)	8.00 (6.25, 9.00)	0.001 <sup>2</sup>
Nitrini_Reconhecimento	10.00 (10.00, 10.00)	10.00 (9.25, 10.00)	0.006 <sup>2</sup>
Fluência_Verbal_Animais	18.0 (17.0, 20.0)	13.5 (12.0, 16.2)	<0.001 <sup>2</sup>
Fluência_Verbal_S	NA (NA, NA)	7.50 (6.75, 9.25)	
TT_A_Tempo	NA (NA, NA)	72 (54, 104)	
TT_B_Tempo	NA (NA, NA)	223 (163, 300)	
TT_A_Erros	0 (NA%)	4 (15%)	>0.9 <sup>4</sup>
TT_B_Erros	NA (NA, NA)	1.00 (0.00, 2.00)	
INP_Delírio	NA (NA, NA)	0.00 (0.00, 0.00)	
INP_Alucinações	NA (NA, NA)	0.00 (0.00, 0.25)	
INP_Agitação	NA (NA, NA)	0.00 (0.00, 0.00)	
INP_Depressão	NA (NA, NA)	1.00 (0.00, 2.25)	
INP_Ansiedade	NA (NA, NA)	0.00 (0.00, 3.00)	
INP_Apatia	NA (NA, NA)	0.00 (0.00, 2.25)	
INP_Euforia	NA (NA, NA)	0.0000 (0.0000, 0.0000)	
INP_Desinibição	NA (NA, NA)	0.00 (0.00, 0.00)	
INP_Irritabilidade	NA (NA, NA)	0.00 (0.00, 0.00)	
INP_Comportamento_Motor_Ab	NA (NA, NA)	0.00 (0.00, 0.00)	
INP_Distúrbios_do_sono	NA (NA, NA)	0.0 (0.0, 4.5)	
INP_Apetite	NA (NA, NA)	0.0 (0.0, 2.5)	
QAAP	NA (NA, NA)	1.00 (0.00, 4.25)	
IDB	NA (NA, NA)	12 (6, 16)	
EA	7.0 (4.0, 9.0)	10.0 (8.0, 15.2)	0.001 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Median (IQR); n (%)  
<sup>2</sup> Wilcoxon rank sum test  
<sup>3</sup> Pearson's Chi-squared test  
<sup>4</sup> Fisher's exact test

### **3.2- COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS DP E CTRL - DADOS ESTRUTURAIS DO SNC:**

Foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos DP e CTRL nos volumes (Tabela 2) do giro fusiforme direito, giro parietal superior direito, giro do cíngulo posterior esquerdo e nas espessuras corticais (Tabela 3) do giro entorrinal direito, giro fusiforme direito, giro parietal inferior direito, giro parahipocampal direito, giro supramarginal direito, pólo temporal direito, ínsula direita, cuneus esquerdo, giro entorrinal esquerdo, giro fusiforme esquerdo, porção orbital do giro frontal inferior esquerdo, giro parietal superior esquerdo, giro supramarginal esquerdo, pólo temporal esquerdo e ínsula esquerda. Apenas a espessura cortical do Cuneus esquerdo demonstrou uma mediana menor no grupo CTRL em relação ao grupo DP. Todas as outras medidas estruturais citadas demonstraram uma mediana maior no grupo CTRL em relação ao grupo DP.

Com o intuito de controlar o efeito das variáveis sexo, anos de estudo e escore no MEEM sobre as diferenças estruturais, foram realizadas regressões logísticas com o diagnóstico da DP como variável dependente. Dentre as medidas estruturais, apenas a medida de espessura cortical do pólo temporal direito se manteve estatisticamente significativa (Tabela 4).

**Tabelas 2 e 3.** Comparações entre medidas estruturais de ROIs dos grupos DP e CTRL com diferenças estatisticamente significativas. Os dados são descritos como mediana e intervalo interquartil. CI=intervalo de confiança; p-value=valor p.

ROIs: Volumes	CTRL, N = 25 <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	DP, N = 28 <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	p-value
Giro_Fusiforme_Direito	0.53 (0.47, 0.63)	0.52, 0.60	0.49 (0.44, 0.56)	0.47, 0.55	0.046 <sup>3</sup>
Giro_Parietal_Superior_Direito	0.79 (0.71, 0.90)	0.77, 0.86	0.71 (0.65, 0.80)	0.69, 0.80	0.034 <sup>3</sup>
Parte_Posterior_do_Giro_do_Cíngulo_Esquerdo	0.20 (0.18, 0.22)	0.19, 0.22	0.18 (0.16, 0.20)	0.17, 0.20	0.020 <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Median (IQR)

<sup>2</sup> CI = Confidence Interval

<sup>3</sup> Wilcoxon rank sum exact test

ROIs: Espessuras Corticais	CTRL, N = 25 <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	DP, N = 28 <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	p-value
Giro_Entorrinal_Direito	3.09 (2.92, 3.33)	3.0, 3.2	2.79 (2.60, 3.03)	2.7, 2.9	<0.001 <sup>3</sup>
Giro_Fusiforme_Direito	2.54 (2.49, 2.57)	2.5, 2.6	2.45 (2.31, 2.53)	2.3, 2.5	0.002 <sup>3</sup>
Giro_Parietal_Inferior_Direito	2.35 (2.30, 2.44)	2.3, 2.4	2.28 (2.17, 2.38)	2.2, 2.3	0.018 <sup>3</sup>
Giro_Parietal_Superior_Direito	2.12 (2.08, 2.23)	2.1, 2.2	2.08 (2.02, 2.17)	2.0, 2.1	0.046 <sup>3</sup>
Giro_Parahipocampal_Direito	2.59 (2.48, 2.72)	2.5, 2.7	2.44 (2.31, 2.61)	2.4, 2.5	0.026 <sup>3</sup>
Giro_Supramarginal_Direito	2.38 (2.35, 2.53)	2.4, 2.5	2.32 (2.21, 2.43)	2.3, 2.4	0.018 <sup>3</sup>
Pólo_Temporal_Direito	3.51 (3.34, 3.60)	3.3, 3.6	3.15 (2.75, 3.29)	2.9, 3.2	<0.001 <sup>4</sup>
Ínsula_Direita	2.94 (2.85, 3.02)	2.8, 3.0	2.82 (2.69, 2.94)	2.7, 2.9	0.049 <sup>3</sup>
Cuneus_Esquerdo	1.71 (1.64, 1.79)	1.7, 1.8	1.81 (1.76, 1.89)	1.8, 1.8	0.016 <sup>3</sup>
Giro_Entorrinal_Esquerdo	3.04 (2.96, 3.17)	3.0, 3.1	2.93 (2.69, 3.04)	2.7, 3.0	0.008 <sup>3</sup>
Giro_Fusiforme_Esquerdo	2.55 (2.47, 2.62)	2.5, 2.6	2.42 (2.33, 2.56)	2.4, 2.5	0.019 <sup>3</sup>
Porção_Orbital_do_Giro_Frontal_Inf_Esquerdo	2.59 (2.52, 2.66)	2.5, 2.7	2.48 (2.39, 2.61)	2.4, 2.5	0.046 <sup>4</sup>
Giro_Parietal_Superior_Esquerdo	2.18 (2.09, 2.26)	2.1, 2.2	2.05 (2.00, 2.17)	2.0, 2.1	0.009 <sup>3</sup>
Giro_Supramarginal_Esquerdo	2.45 (2.39, 2.50)	2.4, 2.5	2.32 (2.21, 2.48)	2.3, 2.4	0.020 <sup>3</sup>
Pólo_Temporal_Esquerdo	3.49 (3.28, 3.61)	3.3, 3.5	3.28 (2.88, 3.48)	3.0, 3.3	0.024 <sup>4</sup>
Ínsula_Esquerda	2.90 (2.80, 2.99)	2.8, 2.9	2.78 (2.68, 2.92)	2.8, 2.9	0.049 <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Median (IQR)

<sup>2</sup> CI = Confidence Interval

<sup>3</sup> Wilcoxon rank sum test

<sup>4</sup> Wilcoxon rank sum exact test

**Tabela 4.** Regressão logística com o diagnóstico da DP como variável dependente. OR=razão de chances; CI=intervalo de confiança; p-value=valor p.

Variáveis Independentes	log(OR) <sup>1</sup>	95% CI <sup>1</sup>	p-value
Pólo_Temporal_Direito	-3.8	-7.7, -1.0	0.024
Sexo	0.83	-1.2, 3.1	0.4
Anos_de_estudo	-0.20	-0.50, 0.05	0.14
MEEM	-1.0	-2.0, -0.30	0.024

<sup>1</sup> OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

### 3.3- INVESTIGAÇÃO DA APATIA EM SUBGRUPOS DA AMOSTRA:

Para iniciar a investigação da apatia, a amostra foi inicialmente subdividida em 3 subgrupos de acordo com o nível de apatia: CTRLbaixa, DPbaixa e DPalta.

No total, a comparação entre os três subgrupos considerou 49 indivíduos, sendo 14 no grupo DPalta, 14 no grupo DPbaixa e 21 no grupo CTRLbaixa.

Os subgrupos não diferiram quanto a idade e sexo, mas diferiram em anos de estudo e escore no MEEM (Tabela 5). A comparação entre pares de subgrupos com o pós-teste de Dunn indicou que os subgrupos DPalta e DPbaixa não diferiram quanto aos anos de estudo ( $p=1.0$ ) e escore no MEEM ( $p=0.1$ ). O grupo CTRLbaixa se diferenciou dos outros dois subgrupos quanto aos anos de estudo (DPalta:  $p=0.01$ ; DPbaixa:  $p=0.01$ ) e escore no MEEM (DPalta:  $p<0.01$ ; DPbaixa:  $p<0.01$ ) (Tabela 6).

**Tabela 5.** Comparação de dados clínicos e demográficos entre os subgrupos DPalta, DPbaixa e CTRLbaixa. Os dados são descritos como mediana e intervalo interquartil ou percentual. CI=intervalo de confiança; p-value=valor p. As letras "a" e "b" em negrito indicam as comparações entre pares de subgrupos, sendo que grupos marcados com a mesma letra não tiveram diferença estatisticamente significativa no pós-teste de Dunn.

Dados Demográficos	CTRLbaixa, N = 21 <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	DPalta, N = 14 <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	DPbaixa, N = 14 <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	p-value
Idade	67 (56, 68)	59, 68	62 (58, 72)	58, 70	63 (54, 70)	56, 70	>0.9 <sup>3</sup>
Sexo	7 (33%)		8 (57%)		8 (57%)		0.3 <sup>4</sup>
Anos_de_estudo	11.0 (11.0, 15.0) <b>a</b>	11, 14	7.0 (5.0, 11.0) <b>b</b>	5.5, 11	8.0 (4.8, 11.0) <b>b</b>	6.0, 10	0.002 <sup>3</sup>
MEEM	29.00 (29.00, 30.00) <b>a</b>	29, 29	24.00 (21.25, 26.50) <b>b</b>	21, 26	26.00 (24.25, 28.00) <b>b</b>	24, 27	<0.001 <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Median (IQR); n (%)  
<sup>2</sup> CI = Confidence Interval  
<sup>3</sup> Kruskal-Wallis rank sum test  
<sup>4</sup> Pearson's Chi-squared test

Em relação às medidas estruturais, a comparação entre os três subgrupos indicou que houve diferença nos volumes (Tabela 6) do giro fusiforme e na parte central do corpo caloso e nas espessuras corticais (Tabela 7) do giro entorrinal direito, giro fusiforme direito, giro parietal inferior direito, giro orbitofrontal lateral direito, giro parahipocampal direito, giro pós-central direito, giro parietal superior direito, giro supramarginal direito, pólo temporal direito, giro entorrinal esquerdo, giro fusiforme esquerdo, giro parietal inferior esquerdo, giro orbitofrontal lateral esquerdo, giro pós-central esquerdo, giro parietal superior esquerdo, giro temporal superior esquerdo, giro supramarginal esquerdo, pólo temporal esquerdo e ínsula esquerda. Além disso os subgrupos diferiram quanto à espessura cortical média direita.

**Tabelas 6 e 7.** Comparação de dados estruturais volumétricos (Tabela 6) e de espessura cortical (Tabela 7) entre os subgrupos DPalta, DPbaixa e CTRLbaixa. Os dados são descritos como mediana e intervalo interquartil. CI=intervalo de confiança; p-value=valor p. As letras "a" e "b" em negrito indicam as comparações entre pares de subgrupos, sendo que grupos marcados com a mesma letra não tiveram diferença estatisticamente significativa no pós-teste de Dunn.

ROIs: Volumes	CTRLbaixa, N = 21 <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	DPalta, N = 14 <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	DPbaixa, N = 14 <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	p-value
Giro_Fusiforme_Direito	0.55 (0.49, 0.65) <b>a</b>	0.53, 0.62	0.47 (0.44, 0.54) <b>b</b>	0.44, 0.54	0.52 (0.45, 0.59) <b>ab</b>	0.46, 0.58	0.045 <sup>3</sup>
Parte_Central_do_Corpo_Caloso	0.050 (0.033, 0.058) <b>ab</b>	0.04, 0.06	0.040 (0.032, 0.049) <b>a</b>	0.03, 0.05	0.059 (0.046, 0.068) <b>b</b>	0.05, 0.07	0.038 <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Median (IQR)

<sup>2</sup> CI = Confidence Interval

<sup>3</sup> Kruskal-Wallis rank sum test

ROIs: Espessuras Corticais	CTRLbaixa, N = 21 <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	DPalta, N = 14 <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	DPbaixa, N = 14 <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	p-value
Giro_Entorrinal_Direito	3.09 (2.92, 3.31) <b>a</b>	3.0, 3.3	2.84 (2.61, 2.94) <b>b</b>	2.6, 2.9	2.77 (2.62, 3.13) <b>ab</b>	2.7, 3.1	0.005 <sup>3</sup>
Giro_Fusiforme_Direito	2.56 (2.49, 2.58) <b>a</b>	2.5, 2.6	2.38 (2.32, 2.47) <b>b</b>	2.3, 2.5	2.48 (2.31, 2.56) <b>ab</b>	2.3, 2.5	0.004 <sup>3</sup>
Giro_Parietal_Inferior_Direito	2.36 (2.32, 2.49) <b>a</b>	2.3, 2.4	2.25 (2.12, 2.34) <b>b</b>	2.1, 2.3	2.31 (2.19, 2.39) <b>ab</b>	2.2, 2.4	0.014 <sup>3</sup>
Giro_Orbitofrontal_Lateral_Direito	2.52 (2.45, 2.62) <b>ab</b>	2.5, 2.6	2.44 (2.33, 2.49) <b>a</b>	2.4, 2.5	2.57 (2.42, 2.69) <b>b</b>	2.5, 2.7	0.040 <sup>3</sup>
Giro_Parahipocampal_Direito	2.59 (2.48, 2.76) <b>a</b>	2.5, 2.7	2.40 (2.29, 2.46) <b>b</b>	2.3, 2.5	2.54 (2.43, 2.70) <b>ab</b>	2.4, 2.7	0.011 <sup>3</sup>
Giro_Pós_Central_Direito	2.05 (2.01, 2.16) <b>a</b>	2.0, 2.1	1.98 (1.85, 2.07) <b>a</b>	1.9, 2.0	1.97 (1.86, 2.10) <b>a</b>	1.9, 2.1	0.040 <sup>3</sup>
Giro_Parietal_Superior_Direito	2.14 (2.10, 2.25) <b>a</b>	2.1, 2.2	2.06 (2.02, 2.09) <b>b</b>	2.0, 2.1	2.13 (2.01, 2.23) <b>ab</b>	2.0, 2.2	0.024 <sup>3</sup>
Giro_Supramarginal_Direito	2.42 (2.35, 2.54) <b>a</b>	2.4, 2.5	2.29 (2.21, 2.37) <b>b</b>	2.2, 2.4	2.35 (2.23, 2.56) <b>ab</b>	2.3, 2.5	0.009 <sup>3</sup>
Pólo_Temporal_Direito	3.51 (3.38, 3.59) <b>a</b>	3.4, 3.6	3.02 (2.75, 3.18) <b>b</b>	2.8, 3.2	3.26 (2.78, 3.45) <b>b</b>	2.9, 3.4	<0.001 <sup>3</sup>
Espessura_Cortical_Média_Direita	2.39 (2.35, 2.46) <b>a</b>	2.4, 2.4	2.31 (2.24, 2.37) <b>b</b>	2.3, 2.4	2.36 (2.26, 2.45) <b>ab</b>	2.3, 2.4	0.039 <sup>3</sup>
Giro_Entorrinal_Esquerdo	3.04 (2.92, 3.17) <b>a</b>	3.0, 3.1	2.88 (2.68, 2.96) <b>b</b>	2.7, 3.0	3.01 (2.85, 3.12) <b>ab</b>	2.7, 3.1	0.011 <sup>3</sup>
Giro_Fusiforme_Esquerdo	2.55 (2.47, 2.61) <b>a</b>	2.5, 2.6	2.38 (2.27, 2.44) <b>b</b>	2.3, 2.4	2.53 (2.34, 2.58) <b>ab</b>	2.4, 2.6	0.019 <sup>3</sup>
Giro_Parietal_Inferior_Esquerdo	2.37 (2.27, 2.45) <b>a</b>	2.3, 2.4	2.24 (2.17, 2.33) <b>b</b>	2.2, 2.3	2.34 (2.21, 2.46) <b>ab</b>	2.2, 2.4	0.041 <sup>3</sup>
Giro_Orbitofrontal_Lateral_Esquerdo	2.52 (2.43, 2.63) <b>a</b>	2.5, 2.6	2.42 (2.37, 2.48) <b>a</b>	2.3, 2.5	2.58 (2.51, 2.68) <b>a</b>	2.4, 2.6	0.049 <sup>3</sup>
Giro_Pós_Central_Esquerdo	2.09 (2.03, 2.17) <b>a</b>	2.1, 2.1	2.00 (1.95, 2.11) <b>a</b>	1.9, 2.1	2.00 (1.86, 2.08) <b>a</b>	1.9, 2.1	0.047 <sup>3</sup>
Giro_Parietal_Superior_Esquerdo	2.19 (2.13, 2.27) <b>a</b>	2.1, 2.3	2.04 (1.92, 2.16) <b>b</b>	2.0, 2.1	2.07 (2.01, 2.21) <b>ab</b>	2.0, 2.2	0.011 <sup>3</sup>
Giro_Temporal_Superior_Esquerdo	2.68 (2.60, 2.83) <b>a</b>	2.6, 2.8	2.59 (2.46, 2.67) <b>a</b>	2.5, 2.6	2.75 (2.55, 2.82) <b>a</b>	2.6, 2.8	0.037 <sup>3</sup>
Giro_Supramarginal_Esquerdo	2.46 (2.40, 2.51) <b>a</b>	2.4, 2.5	2.24 (2.17, 2.34) <b>b</b>	2.2, 2.3	2.42 (2.28, 2.58) <b>ab</b>	2.3, 2.5	0.003 <sup>3</sup>
Pólo_Temporal_Esquerdo	3.49 (3.28, 3.60) <b>a</b>	3.3, 3.6	3.15 (2.90, 3.38) <b>b</b>	2.9, 3.4	3.39 (2.96, 3.53) <b>ab</b>	3.0, 3.5	0.050 <sup>3</sup>
Ínsula_Esquerda	2.94 (2.80, 3.00) <b>a</b>	2.8, 3.0	2.75 (2.67, 2.87) <b>b</b>	2.7, 2.9	2.84 (2.77, 2.96) <b>ab</b>	2.8, 3.0	0.030 <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Median (IQR)

<sup>2</sup> CI = Confidence Interval

<sup>3</sup> Kruskal-Wallis rank sum test

Durante as comparações entre os pares de subgrupos com o pós-teste de Dunn não foram encontradas diferenças significativas entre as medidas de espessura cortical dos giros pós-central direito e esquerdo, orbitofrontal lateral esquerdo e temporal superior esquerdo. Além disso, para controlar o efeito das variáveis sexo, escore no MEEM e anos de estudo sobre as diferenças em medidas estruturais, foram realizadas regressões logísticas entre os pares de subgrupos com diferença estatisticamente

significativa no pós-teste de Dunn. Apenas a diferença de volume da porção central do corpo caloso entre os subgrupos DPalta e DPbaixa manteve sua significância estatística após controlar para as variáveis de confusão (Tabela 8).

**Tabela 8.** Regressão logística com o subgrupo (DPalta e DPbaixa) como variável dependente. OR=razão de chances; CI=intervalo de confiança; p-value=valor p.

<b>DPalta Vs DPbaixa: Variáveis Independentes</b>	<b>log(OR)<sup>1</sup></b>	<b>95% CI<sup>1</sup></b>	<b>p-value</b>
Sexo	0.61	-1.4, 2.9	0.6
Anos_de_estudo	-0.02	-0.32, 0.26	0.9
MEEM	0.28	-0.08, 0.74	0.2
Parte_Central_do_Corpo_Caloso	81	13, 172	0.039

<sup>1</sup> OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

### 3.4- ANÁLISES DE CORRELAÇÃO COM APATIA:

As análises de correlação entre dados de neuroimagem e apatia foram realizadas pelo teste de correlação de Spearman. Foi gerada uma matriz de correlação entre todas as medidas estruturais e o escore da EA tanto no grupo DP como no grupo CTRL. As Tabelas 9 e 10 contêm respectivamente os volumes e espessuras corticais das ROIs com resultados estatisticamente significativos no grupo DP. As Tabelas 11 e 12 contêm respectivamente os volumes e espessuras corticais das ROIs com resultados estatisticamente significativos no grupo CTRL.

**Tabela 9.** Volumes de ROIs que obtiveram correlação estatisticamente significativa com o escore da EA no grupo DP. r=coeficiente de correlação de Spearman; p= valor p.

<b>DP ROIs: Volumes</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
Substância_Branca_do_Cuneus_Direito	-0.41	0.04920669
Giro_Orbitofrontal_Medial_Esquerdo	-0.41	0.04840985
Porção_Rostral_do_Giro_do_Cíngulo_Anterior_Esquerdo	-0.41	0.04557396
Parte_Central_do_Corpo_Caloso	-0.43	0.03676544
Cuneus_Direito	-0.46	0.02364693
Giro_Temporal_Transverso_Direito	-0.51	0.01131274

**Tabela 10.** Espessuras corticais de ROIs que obtiveram correlação estatisticamente significativa com o escore da EA no grupo DP.  $r$ =coeficiente de correlação de Spearman;  $p$ = valor  $p$ .

<b>DP ROIs: Espessuras corticais</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
Giro_Orbito_Frontal_Lateral_Esquerdo	-0.41	0.04757011
Porção_Posterior_do_Sulco_Temporal_Superior_Direito	-0.42	0.04121579
Giro_Orbito_Frontal_Lateral_Direito	-0.42	0.04246153
Pólo_Temporal_Direito	-0.45	0.02695658

**Tabelas 11 e 12.** Volumes (11) e espessuras corticais (12) de ROIs que obtiveram correlação estatisticamente significativa com o escore da EA no grupo CTRL.  $r$ =coeficiente de correlação de Spearman;  $p$ = valor  $p$ .

<b>CTRL ROIs: Volumes</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
Putâmen_Direito	-0.40	0.048988144
Substância_Branca_Direita	-0.40	0.048747938
Parte_Média_Posterior_do_Corpo_Caloso	-0.41	0.042174134
Substância_Branca_do_Giro_do_Cíngulo_Posterior_Direito	-0.41	0.044579841
Substância_Branca_do_Giro_Pós_Central_Esquerdo	-0.42	0.036894300
Substância_Branca_da_Porção_Orbital_do_Giro_Frontal_Inf_Direito	-0.42	0.036510988
Ístimo_do_Giro_do_Cíngulo_Esquerdo	-0.45	0.023322708
Ístimo_do_Giro_do_Cíngulo_Direito	-0.46	0.020179354
Parte_Posterior_do_Corpo_Caloso	-0.50	0.011430085
Parte_Média_Anterior_do_Corpo_Caloso	-0.50	0.010359715
Substância_Branca_do_Giro_Pré_Central_Esquerdo	-0.51	0.008820715
Substância_Branca_da_Ínsula_Direita	-0.51	0.009311000
Substância_Branca_do_Ístimo_do_Giro_do_Cíngulo_Esquerdo	-0.58	0.002207147
Substância_Branca_do_Ístimo_do_Giro_do_Cíngulo_Direito	-0.59	0.001828888
<b>CTRL ROIs: Espessuras corticais</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
Porção_Rostral_da_Parte_Anterior_do_Giro_do_Cíngulo_Esquerdo	0.53	0.005869523

Todas as correlações entre apatia e dados estruturais no grupo DP obtiveram um coeficiente de correlação de Spearman negativo. No grupo CTRL apenas a espessura cortical da porção rostral da parte anterior do giro do cíngulo esquerdo obteve um coeficiente de correlação de Spearman positivo ( $r=0,53$ ). Todas as outras correlações no grupo CTRL obtiveram um coeficiente de correlação de Spearman negativo.

Para controlar o efeito das variáveis sexo, escore no MEEM e anos de estudo foram realizadas regressões lineares com todas as regiões de interesse cujo teste de correlação com o escore na EA foi



estatisticamente significativo. A Tabela 13 apresenta as regressões lineares do grupo DP em que as ROIs mantiveram sua significância estatística. As tabelas 14 a 16 apresentam as regressões lineares do grupo CTRL em que as ROIs mantiveram sua significância estatística.

**Tabela 13.** Regressões lineares com o escore da EA como variável dependente no grupo DP. As medidas estruturais são de espessura cortical. Beta=coeficiente angular; CI=intervalo de confiança; p-value=valor p.

Regressões Lineares com Medidas de Espessura Cortical: DP						
Variáveis Independentes	Beta	95% CI <sup>†</sup>	p-value	Beta	95% CI <sup>†</sup>	p-value
Sexo	3.9	-2.9, 11	0.2	-1.0	-7.7, 5.7	0.8
Anos_de_estudo	0.18	-0.68, 1.0	0.7	0.26	-0.52, 1.0	0.5
MEEM	-0.03	-1.2, 1.1	>0.9	-0.37	-1.4, 0.64	0.5
Giro_Orbito_Frontal_Lateral_Direito	-23	-44, -1.9	0.035			
Pólo_Temporal_Direito				-12	-21, -3.4	0.009

<sup>†</sup> CI = Confidence Interval

**Tabelas 14 e 15.** Regressões lineares com o escore da EA como variável dependente no grupo CTRL. As medidas estruturais são de volumetria e espessura cortical. Beta=coeficiente angular; CI=intervalo de confiança; p-value=valor p.

Regressões Lineares com Medidas Volumétricas: CTRL									
Variáveis Independentes	Beta	95% CI <sup>†</sup>	p-value	Beta	95% CI <sup>†</sup>	p-value	Beta	95% CI <sup>†</sup>	p-value
Sexo	0.20	-2.5, 2.9	0.9	-0.12	-2.7, 2.5	>0.9	-0.48	-3.2, 2.3	0.7
Anos_de_estudo	0.13	-0.25, 0.51	0.5	0.37	-0.01, 0.74	0.054	0.19	-0.17, 0.54	0.3
MEEM	-1.1	-2.8, 0.54	0.2	-1.2	-2.7, 0.38	0.13	-1.1	-2.7, 0.53	0.2
Substância_Branca_do_Giro_Pós_Central_Esquerdo	-21	-41, -1.4	0.037						
Substância_Branca_da_Porção_Orbital_do_Giro_Frontal_Inf_Direito				-103	-182, -24	0.013			
Substância_Branca_do_Giro_Pré_Central_Esquerdo							-12	-21, -2.7	0.014

<sup>†</sup> CI = Confidence Interval

Regressões Lineares com Medidas Volumétricas: CTRL									
Variáveis Independentes	Beta	95% CI <sup>†</sup>	p-value	Beta	95% CI <sup>†</sup>	p-value	Beta	95% CI <sup>†</sup>	p-value
Sexo	-0.18	-3.0, 2.7	0.9	-0.38	-3.0, 2.3	0.8	-0.69	-3.7, 2.3	0.6
Anos_de_estudo	0.17	-0.20, 0.55	0.3	0.19	-0.16, 0.54	0.3	0.16	-0.21, 0.53	0.4
MEEM	-1.4	-3.0, 0.29	0.10	-0.71	-2.4, 1.0	0.4	-1.0	-2.7, 0.73	0.2
Substância_Branca_da_Ínsula_Direita	-13	-25, -0.05	0.049						
Substância_Branca_do_Ístimo_do_Giro_do_Cíngulo_Esquerdo				-50	-87, -13	0.010			
Substância_Branca_do_Ístimo_do_Giro_do_Cíngulo_Direito							-42	-81, -4.0	0.032

<sup>†</sup> CI = Confidence Interval

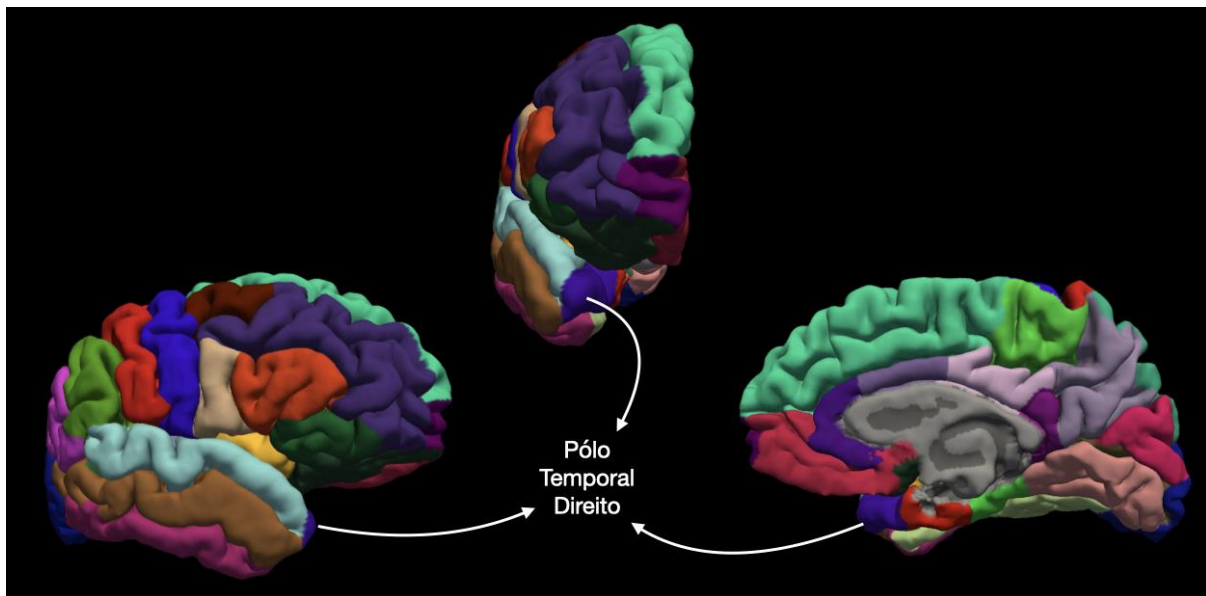
**Tabelas 16.** Regressão linear com o escore da EA como variável dependente no grupo CTRL. As medidas estruturais são de volumetria e espessura cortical. Beta=coeficiente angular; CI=intervalo de confiança; p-value=valor p.

Regressão Linear com Medida de Espessura Cortical: CTRL			
Variáveis Independentes	Beta	95% CI <sup>1</sup>	p-value
Sexo	0.52	-2.4, 3.4	0.7
Anos_de_estudo	0.20	-0.20, 0.60	0.3
MEEM	-1.7	-3.4, -0.04	0.045
Porção_Rostral_da_Parte_Anterior_do_Giro_do_Cíngulo_Esquerdo	4.0	-3.3, 11	0.3

<sup>1</sup> CI = Confidence Interval

No grupo DP, apenas as medidas de espessura cortical no pólo temporal direito e giro orbitofrontal lateral direito mantiveram a significância estatística após controlar pelas variáveis sexo, escore no MEEM e anos de estudo. As figuras 4 e 5 contêm as representações gráficas das correlações com as duas ROIs.

**Figura 3.** Visão frontal, medial e lateral do hemisfério direito com marcação do parcelamento cortical realizado pelo FreeSurfer. As setas indicam o polo temporal direito marcado em roxo.





Para controlar o efeito de sintomas depressivos e do declínio cognitivo sobre as duas correlações encontradas, foram realizadas regressões lineares mantendo o escore na EA como variável dependente e incluindo como variáveis dependentes os escores do IDB e da EADM. A espessura cortical do pólo temporal direito manteve sua significância significativa ( $p=0.004$ ). A espessura cortical do giro orbitofrontal lateral direito perdeu sua significância estatística ( $p=0.12$ ) (Tabela 17).

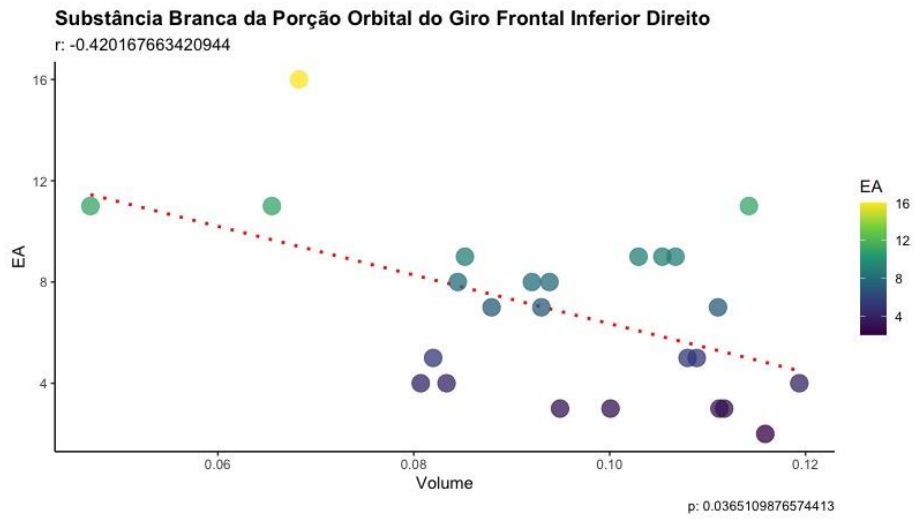
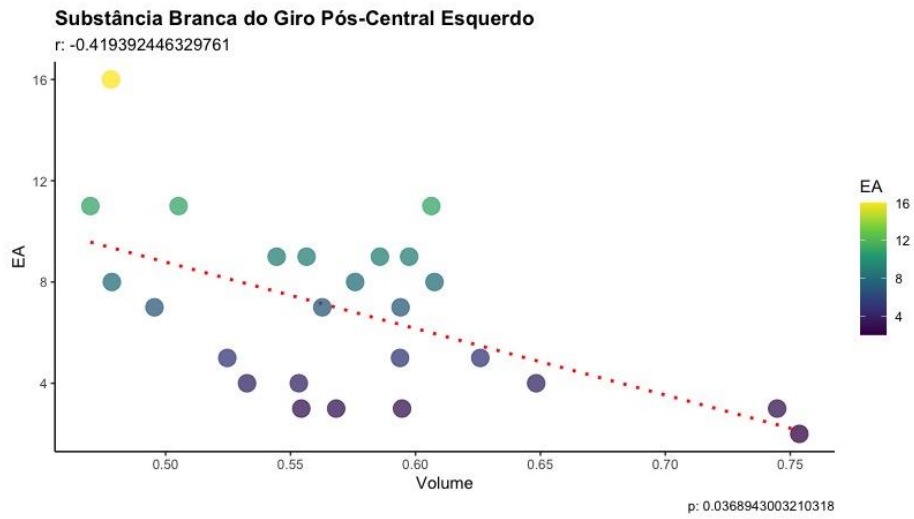
**Tabela 17.** Regressões lineares para controlar o efeito de sintomas depressivos e declínio cognitivo. Beta=coeficiente angular; CI=intervalo de confiança; p-value=valor p.

Regressões Lineares com Medidas de Espessura Cortical: DP						
Variáveis Independentes	Beta	95% CI <sup>†</sup>	p-value	Beta	95% CI <sup>†</sup>	p-value
EADM	-0.09	-0.35, 0.16	0.4	-0.10	-0.30, 0.11	0.3
IDB	0.10	-0.26, 0.47	0.6	0.23	-0.08, 0.54	0.13
Giro_Orbito_Frontal_Lateral_Direito	-17	-40, 5.2	0.12			
Pólo_Temporal_Direito				-11	-18, -4.0	0.004

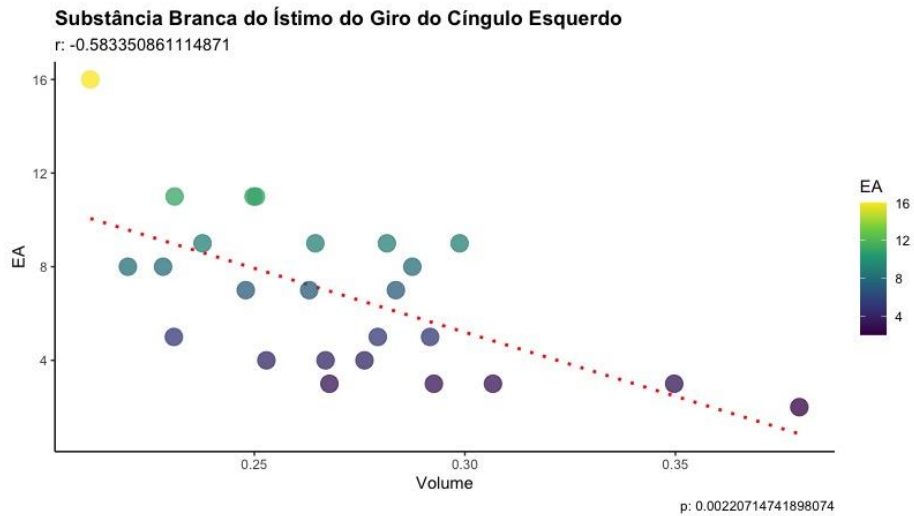
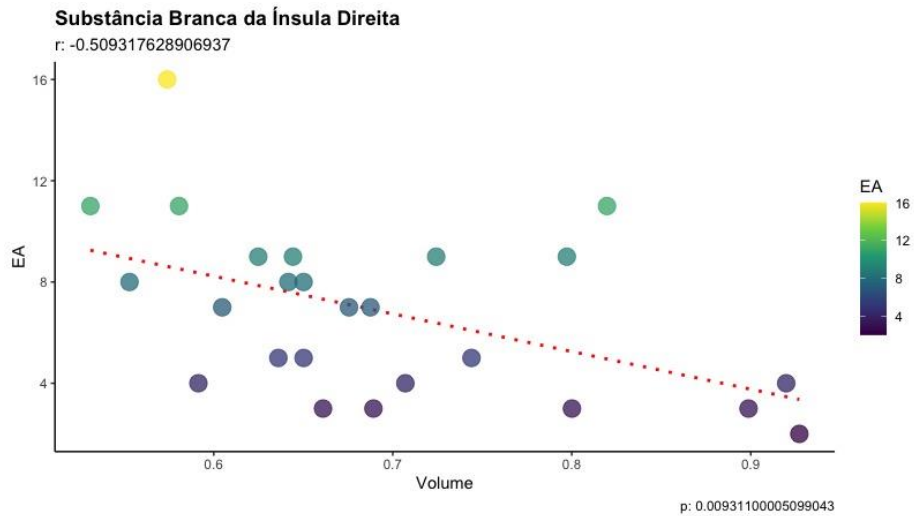
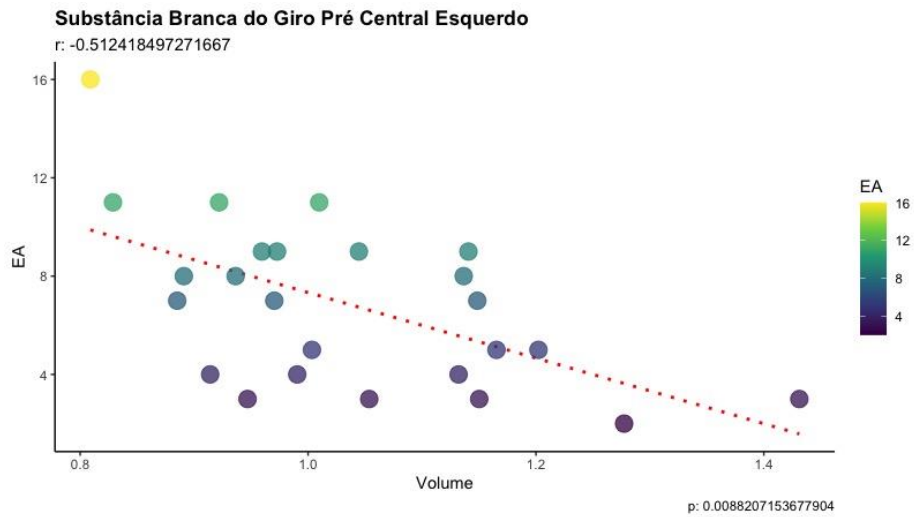
<sup>†</sup> CI = Confidence Interval

No grupo CTRL, 6 medidas volumétricas e 1 medida de espessura cortical mantiveram sua significância estatística após controlar pelas variáveis sexo, escore no MEEM e anos de estudo. As medidas volumétricas foram todas de substância branca referentes ao giro pós central esquerdo, porção orbital do giro frontal inferior direito, giro pré central esquerdo, ínsula direita, ístimo do giro do cíngulo esquerdo e ístimo do giro do cíngulo direito. A medida de espessura cortical foi da porção rostral da parte anterior do giro do cíngulo esquerdo. Não foi possível investigar a influência de sintomas depressivos sobre as correlações encontradas no grupo CTRL pois nenhum instrumento de avaliação neuropsiquiátrica foi aplicado com esta finalidade neste grupo. As figuras 6 a 12 contém as representações gráficas das 7 correlações do grupo CTRL entre ROIs e escore na EA.

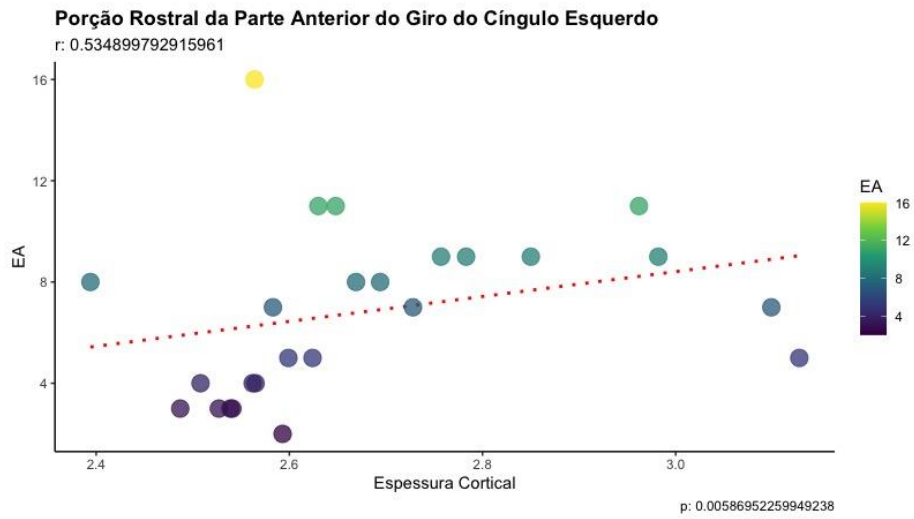
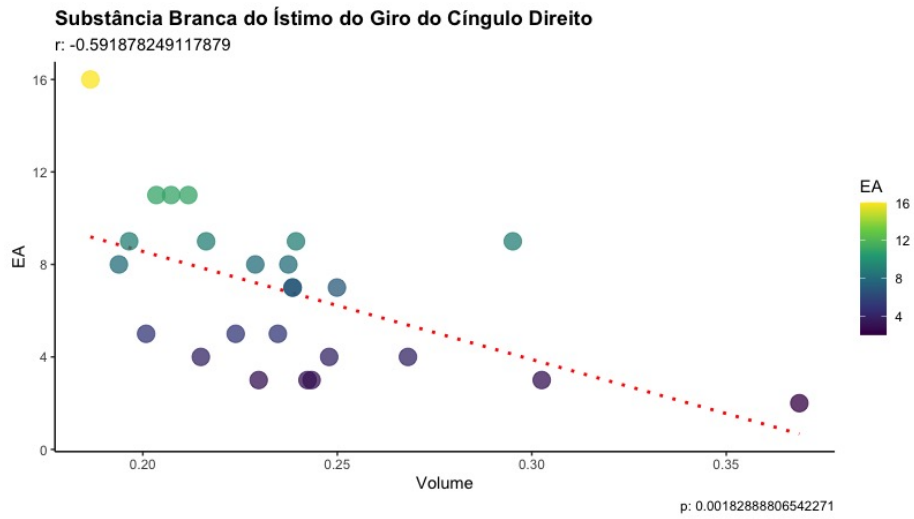
**Figuras 6 e 7.** Correlações entre medidas estruturais e escore na EA no grupo CTRL.  $r$ =coeficiente de correlação de Spearman;  $p$ =valor  $p$ .



**Figuras 8 a 10.** Correlações entre medidas estruturais e escore na EA no grupo CTRL.  $r$ =coeficiente de correlação de Spearman;  $p$ =valor  $p$ .



**Figuras 11 e 12.** Correlações entre medidas estruturais e escore na EA no grupo CTRL.  $r$ =coeficiente de correlação de Spearman;  $p$ =valor  $p$ .



## 4-DISCUSSÃO

Este trabalho envolveu pacientes com DP em tratamento ambulatorial e indivíduos controles saudáveis. É um estudo transversal com o objetivo de investigar alterações estruturais do sistema nervoso central de pacientes com DP e possíveis associações e correlações com apatia. A amostra foi composta de 28 pacientes com DP e 25 indivíduos controles.

Foram encontradas diferenças volumétricas e de espessura cortical entre os grupos DP e CTRL. Alterações estruturais do SNC na DP são conhecidas na literatura científica, porém as evidências são conflitantes. Agosta et al. não encontraram diferenças estruturais entre pacientes com DP avançada sem demência e indivíduos saudáveis (Agosta et al., 2013). Outros estudos encontraram evidências de atrofia do tecido cerebral através de análises longitudinais (Hanganu et al., 2014; Sterling et al., 2016). Em condição pré-clínica à DP, o transtorno comportamental do sono REM já foi associado com redução do volume hipocampal e da espessura cortical nas regiões corticais frontal, temporal, occipital e do cíngulo (Scherfler et al., 2011). Porém, estudos envolvendo pacientes com DP associado a declínio cognitivo e demência parecem obter resultados mais consistentes de atrofia no SNC, envolvendo atrofia de substância cinzenta nas regiões frontal, parietal, temporal e hipocampal (Delgado-Alvarado et al., 2016).

Fatores como sexo, anos de estudo e declínio cognitivo podem interferir na análise estrutural do SNC. Diferenças estruturais no SNC relacionadas ao sexo são conhecidas e bem estabelecidas na literatura, abrangendo desde diferenças em tamanho do encéfalo até regiões encefálicas específicas (Salminen et al., 2022). A idade representa um fator importante que influencia a morfologia do SNC, sendo que seu avanço é caracterizado de forma geral por atrofia progressiva de tecido cerebral (Cole & Franke, 2017). Porém, estudos indicam que a exposição a níveis educacionais elevados pode exercer um efeito protetor sobre a atrofia do tecido cerebral (Steffener, 2021). Estudos de neuroimagem estrutural e alterações da função cognitiva também são frequentes na literatura, com alterações que vão desde atrofia cortical a alterações de conectividade estrutural (Gale et al., 2018; Sui et al., 2020).

Com o intuito de controlar o efeito destes fatores de confusão, foram realizadas regressões logísticas com todas as medidas estruturais combinadas às variáveis sexo, anos de estudo e escore no MEEM (Tabela 4). Neste estudo, apenas a redução da espessura cortical do pólo temporal direito dos pacientes com DP não pôde ser explicada pelas variáveis de confusão. Redução da densidade da substância cinzenta e atrofia progressiva do córtex do pólo temporal (PT) já foram associados com a progressão da DP e de forma consistente com os estágios de Braak (Braak et al., 2003; Potgieser et al., 2014).

Para investigar a relação entre apatia e alterações estruturais do SNC tanto em regiões reconhecidamente relacionadas ao comportamento motivado quanto em outras regiões, inicialmente foi realizada uma comparação categórica entre subgrupos. Porém todas as diferenças estruturais perderam sua significância estatística ao controlar para as variáveis sexo, anos de estudo e escore no MEEM, com exceção do volume da porção central do corpo caloso comparando os subgrupos DPalta e DPbaixa. Entretanto, a pesquisa sobre apatia cada vez mais assume uma abordagem dimensional, considerando a



apatia dentro de um espectro (Jenkins et al., 2022). Desta forma, a investigação prosseguiu com uma análise exploratória considerando o escore da EA como variável dependente.

Após controlar com modelos de regressão linear a influência do sexo, anos de estudo e escore do MEEM, duas medidas mantiveram sua significância estatística no grupo DP: atrofia das espessuras corticais do giro orbitofrontal lateral direito e do PT direito. Em contrapartida, diversas correlações foram encontradas no grupo CTRL.

Regiões do córtex frontal medial e dorsolateral, órbita frontal e insular em conjunto com regiões subcorticais de gânglios da base, como núcleo caudado, amígdala, estriado ventral e pálido, são algumas das ROIs mais evidentes no estudo da apatia (Jones et al., 2019; Le Heron et al., 2019; Starkstein & Brockman, 2018). Quase todas as correlações encontradas no grupo CTRL estão alinhadas com essas evidências. Os escores da EA se correlacionaram com a atrofia da substância branca subjacente ao córtex da porção orbital do giro frontal inferior direito, ínsula direita, ístmos dos giros do cíngulo esquerdo e direito. Apesar de não existirem muitas evidências na literatura de um envolvimento do córtex dos giros pré e pós centrais, as correlações encontradas com estas regiões foram relativas ao volume de substância branca subjacente. Neste sentido, Munro et al. encontraram, em pacientes com declínio cognitivo leve, uma correlação entre apatia e alterações de conectividade funcional fronto-parietal (Munro et al., 2015). Como a integridade da substância branca pode estar associada a alterações da conectividade funcional (Cruz Gómez et al., 2013; Naze et al., 2021; Z. Wang et al., 2020) é possível que a redução no volume da substância branca na região limítrofe entre os lobos parietal e frontal se associe a interferências na conectividade destas regiões. Além disso, já foram encontradas associações entre apatia e atrofia do córtex dos giros pré- e pós-central em pacientes com DP (Martinez-Horta et al., 2017; Reijnders et al., 2010).

O aumento da espessura cortical da porção rostral da parte anterior do giro do cíngulo esquerdo no grupo CTRL pode estar associado a processos compensatórios. Guercio et al. encontraram uma correlação positiva entre o volume do córtex do giro do cíngulo e apatia em pacientes com comprometimento cognitivo leve (Guercio et al., 2015). Os autores sugeriram que o aumento de volume poderia estar associado a um mecanismo compensatório ou resposta inflamatória. Johansson et al. encontraram uma associação entre apatia em pacientes com AD e aumento de volume da amígdala, uma estrutura também relacionada com a percepção de recompensa (Janak & Tye, 2015; Johansson et al., 2020). Os autores sugeriram que o aumento do volume esteja associado ao estágio inicial da DA, pois existem evidências de atrofia da amígdala em estágios mais avançados da DA. Apesar de o grupo CTRL conter apenas indivíduos clinicamente saudáveis, a faixa etária do grupo é um fator de risco para o desenvolvimento de processos neurodegenerativos, inclusive os ligados ao próprio envelhecimento. É possível que a correlação reflita processos iniciais relacionados a mecanismos compensatórios ou inflamatórios ainda sem repercussão clínica no grupo CTRL.

Sintomas depressivos e apatia podem apresentar características em comum, como por exemplo perda de interesse e anedonia (Groeneweg-Koolhoven et al., 2017; Johnson & Kumfor, 2018). Apesar de clinicamente distintos, a sobreposição entre sintomas depressivos e apatia ocorre também a nível neurobiológico, com regiões comuns afetadas nas duas síndromes (Höflich et al., 2019; W.-N. Zhang et al., 2013). Assim, é importante a inclusão de sintomas depressivos como variável de interferência no estudo da apatia.

Apesar de não possuírem história psiquiátrica pregressa de transtornos mentais graves, não foi possível controlar a influência de sintomas depressivos sobre as correlações do grupo CTRL, pois esse grupo não foi avaliado com instrumentos neuropsiquiátricos para essa finalidade. Em contrapartida, a avaliação pelo IDB permitiu controlar a influência de sintomas depressivos no grupo DP. Somado ao escore no IDB, o escore na EADM também foi utilizada como variável independente com o intuito controlar ao máximo a influência de alterações cognitivas sobre os resultados. Após as novas regressões lineares, apenas a correlação com a espessura cortical do PT direito e o escore de EA se manteve significativa, controlando para os escores do IDB e da EADM.

A medida de espessura cortical do PT pelo FreeSurfer reflete a região cortical mais anterior do lobo temporal (Figura 3) (C. R. McDonald et al., 2008). Correspondente à área de Brodmann 38, o PT possui uma composição citoarquitetural complexa e está associado desde a processos cognitivos e reconhecimento facial até integração sensorial multimodal (Acheson & Hagoort, 2013; Herlin et al., 2021). Olson et al. sugerem que o PT está envolvido em processos emocionais e sociais através da conexão entre estímulos perceptivos altamente complexos e respostas emocionais viscerais (Olson et al., 2007). Em um modelo de adultos jovens jogando vídeo game, Mathiak et al. encontraram uma menor ativação do PT direito em resposta ao fracasso nos indivíduos que reportaram maior afeto negativo após o experimento (Mathiak et al., 2011). Morelli et al. em um trabalho sobre o processamento neuronal de recompensas em crianças sugere que o PT pode estar associado com regulação emocional após o recebimento ou não de recompensas (Morelli et al., 2021). Evidências sobre a interação entre o PT e a amígdala sugerem que o PT participa ativamente do processamento emocional multimodal exercendo uma influência hierárquica sobre a amígdala (Sonkusare et al., 2020). Combinados às evidências sobre o processamento de recompensa social modulados pela amígdala (Hu et al., 2021; Janak & Tye, 2015; X. Zhang et al., 2020), o conhecimento sobre a função do PT coloca essa ROI como um alvo interessante para o estudo do comportamento motivado e a apatia.

Atrofia e alterações funcionais do córtex do PT é um achado conhecido na DP (Guimarães et al., 2016; K. Li et al., 2020). Deng et al. encontraram alterações da conectividade estrutural envolvendo o PT em pacientes com DP esporádica em estágio intermediário (Deng et al., 2021). Na DP, a atrofia do PT já foi associada com sintomas pré-motores da doença, alterações no processamento cognitivo, afetivo e emocional (Feldmann et al., 2008; Gao et al., 2018; K. Li et al., 2020; Pagonabarraga et al., 2013; Potgieser et al., 2014). Em estudo sobre apatia na AD, Yu et al. encontraram uma associação entre os escores de apatia e atrofia do PT (Yu et al., 2020).

Ang et al. encontraram uma maior prevalência das dimensões comportamental e social da apatia em pacientes com DP, sendo que apenas alguns pacientes demonstraram uma maior prevalência da dimensão emocional (Ang et al., 2018) A escala utilizada para avaliação de apatia no presente estudo foi a EA. Apesar de ser um instrumento muito consolidado na literatura, a EA apresenta uma análise com baixa capacidade de discriminação entre as dimensões emocional, comportamental e cognitiva, sendo mais focada na avaliação dos componentes cognitivos e comportamentais (S. S. Dickson & Husain, 2022). A progressão da apatia na DP já foi associada ao declínio na capacidade de reconhecimento facial (Ang et al., 2018; G. Robert et al., 2014), que é um dos processos envolvidos com o PT.

Diversos estudos indicam que a apatia na DP está envolvida com alterações estruturais e funcionais de regiões frontais, límbicas e estriatais, além de vias dopaminérgicas e serotoninérgicas (Valli

et al., 2019; Wen et al., 2016). Atrofia de regiões corticais e subcorticais nessas regiões constitui o principal achado em estudos estruturais sobre apatia na DP (Alzahrani et al., 2016; Reijnders et al., 2010; Surdhar et al., 2012). Porém são poucas as evidências sobre alterações de regiões temporais e associações com apatia. Lucas-Jiménez et al. encontraram uma associação entre sintomas subclínicos de apatia e redução da conectividade funcional entre a amígdala e o núcleo accumbens em pacientes com DP (Lucas-Jiménez et al., 2018). Lawrence et al. demonstraram uma associação entre maiores escores de apatia e redução na atividade da amígdala em pacientes com DP (Lawrence et al., 2011).

Considerando o papel do PT e sua interação com regiões importantes para o comportamento motivado, como a amígdala, a correlação encontrada neste estudo possui coerência com as evidências disponíveis. Apesar de nenhum estudo até o momento ter estabelecido uma correlação como essa na DP, achado similar foi encontrado em pacientes com AD (Yu et al., 2020). Essa evidência reforça as características diagnósticas da apatia, e apontam para novas possibilidades em estudos futuros. O PT participa de funções relacionadas à cognição social, reconhecimento facial e atribuição de significado emocional e sentido à memória semântica (Olson et al., 2007). Essas funções podem ser importantes para as todas as dimensões da apatia, possivelmente impactando a atribuição de valor emocional à componentes da memória semântica e de aferências sensoriais complexas.

Um fator limitante importante do estudo foi o tamanho reduzido da amostra. Apesar de amostras com tamanho similar serem frequentes em estudos envolvendo doenças neurodegenerativas, o número pequeno de participantes dificulta a generalização dos achados. Outro fator a ser considerado é o menor número de avaliações neuropsiquiátricas no grupo CTRL em relação ao grupo DP, impedindo algumas comparações (como TTs, IDB, INP) e impossibilitando o controle das correlações encontradas no grupo CTRL pela presença de sintomas depressivos. Porém, é importante ressaltar que no grupo DP, após controlar para todas as variáveis com possibilidade de interferência disponíveis no estudo, apenas a atrofia cortical do PT direito se correlacionou com a apatia ( $r=-0.45$ ).

Os resultados deste estudo indicaram que apenas o PT diferiu significativamente entre pacientes com DP e indivíduos controles, sendo que a atrofia desta região se correlacionou com o escore da EA no grupo DP. Esses achados apontam para um novo alvo de estudos com foco em sintomas neuropsiquiátricos na DP, em comportamento motivado e na apatia. O PT é uma estrutura complexa, envolvida com diversos processos cerebrais e cuja função ainda não é completamente conhecida. A investigação da conectividade estrutural e estudos funcionais da região do PT pode contribuir de forma importante para o entendimento da relação entre a atrofia do PT e alterações de comportamento.

O estudo sobre a interface entre o comportamento motivado e o funcionamento do PT poderia proporcionar novos insights sobre a fisiopatologia da apatia na DP. Considerando a característica transdiagnóstica da apatia, o entendimento de seus mecanismos na DP também tem o potencial de contribuir com o estudo de diversas doenças neurodegenerativas e psiquiátricas. A aplicação de instrumentos de avaliação da apatia diferentes da EA também permitiria um maior entendimento sobre as dimensões da apatia correlacionadas com a atrofia do PT.

## 5-CONCLUSÃO

- Os pacientes com DP da amostra estudada apresentaram redução da espessura cortical do pólo temporal direito em comparação com indivíduos saudáveis.
- As análises de correlação em indivíduos saudáveis corroboraram o envolvimento de ROIs classicamente associadas à apatia.
- As análises de correlação em pacientes com DP indicam o envolvimento de mecanismos próprios da fisiopatologia da DP no desenvolvimento de apatia. Tais mecanismos envolvem ROIs diferentes das classicamente associadas à apatia.
- A atrofia cortical do pólo temporal direito se correlacionou com o aumento dos escores de apatia independentemente de alterações de humor, função cognitiva ou sexo.

## REFERÊNCIAS

- Abou Kassm, S., Naja, W., Haddad, R., & Pelissolo, A. (2021). The Relationship Between Anxiety Disorders and Parkinson's Disease: Clinical and Therapeutic Issues. *Current Psychiatry Reports*, 23(4), 20.
- Acheson, D. J., & Hagoort, P. (2013). Stimulating the brain's language network: syntactic ambiguity resolution after TMS to the inferior frontal gyrus and middle temporal gyrus. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 25(10), 1664–1677.
- Agosta, F., Canu, E., Stojković, T., Pievani, M., Tomić, A., Sarro, L., Dragašević, N., Copetti, M., Comi, G., Kostić, V. S., & Filippi, M. (2013). The topography of brain damage at different stages of Parkinson's disease. *Human Brain Mapping*, 34(11), 2798–2807.
- Alzahrani, H., Antonini, A., & Venneri, A. (2016). Apathy in Mild Parkinson's Disease: Neuropsychological and Neuroimaging Evidence. *Journal of Parkinson's Disease*, 6(4), 821–832.
- Ang, Y.-S., Lockwood, P., Apps, M. A. J., Muhammed, K., & Husain, M. (2017). Distinct Subtypes of Apathy Revealed by the Apathy Motivation Index. *PloS One*, 12(1), e0169938.
- Ang, Y.-S., Lockwood, P. L., Kienast, A., Plant, O., Drew, D., Slavkova, E., Tamm, M., & Husain, M. (2018). Differential impact of behavioral, social, and emotional apathy on Parkinson's disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 5(10), 1286–1291.
- Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 323(6), 548–560.
- Ascherio, A., & Schwarzschild, M. A. (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurology*, 15(12), 1257–1272.
- Backhausen, L. L., Herting, M. M., Buse, J., Roessner, V., Smolka, M. N., & Vetter, N. C. (2016).

Quality Control of Structural MRI Images Applied Using FreeSurfer-A Hands-On Workflow to Rate Motion Artifacts. *Frontiers in Neuroscience*, *10*, 558.

Ballinger, E. C., Ananth, M., Talmage, D. A., & Role, L. W. (2016). Basal Forebrain Cholinergic Circuits and Signaling in Cognition and Cognitive Decline. *Neuron*, *91*(6), 1199–1218.

Barbosa, M. T., Caramelli, P., Maia, D. P., Cunningham, M. C. Q., Guerra, H. L., Lima-Costa, M. F., & Cardoso, F. (2006). Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study). *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *21*(6), 800–808.

Beach, T. G., Adler, C. H., Sue, L. I., Vedders, L., Lue, L., White, C. L., Iii, Akiyama, H., Caviness, J. N., Shill, H. A., Sabbagh, M. N., Walker, D. G., & Arizona Parkinson's Disease Consortium. (2010). Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathologica*, *119*(6), 689–702.

Beccano-Kelly, D. A., Kuhlmann, N., Tatarnikov, I., Volta, M., Munsie, L. N., Chou, P., Cao, L.-P., Han, H., Tapia, L., Farrer, M. J., & Milnerwood, A. J. (2014). Synaptic function is modulated by LRRK2 and glutamate release is increased in cortical neurons of G2019S LRRK2 knock-in mice. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *8*, 301.

Beck, A. T., Steer, R. A., & Carbin, M. G. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, *8*(1), 77–100.

Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, *4*, 561–571.

Belvisi, D., Pellicciari, R., Fabbrini, A., Costanzo, M., Pietracupa, S., De Lucia, M., Modugno, N., Magrinelli, F., Dallochio, C., Ercoli, T., Terravecchia, C., Nicoletti, A., Solla, P., Fabbrini, G., Tinazzi, M., Berardelli, A., & Defazio, G. (2020). Risk factors of Parkinson disease: Simultaneous assessment, interactions, and etiologic subtypes. *Neurology*, *95*(18), e2500–e2508.

- Bertolucci, P. H. F., Brucki, S. M. D., Campacci, S. R., & Juliano, Y. (1994). O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *52*(1), 01–07.
- Björklund, A., & Dunnett, S. B. (2007). Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends in Neurosciences*, *30*(5), 194–202.
- Bock, M. A., Brown, E. G., Zhang, L., & Tanner, C. (2022). Association of Motor and Nonmotor Symptoms With Health-Related Quality of Life in a Large Online Cohort of People With Parkinson Disease. *Neurology*, *98*(22), e2194–e2203.
- Bohnen, N. I., Kaufer, D. I., Hendrickson, R., Constantine, G. M., Mathis, C. A., & Moore, R. Y. (2007). Cortical cholinergic denervation is associated with depressive symptoms in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *78*(6), 641–643.
- Bohnen, N. I., & Müller, M. L. T. M. (2013). In vivo neurochemical imaging of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, *120*(4), 571–576.
- Bortolon, C., Macgregor, A., Capdevielle, D., & Raffard, S. (2018). Apathy in schizophrenia: A review of neuropsychological and neuroanatomical studies. *Neuropsychologia*, *118*(Pt B), 22–33.
- Bose, A., & Beal, M. F. (2016). Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, *139 Suppl 1*, 216–231.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, *24*(2), 197–211.
- Bratsos, S., Karponis, D., & Saleh, S. N. (2018). Efficacy and Safety of Deep Brain Stimulation in the Treatment of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus*, *10*(10), e3474.

- Broen, M. P. G., Narayen, N. E., Kuijf, M. L., Dissanayaka, N. N. W., & Leentjens, A. F. G. (2016). Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *31*(8), 1125–1133.
- Brucki, S. M. D., Nitrini, R., Caramelli, P., Bertolucci, P. H. F., & Okamoto, I. H. (2003). [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, *61*(3B), 777–781.
- Carey, G., Görmezoğlu, M., de Jong, J. J. A., Hofman, P. A. M., Backes, W. H., Dujardin, K., & Leentjens, A. F. G. (2021). Neuroimaging of Anxiety in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *36*(2), 327–339.
- Chendo, I., Silva, C., Duarte, G. S., Prada, L., Voon, V., & Ferreira, J. J. (2022). Frequency and Characteristics of Psychosis in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Parkinson's Disease*, *12*(1), 85–94.
- Chen, Z., Li, G., & Liu, J. (2020). Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurobiology of Disease*, *134*, 104700.
- Chougar, L., Faouzi, J., Pyatigorskaya, N., Yahia-Cherif, L., Gaurav, R., Biondetti, E., Villotte, M., Valabrègue, R., Corvol, J.-C., Brice, A., Mariani, L.-L., Cormier, F., Vidailhet, M., Dupont, G., Piot, I., Grabli, D., Payan, C., Colliot, O., Degos, B., & Lehéricy, S. (2021). Automated Categorization of Parkinsonian Syndromes Using Magnetic Resonance Imaging in a Clinical Setting. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *36*(2), 460–470.
- Cole, J. H., & Franke, K. (2017). Predicting Age Using Neuroimaging: Innovative Brain Ageing Biomarkers. *Trends in Neurosciences*, *40*(12), 681–690.
- Cong, S., Xiang, C., Zhang, S., Zhang, T., Wang, H., & Cong, S. (2022). Prevalence and clinical



aspects of depression in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of 129 studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 104749.

Cortese, M., Riise, T., Engeland, A., Ascherio, A., & Bjørnevik, K. (2018). Urate and the risk of Parkinson's disease in men and women. *Parkinsonism & Related Disorders*, 52, 76–82.

Cruz Gómez, Á. J., Ventura Campos, N., Belenguer, A., Ávila, C., & Forn, C. (2013). Regional brain atrophy and functional connectivity changes related to fatigue in multiple sclerosis. *PloS One*, 8(10), e77914.

Cummings, J. L. (1997). The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*, 48(5 Suppl 6), S10–S16.

Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44(12), 2308–2314.

Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage*, 9(2), 179–194.

Dale, A. M., & Sereno, M. I. (1993). Improved Localization of Cortical Activity by Combining EEG and MEG with MRI Cortical Surface Reconstruction: A Linear Approach. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 5(2), 162–176.

Delgado-Alvarado, M., Gago, B., Navalpotro-Gomez, I., Jiménez-Urbieta, H., & Rodríguez-Oroz, M. C. (2016). Biomarkers for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 31(6), 861–881.

Del Pino, R., Acera, M., Murueta-Goyena, A., Lucas-Jiménez, O., Ojeda, N., Ibarretxe-Bilbao, N., Peña, J., Reyero, P., Cortés, J., Tijero, B., Galdós, M., Gómez-Esteban, J. C., & Gabilondo, I. (2021). Visual dysfunction is associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 92, 22–25.

- Deng, X., Liu, Z., Kang, Q., Lu, L., Zhu, Y., & Xu, R. (2021). Cortical Structural Connectivity Alterations and Potential Pathogenesis in Mid-Stage Sporadic Parkinson's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience, 13*, 650371.
- Devos, D., Moreau, C., Maltête, D., Lefaucheur, R., Kreisler, A., Eusebio, A., Defer, G., Ouk, T., Azulay, J.-P., Krystkowiak, P., Witjas, T., Delliaux, M., Destée, A., Duhamel, A., Bordet, R., Defebvre, L., & Dujardin, K. (2014). Rivastigmine in apathetic but dementia and depression-free patients with Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 85*(6), 668–674.
- Dickson, D. W., Braak, H., Duda, J. E., Duyckaerts, C., Gasser, T., Halliday, G. M., Hardy, J., Leverenz, J. B., Del Tredici, K., Wszolek, Z. K., & Litvan, I. (2009). Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurology, 8*(12), 1150–1157.
- Dickson, S. S., & Husain, M. (2022). Are there distinct dimensions of apathy? The argument for reappraisal. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior, 149*, 246–256.
- Domenighetti, C., Sugier, P.-E., Ashok Kumar Sreelatha, A., Schulte, C., Grover, S., Mohamed, O., Portugal, B., May, P., Bobbili, D. R., Radivojkov-Blagojevic, M., Lichtner, P., Singleton, A. B., Hernandez, D. G., Edsall, C., Mellick, G. D., Zimprich, A., Pirker, W., Rogaeva, E., Lang, A. E., ... Comprehensive Unbiased Risk Factor Assessment for Genetics and Environment in Parkinson's Disease (Courage-PD) Consortium. (2022). Dairy Intake and Parkinson's Disease: A Mendelian Randomization Study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society, 37*(4), 857–864.
- Druj, G., Carnicella, S., Carcenac, C., Favier, M., Bertrand, A., Boulet, S., & Savasta, M. (2014). Loss of dopaminergic nigrostriatal neurons accounts for the motivational and affective deficits in

Parkinson's disease. *Molecular Psychiatry*, 19(3), 358–367.

- Dujardin, K., Devos, D., Duhem, S., Destée, A., Marié, R.-M., Durif, F., Lacomblez, L., Touchon, J., Pollak, P., & Péré, J.-J. (2006). Utility of the Mattis dementia rating scale to assess the efficacy of rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 253(9), 1154–1159.
- Ebersbach, G., Baas, H., Csoti, I., Müngersdorf, M., & Deuschl, G. (2006). Scales in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 253 Suppl 4, IV32–IV35.
- Ercoli, T., Masala, C., Cadeddu, G., Mascia, M. M., Orofino, G., Gigante, A. F., Solla, P., Defazio, G., & Rocchi, L. (2022). Does Olfactory Dysfunction Correlate with Disease Progression in Parkinson's Disease? A Systematic Review of the Current Literature. *Brain Sciences*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/brainsci12050513>
- Fahed, M., & Steffens, D. C. (2021). Apathy: Neurobiology, Assessment and Treatment. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience: The Official Scientific Journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 19(2), 181–189.
- Feldmann, A., Illes, Z., Kosztolanyi, P., Illes, E., Mike, A., Kover, F., Balas, I., Kovacs, N., & Nagy, F. (2008). Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: a voxel-based morphometry study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(1), 42–46.
- Ffytche, D. H., Creese, B., Politis, M., Chaudhuri, K. R., Weintraub, D., Ballard, C., & Aarsland, D. (2017). The psychosis spectrum in Parkinson disease. *Nature Reviews. Neurology*, 13(2), 81–95.
- Figura, M., Kuśmierska, K., Bucior, E., Szlufik, S., Kozirowski, D., Jamrozik, Z., & Janik, P. (2018). Serum amino acid profile in patients with Parkinson's disease. *PloS One*, 13(1), e0191670.
- Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of*

*America*, 97(20), 11050–11055.

Fischl, B., Liu, A., & Dale, A. M. (2001). Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20(1), 70–80.

Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., van der Kouwe, A., Killiany, R., Kennedy, D., Klaveness, S., Montillo, A., Makris, N., Rosen, B., & Dale, A. M. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, 33(3), 341–355.

Fischl, B., Salat, D. H., van der Kouwe, A. J. W., Makris, N., Ségonne, F., Quinn, B. T., & Dale, A. M. (2004). Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *NeuroImage*, 23 Suppl 1, S69–S84.

Fischl, B., Sereno, M. I., & Dale, A. M. (1999). Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *NeuroImage*, 9(2), 195–207.

Fischl, B., Sereno, M. I., Tootell, R. B., & Dale, A. M. (1999). High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Human Brain Mapping*, 8(4), 272–284.

Fischl, B., van der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Ségonne, F., Salat, D. H., Busa, E., Seidman, L. J., Goldstein, J., Kennedy, D., Caviness, V., Makris, N., Rosen, B., & Dale, A. M. (2004). Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, 14(1), 11–22.

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198.

Fox, S. H., Katzenschlager, R., Lim, S.-Y., Barton, B., de Bie, R. M. A., Seppi, K., Coelho, M., Sampaio, C., & Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee. (2018). International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update

- on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 33(8), 1248–1266.
- Gale, S. A., Acar, D., & Daffner, K. R. (2018). Dementia. *The American Journal of Medicine*, 131(10), 1161–1169.
- Galili, T. (2015). dendextend: an R package for visualizing, adjusting and comparing trees of hierarchical clustering. *Bioinformatics*, 31(22), 3718–3720.
- Gao, Y., Nie, K., Mei, M., Guo, M., Huang, Z., Wang, L., Zhao, J., Huang, B., Zhang, Y., & Wang, L. (2018). Changes in Cortical Thickness in Patients With Early Parkinson's Disease at Different Hoehn and Yahr Stages. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12, 469.
- Gibb, W. R., & Lees, A. J. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 51(6), 745–752.
- Goedert, M., Spillantini, M. G., Del Tredici, K., & Braak, H. (2013). 100 years of Lewy pathology. *Nature Reviews. Neurology*, 9(1), 13–24.
- Grassi, D., Howard, S., Zhou, M., Diaz-Perez, N., Urban, N. T., Guerrero-Given, D., Kamasawa, N., Volpicelli-Daley, L. A., LoGrasso, P., & Lasmézas, C. I. (2018). Identification of a highly neurotoxic  $\alpha$ -synuclein species inducing mitochondrial damage and mitophagy in Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(11), E2634–E2643.
- Groeneweg-Koolhoven, I., Ploeg, M., Comijs, H. C., Wjh Penninx, B., van der Mast, R. C., Schoevers, R. A., Rhebergen, D., & van Exel, E. (2017). Apathy in early and late-life depression. *Journal of Affective Disorders*, 223, 76–81.
- Gröger, A., Kolb, R., Schäfer, R., & Klose, U. (2014). Dopamine reduction in the substantia nigra of Parkinson's disease patients confirmed by in vivo magnetic resonance spectroscopic imaging. *PloS One*, 9(1), e84081.

- Guercio, B. J., Donovan, N. J., Ward, A., Schultz, A., Lorus, N., Amariglio, R. E., Rentz, D. M., Johnson, K. A., Sperling, R. A., & Marshall, G. A. (2015). Apathy is associated with lower inferior temporal cortical thickness in mild cognitive impairment and normal elderly individuals. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 27(1), e22–e27.
- Guimarães, R. P., Arci Santos, M. C., Dagher, A., Campos, L. S., Azevedo, P., Piovesana, L. G., De Campos, B. M., Larcher, K., Zeighami, Y., Scarparo Amato-Filho, A. C., Cendes, F., & D'Abreu, A. C. F. (2016). Pattern of Reduced Functional Connectivity and Structural Abnormalities in Parkinson's Disease: An Exploratory Study. *Frontiers in Neurology*, 7, 243.
- Hanganu, A., Bedetti, C., Degroot, C., Mejia-Constain, B., Lafontaine, A.-L., Soland, V., Chouinard, S., Bruneau, M.-A., Mellah, S., Belleville, S., & Monchi, O. (2014). Mild cognitive impairment is linked with faster rate of cortical thinning in patients with Parkinson's disease longitudinally. *Brain: A Journal of Neurology*, 137(Pt 4), 1120–1129.
- Han, G., Han, J., Han, K., Youn, J., Chung, T.-Y., & Lim, D. H. (2020). Visual Acuity and Development of Parkinson's Disease: A Nationwide Cohort Study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 35(9), 1532–1541.
- Han, X., Jovicich, J., Salat, D., van der Kouwe, A., Quinn, B., Czanner, S., Busa, E., Pacheco, J., Albert, M., Killiany, R., Maguire, P., Rosas, D., Makris, N., Dale, A., Dickerson, B., & Fischl, B. (2006). Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *NeuroImage*, 32(1), 180–194.
- Hendershott, T. R., Zhu, D., Llanes, S., Zabetian, C. P., Quinn, J., Edwards, K. L., Leverenz, J. B., Montine, T., Cholerton, B., & Poston, K. L. (2019). Comparative sensitivity of the MoCA and Mattis Dementia Rating Scale-2 in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 34(2), 285–291.
- Herlin, B., Navarro, V., & Dupont, S. (2021). The temporal pole: From anatomy to function-A

literature appraisal. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, *113*, 101925.

- Höflich, A., Michenthaler, P., Kasper, S., & Lanzenberger, R. (2019). Circuit Mechanisms of Reward, Anhedonia, and Depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*, *22*(2), 105–118.
- Hsu, J.-L., Chen, W.-H., Bai, C.-H., Leu, J.-G., Hsu, C.-Y., Viergever, M. A., & Leemans, A. (2015). Microstructural white matter tissue characteristics are modulated by homocysteine: a diffusion tensor imaging study. *PloS One*, *10*(2), e0116330.
- Hu, R. K., Zuo, Y., Ly, T., Wang, J., Meera, P., Wu, Y. E., & Hong, W. (2021). An amygdala-to-hypothalamus circuit for social reward. *Nature Neuroscience*, *24*(6), 831–842.
- Janak, P. H., & Tye, K. M. (2015). From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*, *517*(7534), 284–292.
- Jenkins, L. M., Wang, L., Rosen, H., & Weintraub, S. (2022). A transdiagnostic review of neuroimaging studies of apathy and disinhibition in dementia. *Brain: A Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1093/brain/awac133>
- Johansson, M., Stomrud, E., Lindberg, O., Westman, E., Johansson, P. M., van Westen, D., Mattsson, N., & Hansson, O. (2020). Apathy and anxiety are early markers of Alzheimer’s disease. *Neurobiology of Aging*, *85*, 74–82.
- Johnson, E., & Kumfor, F. (2018). Overcoming apathy in frontotemporal dementia: challenges and future directions. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *22*, 82–89.
- Jones, S. A., De Marco, M., Manca, R., Bell, S. M., Blackburn, D. J., Wilkinson, I. D., Soininen, H., & Venneri, A. (2019). Altered frontal and insular functional connectivity as pivotal mechanisms for apathy in Alzheimer’s disease. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *119*, 100–110.

- Jovicich, J., Czanner, S., Greve, D., Haley, E., van der Kouwe, A., Gollub, R., Kennedy, D., Schmitt, F., Brown, G., Macfall, J., Fischl, B., & Dale, A. (2006). Reliability in multi-site structural MRI studies: effects of gradient non-linearity correction on phantom and human data. *NeuroImage*, *30*(2), 436–443.
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, *386*(9996), 896–912.
- Kam, T.-I., Hinkle, J. T., Dawson, T. M., & Dawson, V. L. (2020). Microglia and astrocyte dysfunction in parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, *144*, 105028.
- Kaur, R., Mehan, S., & Singh, S. (2019). Understanding multifactorial architecture of Parkinson's disease: pathophysiology to management. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *40*(1), 13–23.
- Kim, A., Ismay, C., & Kuhn, M. (2021). Take a modern dive into introductory linear regression with R. *Journal of Open Source Education*, *4*(41), 115.
- Kos, C., van Tol, M.-J., Marsman, J.-B. C., Knegtering, H., & Aleman, A. (2016). Neural correlates of apathy in patients with neurodegenerative disorders, acquired brain injury, and psychiatric disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *69*, 381–401.
- Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology*, *46*(10), 1121–1123.
- Kulisevsky, J., Pagonabarraga, J., Pascual-Sedano, B., García-Sánchez, C., Gironell, A., & Trapecio Group Study. (2008). Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *23*(13), 1889–1896.
- Lawrence, A. D., Goerendt, I. K., & Brooks, D. J. (2011). Apathy blunts neural response to money in Parkinson's disease. *Social Neuroscience*, *6*(5-6), 653–662.



- Le Heron, C., Holroyd, C. B., Salamone, J., & Husain, M. (2019). Brain mechanisms underlying apathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *90*(3), 302–312.
- Levy, R., & Dubois, B. (2006). Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cerebral Cortex*, *16*(7), 916–928.
- Li, K., Zhao, H., Li, C.-M., Ma, X.-X., Chen, M., Li, S.-H., Wang, R., Lou, B.-H., Chen, H.-B., & Su, W. (2020). The Relationship between Side of Onset and Cerebral Regional Homogeneity in Parkinson's Disease: A Resting-State fMRI Study. *Parkinson's Disease*, *2020*, 5146253.
- Li, X., Morgan, P. S., Ashburner, J., Smith, J., & Rorden, C. (2016). The first step for neuroimaging data analysis: DICOM to NIfTI conversion. *Journal of Neuroscience Methods*, *264*, 47–56.
- Li, Y., Wang, C., Wang, J., Zhou, Y., Ye, F., Zhang, Y., Cheng, X., Huang, Z., Liu, K., Fei, G., Zhong, C., Zeng, M., & Jin, L. (2019). Mild cognitive impairment in de novo Parkinson's disease: A neuromelanin MRI study in locus coeruleus. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *34*(6), 884–892.
- Llinàs-Reglà, J., Vilalta-Franch, J., López-Pousa, S., Calvó-Perxas, L., Torrents Rodas, D., & Garre-Olmo, J. (2017). The Trail Making Test. *Assessment*, *24*(2), 183–196.
- Lucas-Jiménez, O., Ojeda, N., Peña, J., Cabrera-Zubizarreta, A., Díez-Cirarda, M., Gómez-Esteban, J. C., Gómez-Beldarrain, M. Á., & Ibarretxe-Bilbao, N. (2018). Apathy and brain alterations in Parkinson's disease: a multimodal imaging study. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, *5*(7), 803–814.
- Maillet, A., Météreau, E., Tremblay, L., Favre, E., Klinger, H., Lhommée, E., Le Bars, D., Castrioto, A., Prange, S., Sgambato, V., Broussolle, E., Krack, P., & Thobois, S. (2021). Serotonergic and Dopaminergic Lesions Underlying Parkinsonian Neuropsychiatric Signs. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *36*(12), 2888–2900.
- Marin, R. S., Biedrzycki, R. C., & Firinciogullari, S. (1991). Reliability and validity of the Apathy

Evaluation Scale. *Psychiatry Research*, 38(2), 143–162.

- Marras, C., Canning, C. G., & Goldman, S. M. (2019). Environment, lifestyle, and Parkinson's disease: Implications for prevention in the next decade. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 34(6), 801–811.
- Martinez-Horta, S., Sampedro, F., Pagonabarraga, J., Fernandez-Bobadilla, R., Marin-Lahoz, J., Riba, J., & Kulisevsky, J. (2017). Non-demented Parkinson's disease patients with apathy show decreased grey matter volume in key executive and reward-related nodes. *Brain Imaging and Behavior*, 11(5), 1334–1342.
- Mathiak, K. A., Klasen, M., Weber, R., Ackermann, H., Shergill, S. S., & Mathiak, K. (2011). Reward system and temporal pole contributions to affective evaluation during a first person shooter video game. *BMC Neuroscience*, 12, 66.
- McDonald, C., Newton, J. L., & Burn, D. J. (2016). Orthostatic hypotension and cognitive impairment in Parkinson's disease: Causation or association? *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 31(7), 937–946.
- McDonald, C. R., Hagler, D. J., Jr, Ahmadi, M. E., Tecoma, E., Iragui, V., Gharapetian, L., Dale, A. M., & Halgren, E. (2008). Regional neocortical thinning in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 49(5), 794–803.
- Meloni, M., Puligheddu, M., Carta, M., Cannas, A., Figorilli, M., & Defazio, G. (2020). Efficacy and safety of 5-hydroxytryptophan on depression and apathy in Parkinson's disease: a preliminary finding. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 27(5), 779–786.
- Metzger, J. M., & Emborg, M. E. (2019). Autonomic dysfunction in Parkinson disease and animal models. *Clinical Autonomic Research: Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society*, 29(4), 397–414.

- Mitchell, T., Lehericy, S., Chiu, S. Y., Strafella, A. P., Stoessl, A. J., & Vaillancourt, D. E. (2021). Emerging Neuroimaging Biomarkers Across Disease Stage in Parkinson Disease: A Review. *JAMA Neurology*, *78*(10), 1262–1272.
- Monereo-Sánchez, J., de Jong, J. J. A., Drenthen, G. S., Beran, M., Backes, W. H., Stehouwer, C. D. A., Schram, M. T., Linden, D. E. J., & Jansen, J. F. A. (2021). Quality control strategies for brain MRI segmentation and parcellation: Practical approaches and recommendations - insights from the Maastricht study. *NeuroImage*, *237*, 118174.
- Morelli, N. M., Liuzzi, M. T., Duong, J. B., Kryza-Lacombe, M., Chad-Friedman, E., Villodas, M. T., Dougherty, L. R., & Wiggins, J. L. (2021). Reward-related neural correlates of early life stress in school-aged children. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *49*, 100963.
- Mostofi, A., Morgante, F., Edwards, M. J., Brown, P., & Pereira, E. A. C. (2021). Pain in Parkinson's disease and the role of the subthalamic nucleus. *Brain: A Journal of Neurology*, *144*(5), 1342–1350.
- Munro, C. E., Donovan, N. J., Guercio, B. J., Wigman, S. E., Schultz, A. P., Amariglio, R. E., Rentz, D. M., Johnson, K. A., Sperling, R. A., & Marshall, G. A. (2015). Neuropsychiatric Symptoms and Functional Connectivity in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *46*(3), 727–735.
- Nagatsu, T., Mogi, M., Ichinose, H., & Togari, A. (2000). Changes in cytokines and neurotrophins in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*, *60*, 277–290.
- Naze, S., Proix, T., Atasoy, S., & Kozloski, J. R. (2021). Robustness of connectome harmonics to local gray matter and long-range white matter connectivity changes. *NeuroImage*, *224*, 117364.
- Nguyen, M., Wong, Y. C., Ysselstein, D., Severino, A., & Krainc, D. (2019). Synaptic, Mitochondrial, and Lysosomal Dysfunction in Parkinson's Disease. *Trends in Neurosciences*, *42*(2), 140–149.
- Nitrini, R., Bucki, S. M. D., Yassuda, M. S., Fichman, H. C., & Caramelli, P. (2021). The Figure

Memory Test: diagnosis of memory impairment in populations with heterogeneous educational background. *Dementia & Neuropsychologia*, *15*(2), 173–185.

Olson, I. R., Plotzker, A., & Ezzyat, Y. (2007). The Enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain: A Journal of Neurology*, *130*(Pt 7), 1718–1731.

Ou, R., Hou, Y., Liu, K., Lin, J., Jiang, Z., Wei, Q., Zhang, L., Cao, B., Zhao, B., Song, W., & Shang, H. (2021). Progression of Fatigue in Early Parkinson's Disease: A 3-Year Prospective Cohort Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *13*, 701906.

Pagonabarraga, J., Corcuera-Solano, I., Vives-Gilabert, Y., Llebaria, G., García-Sánchez, C., Pascual-Sedano, B., Delfino, M., Kulisevsky, J., & Gómez-Ansón, B. (2013). Pattern of regional cortical thinning associated with cognitive deterioration in Parkinson's disease. *PloS One*, *8*(1), e54980.

Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Strafella, A. P., & Krack, P. (2015). Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurology*, *14*(5), 518–531.

Pagonabarraga, J., Martínez-Horta, S., Fernández de Bobadilla, R., Pérez, J., Ribosa-Nogué, R., Marín, J., Pascual-Sedano, B., García, C., Gironell, A., & Kulisevsky, J. (2016). Minor hallucinations occur in drug-naive Parkinson's disease patients, even from the premotor phase. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *31*(1), 45–52.

Pajares, M., I Rojo, A., Manda, G., Bosca, L., & Cuadrado, A. (2020). Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells*, *9*(7).

<https://doi.org/10.3390/cells9071687>

Paolo, A. M., Tröster, A. I., Glatt, S. L., Hubble, J. P., & Koller, W. C. (1995). Differentiation of the dementias of Alzheimer's and Parkinson's disease with the dementia rating scale. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *8*(3), 184–188.

Pavese, N., Metta, V., Bose, S. K., Chaudhuri, K. R., & Brooks, D. J. (2010). Fatigue in Parkinson's disease is linked to striatal and limbic serotonergic dysfunction. *Brain: A Journal of Neurology*,

133(11), 3434–3443.

- Pereira, G. M., Soares, N. M., Bruscato, N. M., Moriguchi, E. H., Senger, J., Werle, B. M., Almeida, R. M. M. de, Schumacher-Schuh, A. F., & Rieder, C. R. de M. (2021). Prevalence and incidence of Parkinson's disease and other forms of parkinsonism in a cohort of elderly individuals in Southern Brazil: protocol for a population-based study. *BMJ Open*, *11*(12), e054423.
- Pereira, J. B., Hall, S., Jalakas, M., Grothe, M. J., Strandberg, O., Stomrud, E., Westman, E., van Westen, D., & Hansson, O. (2020). Longitudinal degeneration of the basal forebrain predicts subsequent dementia in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, *139*, 104831.
- Pérez-Pérez, J., Pagonabarraga, J., Martínez-Horta, S., Fernández-Bobadilla, R., Sierra, S., Pascual-Sedano, B., Gironell, A., & Kulisevsky, J. (2015). Head-to-Head Comparison of the Neuropsychiatric Effect of Dopamine Agonists in Parkinson's Disease: A Prospective, Cross-Sectional Study in Non-demented Patients. *Drugs & Aging*, *32*(5), 401–407.
- Pezzoli, S., Sánchez-Valle, R., Solanes, A., Kempton, M. J., Bandmann, O., Shin, J. I., Cagnin, A., Goldman, J. G., Merkitch, D., Firbank, M. J., Taylor, J.-P., Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Blanc, F., Verdolini, N., Venneri, A., & Radua, J. (2021). Neuroanatomical and cognitive correlates of visual hallucinations in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: Voxel-based morphometry and neuropsychological meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *128*, 367–382.
- Pfeffer, R. I., Kurosaki, T. T., Harrah, C. H., Jr, Chance, J. M., & Filos, S. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journal of Gerontology*, *37*(3), 323–329.
- Polymeropoulos, M. H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S. E., Dehejia, A., Dutra, A., Pike, B., Root, H., Rubenstein, J., Boyer, R., Stenroos, E. S., Chandrasekharappa, S., Athanassiadou, A., Papapetropoulos, T., Johnson, W. G., Lazzarini, A. M., Duvoisin, R. C., Di Iorio, G., Golbe, L. I., & Nussbaum, R. L. (1997). Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with

Parkinson's disease. *Science*, 276(5321), 2045–2047.

Potgieser, A. R. E., van der Hoorn, A., Meppelink, A. M., Teune, L. K., Koerts, J., & de Jong, B. M.

(2014). Anterior temporal atrophy and posterior progression in patients with Parkinson's disease.

*Neuro-Degenerative Diseases*, 14(3), 125–132.

R Core Team. (2016). R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria.

Retrieved from <https://www.R-project.org/>

Ray, N. J., Bradburn, S., Murgatroyd, C., Toseeb, U., Mir, P., Kountouriotis, G. K., Teipel, S. J., &

Grothe, M. J. (2018). In vivo cholinergic basal forebrain atrophy predicts cognitive decline in de

novo Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 141(1), 165–176.

Reijnders, J. S. A. M., Scholtissen, B., Weber, W. E. J., Aalten, P., Verhey, F. R. J., & Leentjens, A. F.

G. (2010). Neuroanatomical correlates of apathy in Parkinson's disease: A magnetic resonance

imaging study using voxel-based morphometry. *Movement Disorders: Official Journal of the*

*Movement Disorder Society*, 25(14), 2318–2325.

Remy, P., Doder, M., Lees, A., Turjanski, N., & Brooks, D. (2005). Depression in Parkinson's disease:

loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain: A Journal of*

*Neurology*, 128(Pt 6), 1314–1322.

Reuter, M., Rosas, H. D., & Fischl, B. (2010). Highly accurate inverse consistent registration: a robust

approach. *NeuroImage*, 53(4), 1181–1196.

Reuter, M., Schmansky, N. J., Rosas, H. D., & Fischl, B. (2012). Within-subject template estimation

for unbiased longitudinal image analysis. *NeuroImage*, 61(4), 1402–1418.

Robert, G., Le Jeune, F., Dondaine, T., Drapier, S., Péron, J., Lozachmeur, C., Sauleau, P.,

Houvenaghel, J.-F., Travers, D., Millet, B., Vérin, M., & Drapier, D. (2014). Apathy and impaired

emotional facial recognition networks overlap in Parkinson's disease: a PET study with

conjunction analyses. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 85(10), 1153–1158.

- Robert, P., Lanctôt, K. L., Agüera-Ortiz, L., Aalten, P., Bremond, F., Defrancesco, M., Hanon, C., David, R., Dubois, B., Dujardin, K., Husain, M., König, A., Levy, R., Mantua, V., Meulien, D., Miller, D., Moebius, H. J., Rasmussen, J., Robert, G., ... Manera, V. (2018). Is it time to revise the diagnostic criteria for apathy in brain disorders? The 2018 international consensus group. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, *54*, 71–76.
- Robert, P., Onyike, C. U., Leentjens, A. F. G., Dujardin, K., Aalten, P., Starkstein, S., Verhey, F. R. J., Yessavage, J., Clement, J. P., Drapier, D., Bayle, F., Benoit, M., Boyer, P., Lorca, P. M., Thibaut, F., Gauthier, S., Grossberg, G., Vellas, B., & Byrne, J. (2009). Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer’s disease and other neuropsychiatric disorders. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, *24*(2), 98–104.
- Rocha, N. P., Assis, F., Scalzo, P. L., Vieira, É. L. M., Barbosa, I. G., de Souza, M. S., Christo, P. P., Reis, H. J., & Teixeira, A. L. (2018). Reduced Activated T Lymphocytes (CD4+CD25+) and Plasma Levels of Cytokines in Parkinson’s Disease. *Molecular Neurobiology*, *55*(2), 1488–1497.
- RStudio Team (2022). RStudio: Integrated Development Environment for R. RStudio, PBC, Boston, MA URL <http://www.rstudio.com/>
- Saari, T., Koivisto, A., Hintsala, T., Hänninen, T., & Hallikainen, I. (2020). Psychometric Properties of the Neuropsychiatric Inventory: A Review. *Journal of Alzheimer’s Disease: JAD*.  
<https://doi.org/10.3233/JAD-200739>
- Salminen, L. E., Tubi, M. A., Bright, J., Thomopoulos, S. I., Wieand, A., & Thompson, P. M. (2022). Sex is a defining feature of neuroimaging phenotypes in major brain disorders. *Human Brain Mapping*, *43*(1), 500–542.
- Sanchez, M. A. D. S., Correa, P. C. R., & Lourenço, R. A. (2011). Cross-cultural Adaptation of the “Functional Activities Questionnaire - FAQ” for use in Brazil. *Dementia & Neuropsychologia*, *5*(4), 322–327.

- Sasikumar, S., & Strafella, A. P. (2020). Imaging Mild Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology, 11*, 47.
- Schapira, A. H. V., Chaudhuri, K. R., & Jenner, P. (2017). Non-motor features of Parkinson disease. *Nature Reviews. Neuroscience, 18*(7), 435–450.
- Scherfler, C., Frauscher, B., Schocke, M., Iranzo, A., Gschliesser, V., Seppi, K., Santamaria, J., Tolosa, E., Högl, B., Poewe, W., & SINBAR (Sleep Innsbruck Barcelona) Group. (2011). White and gray matter abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a diffusion-tensor imaging and voxel-based morphometry study. *Annals of Neurology, 69*(2), 400–407.
- Ségonne, F., Dale, A. M., Busa, E., Glessner, M., Salat, D., Hahn, H. K., & Fischl, B. (2004). A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *NeuroImage, 22*(3), 1060–1075.
- Seppi, K., Ray Chaudhuri, K., Coelho, M., Fox, S. H., Katzenschlager, R., Perez Lloret, S., Weintraub, D., Sampaio, C., & the collaborators of the Parkinson's Disease Update on Non-Motor Symptoms Study Group on behalf of the Movement Disorders Society Evidence-Based Medicine Committee. (2019). Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society, 34*(2), 180–198.
- Silberman, C. D., Laks, J., Capitão, C. F., Rodrigues, C. S., Moreira, I., & Engelhardt, E. (2006). Recognizing depression in patients with Parkinson's disease: accuracy and specificity of two depression rating scale. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 64*(2B), 407–411.
- Sjoberg, D., Whiting, K., Curry, M., Lavery, J., & Larmarange, J. (2021). Reproducible Summary Tables with the gtsummary Package. *The R Journal, 13*(1), 570.
- Smith, E. R., Perrin, P. B., Tyler, C. M., Lageman, S. K., & Villaseñor, T. (2019). Parkinson's Symptoms and Caregiver Burden and Mental Health: A Cross-Cultural Mediation Model. *Behavioural Neurology, 2019*, 1396572.



- Sommerauer, M., Fedorova, T. D., Hansen, A. K., Knudsen, K., Otto, M., Jeppesen, J., Frederiksen, Y., Blicher, J. U., Geday, J., Nahimi, A., Damholdt, M. F., Brooks, D. J., & Borghammer, P. (2018). Evaluation of the noradrenergic system in Parkinson's disease: an 11C-MeNER PET and neuromelanin MRI study. *Brain: A Journal of Neurology*, *141*(2), 496–504.
- Sonkusare, S., Nguyen, V. T., Moran, R., van der Meer, J., Ren, Y., Koussis, N., Dionisio, S., Breakspear, M., & Guo, C. (2020). Intracranial-EEG evidence for medial temporal pole driving amygdala activity induced by multi-modal emotional stimuli. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *130*, 32–48.
- Starkstein, S. E., & Brockman, S. (2018). The neuroimaging basis of apathy: Empirical findings and conceptual challenges. *Neuropsychologia*, *118*(Pt B), 48–53.
- Starkstein, S. E., Mayberg, H. S., Preziosi, T. J., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., & Robinson, R. G. (1992). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *4*(2), 134–139.
- Statistics. (n.d.). Parkinson's Foundation. Retrieved July 4, 2022, from <https://www.parkinson.org/Understanding-Parkinsons/Statistics>
- Stefani, A., & Högl, B. (2020). Sleep in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *45*(1), 121–128.
- Steffener, J. (2021). Education and age-related differences in cortical thickness and volume across the lifespan. *Neurobiology of Aging*, *102*, 102–110.
- Sterling, N. W., Wang, M., Zhang, L., Lee, E.-Y., Du, G., Lewis, M. M., Styner, M., & Huang, X. (2016). Stage-dependent loss of cortical gyrification as Parkinson disease “unfolds.” *Neurology*, *86*(12), 1143–1151.
- St Louis, E. K., & Boeve, B. F. (2017). REM Sleep Behavior Disorder: Diagnosis, Clinical Implications, and Future Directions. *Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic*, *92*(11), 1723–1736.

- Sui, J., Jiang, R., Bustillo, J., & Calhoun, V. (2020). Neuroimaging-based Individualized Prediction of Cognition and Behavior for Mental Disorders and Health: Methods and Promises. *Biological Psychiatry*, 88(11), 818–828.
- Surdhar, I., Gee, M., Bouchard, T., Coupland, N., Malykhin, N., & Camicioli, R. (2012). Intact limbic-prefrontal connections and reduced amygdala volumes in Parkinson's disease with mild depressive symptoms. *Parkinsonism & Related Disorders*, 18(7), 809–813.
- Teixeira, A. L., Gonzales, M. M., de Souza, L. C., & Weisenbach, S. L. (2021). Revisiting Apathy in Alzheimer's Disease: From Conceptualization to Therapeutic Approaches. *Behavioural Neurology*, 2021, 6319826.
- Thobois, S., Lhommée, E., Klinger, H., Ardouin, C., Schmitt, E., Bichon, A., Kistner, A., Castrioto, A., Xie, J., Fraix, V., Pelissier, P., Chabardes, S., Mertens, P., Quesada, J.-L., Bosson, J.-L., Pollak, P., Broussolle, E., & Krack, P. (2013). Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil. *Brain: A Journal of Neurology*, 136(Pt 5), 1568–1577.
- Tumas, V., Rodrigues, G. G. R., Farias, T. L. A., & Crippa, J. A. S. (2008). The accuracy of diagnosis of major depression in patients with Parkinson's disease: a comparative study among the UPDRS, the geriatric depression scale and the Beck depression inventory. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 66(2A), 152–156.
- Vale, T. C., Barbosa, M. T., Resende, E. de P. F., Maia, D. P., Cunningham, M. C. Q., Guimarães, H. C., Machado, J. C. B., Teixeira, A. L., Cardoso, F., & Caramelli, P. (2018). Parkinsonism in a population-based study of individuals aged 75+ years: The Pietà study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 56, 76–81.
- Valli, M., Mihaescu, A., & Strafella, A. P. (2019). Imaging behavioural complications of Parkinson's disease. *Brain Imaging and Behavior*, 13(2), 323–332.
- Vignando, M., Ffytche, D., Lewis, S. J. G., Lee, P. H., Chung, S. J., Weil, R. S., Hu, M. T., Mackay, C.

- E., Griffanti, L., Pins, D., Dujardin, K., Jardri, R., Taylor, J.-P., Firbank, M., McAlonan, G., Mak, H. K. F., Ho, S. L., & Mehta, M. A. (2022). Mapping brain structural differences and neuroreceptor correlates in Parkinson's disease visual hallucinations. *Nature Communications*, *13*(1), 519.
- Wang, H., Liu, Y., Zhao, J., Guo, X., Hu, M., & Chen, Y. (2021). Possible inflammatory mechanisms and predictors of Parkinson's disease patients with fatigue (Brief Review). *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *208*, 106844.
- Wang, Z., Williams, V. J., Stephens, K. A., Kim, C.-M., Bai, L., Zhang, M., & Salat, D. H. (2020). The effect of white matter signal abnormalities on default mode network connectivity in mild cognitive impairment. *Human Brain Mapping*, *41*(5), 1237–1248.
- Weil, R. S., Schrag, A. E., Warren, J. D., Crutch, S. J., Lees, A. J., & Morris, H. R. (2016). Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, *139*(11), 2827–2843.
- Weintraub, D., Aarsland, D., Chaudhuri, K. R., Dobkin, R. D., Leentjens, A. F., Rodriguez-Violante, M., & Schrag, A. (2022). The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges. *Lancet Neurology*, *21*(1), 89–102.
- Weisskopf, M. G., Knekt, P., O'Reilly, E. J., Lyytinen, J., Reunanen, A., Laden, F., Altshul, L., & Ascherio, A. (2010). Persistent organochlorine pesticides in serum and risk of Parkinson disease. *Neurology*, *74*(13), 1055–1061.
- Wen, M.-C., Chan, L. L., Tan, L. C. S., & Tan, E. K. (2016). Depression, anxiety, and apathy in Parkinson's disease: insights from neuroimaging studies. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, *23*(6), 1001–1019.
- Ye, Q., Wen, Y., Al-Kuwari, N., & Chen, X. (2020). Association Between Parkinson's Disease and Melanoma: Putting the Pieces Together. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *12*, 60.
- Yu, S.-Y., Zhu, W.-L., Guo, P., Li, S.-W., Liu, Y.-O., Lian, T.-H., Ding, D.-Y., Li, D.-N., Li, L.-X.,

Liu, L., Zhao, H., Zuo, L.-J., Hu, Y., Yu, Q.-J., Jin, Z., Wang, R.-D., Gao, J.-H., Zhu, R.-Y., Wang, X.-M., & Zhang, W. (2020). Clinical features and brain structural changes in magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease patients with apathy. *Aging, 12*(19), 19083–19094.

Zhang, W.-N., Chang, S.-H., Guo, L.-Y., Zhang, K.-L., & Wang, J. (2013). The neural correlates of reward-related processing in major depressive disorder: a meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *Journal of Affective Disorders, 151*(2), 531–539.

Zhang, X., Kim, J., & Tonegawa, S. (2020). Amygdala Reward Neurons Form and Store Fear Extinction Memory. *Neuron, 105*(6), 1077–1093.e7.

# ANEXOS

## ANEXO A. Termo de consentimento livre e esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### Aspectos neuroimunofarmacológicos envolvidos na Doença de Parkinson

---

**Introdução:** Você está sendo convidado a participar desta pesquisa clínica. É muito importante que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre os procedimentos propostos antes de aceitar participar da mesma. Esta declaração descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e riscos do estudo, e o seu direito de sair do estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre o resultado do estudo. Estas informações estão sendo dadas para esclarecer quaisquer dúvidas sobre a pesquisa proposta, antes de obter o seu consentimento. Se ainda assim persistirem dúvidas a respeito do estudo, pergunte ao pesquisador responsável.

**Objetivo:** O objetivo deste estudo é avaliar os níveis de determinadas moléculas/substâncias no plasma (citocinas/quimiocinas) e nos leucócitos/glóbulos brancos do sangue de pacientes com doença de Parkinson e em indivíduos controles. Esse estudo buscará identificar variações na quantidade de expressão dessas moléculas entre os pacientes com doença de Parkinson e idosos sem doenças neurodegenerativas e/ou psiquiátricas, o que poderá contribuir para a sua diferenciação e para o maior entendimento da Doença de Parkinson.

**Resumo:** A doença de Parkinson (DP) é uma doença degenerativa, crônica e progressiva, que acomete em geral pessoas idosas. Ela ocorre pela perda de neurônios do sistema nervoso central em uma região conhecida como substância negra (ou nigra). Os neurônios dessa região sintetizam o neurotransmissor dopamina, cuja diminuição nessa área provoca sintomas principalmente motores. Os principais sintomas motores se manifestam por tremor, rigidez muscular, diminuição da velocidade dos movimentos e distúrbios do equilíbrio e da marcha. Entretanto, também podem ocorrer outros sintomas, como depressão, alterações do sono, diminuição da memória e distúrbios do sistema nervoso autônomo. A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum após a doença de Alzheimer e é altamente incapacitante. Entretanto, não se sabe a exata dimensão dos aspectos neuroimunofarmacológicos sobre essa doença.

**Procedimentos:** Este estudo irá consistir de uma avaliação clínica padronizada realizada por profissional capacitado. Este profissional aplicará alguns questionários e testes para investigar a presença de alterações motoras, cognitivas e do comportamento. A aplicação desses testes e questionários não traz constrangimentos ao paciente e o único possível incômodo refere-se ao tempo de duração da entrevista, que pode durar de 40 a 60 minutos. Posteriormente, será realizada coleta de 20,0mL de sangue com material descartável apropriado. Esse sangue será encaminhado para o estudo laboratorial. A coleta de sangue venoso implica em risco mínimo de acidente de punção, caracterizado por extravasamento sanguíneo para o tecido abaixo da pele, provocando uma pequena "mancha roxa" no local. Para minimizar este risco, a coleta de sangue será realizada por profissional treinado, com capacidade técnica e experiência que estará atento e tomará todas as providências necessárias.

**Critérios de inclusão:** Serão incluídos pacientes de ambos os sexos com o diagnóstico estabelecido de doença de Parkinson e que pretendam participar do estudo. Para fins de comparação, também serão incluídos voluntários hígidos (ver Grupo Controle).

**Grupo Controle:** Este grupo constitui-se dos voluntários que não apresentam diagnóstico para doença de Parkinson ou qualquer outra doença neurodegenerativa ou psiquiátrica. Os dados provenientes dos participantes desse grupo serão utilizados apenas para fim de comparação com os grupos de pacientes supracitados.

**Benefícios:** Não haverá compensação financeira pela sua participação, nem remuneração financeira do pesquisador, cujo interesse é apenas científico. O participante não terá nenhum benefício direto além de estar contribuindo para o desenvolvimento científico e a melhor compreensão da doença de Parkinson. A participação no estudo também não implicará em ônus financeiro (despesas) para você.

**Confidencialidade:** Os registros de sua participação neste estudo serão mantidos confidencialmente até onde é permitido por lei e todas as informações estarão restritas à equipe responsável pelo projeto. No entanto, o pesquisador e, sob certas

circunstâncias, o Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG, poderão verificar e ter acesso aos dados confidenciais que o identificam pelo nome. Qualquer publicação dos dados não o identificará. Ao assinar este formulário de consentimento, você autoriza o pesquisador a fornecer seus registros médicos para o Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG, além da divulgação dos dados desta para o meio científico desde que não haja quebra de confidencialidade.

**Desligamento:** A sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa em participar ou seu desligamento do estudo não envolverá penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Você poderá cessar sua participação a qualquer momento sem afetar seu acompanhamento médico em andamento.

**Emergência / contato com a Comissão de Ética:** É garantido seu direito a respostas a eventuais dúvidas que surgirem durante o estudo. Assim, se você tiver qualquer dúvida ou apresentar qualquer problema médico, contate o Prof. Helton J. Reis pelo telefone 3409-2719 ou o Comitê de Ética em Pesquisa (COEP/UFMG) no telefone 3409-4592. O COEP/UFMG localiza-se na Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II, 2º. Andar, Campus Pampulha da UFMG, Belo Horizonte, CEP31270-901.

**Consentimento:** Li e entendi as informações precedentes. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando o meu consentimento para participar do estudo, até que eu decida o contrário.

#### TERMO DE CONSENTIMENTO

Declaro que, após convenientemente esclarecido (a) pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, autorizo a coleta de 20,0mL de sangue para ser utilizado na pesquisa descrita acima.

Nome do voluntário participante: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura do voluntário participante: \_\_\_\_\_

Nome médico responsável: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura do médico responsável: \_\_\_\_\_

---

NATÁLIA PESSOA ROCHA

ALUNA DE DOUTORADO – CO-RESPONSÁVEL PELO PROJETO

TEL.: 34092719

## ANEXO B. Roteiro de avaliação

**ROTEIRO DE AVALIAÇÃO**

DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Dados Gerais:**

Nome do paciente: \_\_\_\_\_ **Identificação:** \_\_\_\_\_

Sexo: ( ) F ( ) M Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Estado Civil: \_\_\_\_\_ Escolaridade (anos): \_\_\_\_\_

Altura: \_\_\_\_\_ cm Massa corporal: \_\_\_\_\_ Kg

Profissão: \_\_\_\_\_ Estado previdenciário: \_\_\_\_\_

Tel: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_ Bairro: \_\_\_\_\_

Cep: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_

Co-morbidades: ( ) HAS ( ) Diabetes ( ) Cardiopatia ( ) Hipotireoidismo

( ) Outras: \_\_\_\_\_

Tabagista: ( ) Não ( ) Sim Cigarros por dia: \_\_\_\_\_

Etilista: ( ) Não ( ) Sim vezes por semana: \_\_\_\_\_

Medicamentos em uso: \_\_\_\_\_

**Critérios de exclusão:**

Uso atual (últimas quatro semanas) de antibióticos, anti-inflamatórios não esteróides ou corticóides: \_\_\_\_\_

Presença de doença inflamatória, auto-imune ou processo infeccioso em atividade nas últimas 4 semanas ou neoplasia: \_\_\_\_\_

Histórico de outras doenças neurodegenerativas ou doenças psiquiátricas: \_\_\_\_\_

**Informações sobre a Doença de Parkinson:**

Início dos sintomas: \_\_\_\_\_ Tempo de diagnóstico: \_\_\_\_\_

UPDRS: \_\_\_\_\_

Hoehn e Yahr: \_\_\_\_\_ Schwab e England: \_\_\_\_\_

**Informações sobre os medicamentos utilizados para a Doença de Parkinson:**

Medicamentos em uso para tratamento da Doença de Parkinson: \_\_\_\_\_

Dose Levodopa: \_\_\_\_\_

Início do uso de Levodopa \_\_\_\_\_

Latência / duração: \_\_\_\_\_

Efeitos Colaterais: ( ) Sim ( ) Não

( ) Discinesias ( ) Fenômeno On-Off ( ) Flutuação ( ) Wearing-Off

( ) Outros: \_\_\_\_\_

Alteração do sono: ( ) Sim ( ) Não

Quadros psiquiátricos relevantes (alterações comportamentais, alucinações): ( ) Sim ( ) Não

**Avaliações complementares:**

MEEM: \_\_\_\_\_

BAF: \_\_\_\_\_

BDI: \_\_\_\_\_

PDQ-39: \_\_\_\_\_