

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:
BIOQUÍMICA

Laura Willers de Souza

**RELAÇÃO DO CORTISOL CENTRAL E PERIFÉRICO COM A
NEUROLOGIA DE PACIENTES DO *CONTINUUM* DA DOENÇA DE
ALZHEIMER**

Porto Alegre

2022

Laura Willers de Souza

**RELAÇÃO DO CORTISOL CENTRAL E PERIFÉRICO COM A
NEUROLOGIA DE PACIENTES DO *CONTINUUM* DA DOENÇA DE
ALZHEIMER**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestra em Bioquímica.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo R. Zimmer

Porto Alegre

2022

CIP - Catalogação na Publicação

de Souza, Laura Willers
Relação do cortisol central e periférico com a
neuropatologia de pacientes do continuum da doença de
Alzheimer / Laura Willers de Souza. -- 2022.
108 f.
Orientador: Eduardo R. Zimmer.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da
Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências
Biológicas: Bioquímica, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Cortisol. 2. Espessura cortical do cérebro. 3.
Doença de Alzheimer. I. Zimmer, Eduardo R., orient.
II. Título.

Ao meu avô Jacob Antônio Willers.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, pelo imenso apoio emocional (e financeiro) e pelo seu amor incondicional. Sou muito grata a tudo o que me ensinaram e proporcionaram, principalmente a sempre buscar pelo conhecimento. Muito obrigada por todos os conselhos certos que eu muito precisei ao longo destes anos.

Agradeço também ao meu irmão, quem sempre me ajudou a continuar com o sorriso no rosto e sempre esteve disposto a me ajudar no que fosse preciso.

E aos meus dindos, em especial dinda Fátima e Zoraida, obrigada por serem como mães para mim. O apoio de vocês sempre foi fundamental!

Não há palavras suficientes para agradecer todo o apoio do meu namorado, aquele que aguentou todos os momentos difíceis ao meu lado e me ajudou a dar a volta por cima todas as vezes. Muito obrigada pelo imenso cuidado, carinho e amor e por todas as comidas maravilhosas. Amo você!

Sou imensamente grata também por todas as amizades que me mantiveram sã nesses anos de pandemia, junto a dissertação, especialização e tantos outros desafios. Amo todos vocês!

À Bruna dos Santos, muito obrigada por sempre ter o conselho certo para dar e por todos os momentos que passamos juntas, todos os aprendizados, todas as risadas, lágrimas, carinhos e diversões. Enfim, por essa amizade linda que agora, mesmo longe, continua exatamente igual.

Também preciso agradecer aos meus amigos de longa data, aqueles que me ajudaram e me incentivaram mesmo à distância. À Giovanna Valentini e Rafael Corrêa, muito obrigada por todo o amor e carinho e por sempre torcerem por mim.

Agradeço também à minha colega de cursinho, apartamento e agora grande amiga, Bruna Franchini, por todo o afeto, por sempre me ouvir e se disponibilizar a ajudar.

Agradeço, por fim, a todos os colegas do Laboratório de Neuroimagem, um local de trabalho que transborda amor, admiração e suporte como nunca antes eu havia visto ou vivenciado. Fazer parte deste lab fez reviver minha paixão e entusiasmo pela pesquisa. Todos vocês são excepcionais!

Em especial, gostaria de agradecer aos colegas que me deram todo o suporte para a realização dessa dissertação e de outros projetos: Andrei Bieger, Dr. Wyllians Vendramini Borelli, Dr. Marco Antônio de Bastiani e Dr. Guilherme Bauer Negrini. Sem vocês nada do que está descrito abaixo teria acontecido, e também nada do que estamos realizando no momento. MUITÍSSIMO obrigada por todos os aprendizados, por aguentar meus surtos e me ajudar a superá-los e por sempre estarem dispostos a ajudar. Minha admiração por vocês é enorme!

E não poderia deixar de agradecer àquele que me acolheu de braços abertos, sem nem pestanejar. Meu orientador/mentor/mestre, Dr. Eduardo Zimmer. Não tenho palavras para agradecer todo o suporte; todos os conselhos; por me deixar crescer, aprender e me desenvolver no meu tempo; por acreditar em mim e nas minhas ideias e me incentivar desde o primeiro dia. Serei eternamente grata!

SUMÁRIO

PARTE I	1
RESUMO	2
ABSTRACT	3
LISTA DE ABREVIATURAS	4
1 INTRODUÇÃO	6
1.1 DOENÇA DE ALZHEIMER	6
1.1.1 Neuropatologia	7
1.1.2 Diagnóstico biológico	10
1.1.2.1 Ressonância magnética como biomarcador de lesão neuronal e neurodegeneração	12
1.1.3 Diagnóstico clínico	13
1.2 O CORTISOL E A DOENÇA DE ALZHEIMER.....	14
1.2.1 Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal	15
1.2.2 Hipótese da Cascata de Glicocorticoides	17
1.2.2.1 Hipercolesterolemia e a Doença de Alzheimer	19
1.3 LACUNAS NO ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE HIPERCORTISOLEMIA E DOENÇA DE ALZHEIMER	22
2 OBJETIVOS	24
2.1 OBJETIVO GERAL	24
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
PARTE II	25
3 MATERIAIS E MÉTODOS	26
3.1 BANCO DE DADOS.....	26
3.2 PARTICIPANTES.....	27
3.3 MEDIÇÕES LIQUÓRICAS	28
3.3.1 Quantificação de cortisol no LCR	28

3.3.2 Quantificação de Aβ42 e p-tau₁₈₁ no LCR	29
3.4 MEDIÇÕES PLASMÁTICAS.....	29
3.4.1 Quantificação de cortisol no plasma	30
3.5 GRUPOS EXPERIMENTAIS	30
3.6 AQUISIÇÃO, PÓS-PROCESSAMENTO E ANÁLISE DAS IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CEREBRAL	31
3.6.1 Aquisição	31
3.6.2 Pós-processamento	32
3.6.3 Controle de qualidade	40
3.6.4 Análise estatística <i>vertex-wise</i>	40
3.7 ANÁLISES ESTÁTISTICAS	42
4 RESULTADOS	43
4.1 CORTISOL LIQUÓRICO.....	43
4.1.1 Associação entre espessura cortical e cortisol liquórico	43
4.1.2 Associação entre espessura cortical, cortisol liquórico e diagnóstico	46
4.1.3 Associação entre espessura cortical, cortisol liquórico e neuropatologia	48
4.2 CORTISOL PLASMÁTICO.....	51
4.2.1 Associação entre espessura cortical e cortisol plasmático	51
4.2.2 Associação entre espessura cortical, cortisol plasmático e diagnóstico	54
4.2.3 Associação entre espessura cortical, cortisol plasmático e neuropatologia	56
PARTE III	59
5 DISCUSSÃO	60
5.1 REGIÕES CEREBRAIS RELACIONADAS AOS NÍVEIS DE CORTISOL.....	64
5.2 FORÇAS E LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	68
5.3 REPERCUSSÃO CLÍNICA E IMPLICAÇÕES PARA ESTUDOS FUTUROS ..	70

6 CONCLUSÃO	72
7 PERSPECTIVAS.....	73
8 APOIO E FOMENTO	74
9 MATERIAL SUPLEMENTAR.....	75
REFERÊNCIAS.....	78
PARTE I E III:.....	78
PARTE II:.....	96
LISTA DE FIGURAS.....	99
LISTA DE TABELAS	100

RESUMO

Níveis aumentados de cortisol são associados as principais características neuropatológicas da doença de Alzheimer (DA), como o acúmulo da proteína beta-amiloide ($A\beta$), hiperfosforilação da proteína tau e atrofia de regiões tipicamente atingidas na DA. Interessantemente, a atrofia dessas regiões parece ser o ponto desencadeador da hipercortisolemia, e por isso, pode ser a conexão entre essa condição e a DA. No entanto, com exceção do hipocampo, a atrofia cerebral relacionada a hipercortisolemia foi pouquíssimo explorada em pacientes do *continuum* da DA. Dessa forma, o objetivo desta dissertação foi investigar a associação entre níveis de cortisol central e periférico com a espessura cortical cerebral de pacientes do *continuum* biológico e clínico da DA. Para isso, pacientes que possuíam os dados das concentrações de cortisol plasmático ou do líquido cefalorraquidiano (LCR), imagens de ressonância magnética (RM) cerebral e concentração de $A\beta_{42}$ e p-tau₁₈₁ no LCR, na primeira coleta, foram selecionados do banco de dados do *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI). Os pacientes foram divididos de acordo com: o diagnóstico clínico, nos grupos CN (participantes cognitivamente normais) e CP (participantes cognitivamente prejudicados, diagnosticados com comprometimento cognitivo leve ou DA); diagnóstico biológico em A-T- (concentrações no LCR de $A\beta_{42} \geq 976,6\text{pg/ml}$ e p-tau₁₈₁ $< 24\text{pg/ml}$) e A+T+ (concentrações no LCR de $A\beta_{42} < 976,6\text{pg/ml}$ e p-tau₁₈₁ $\geq 24\text{pg/ml}$). As imagens de RM cerebral foram processadas através do protocolo de parcelação e segmentação volumétrica do software FreeSurfer (versão 7.1.1) para a obtenção de mapas estatísticos da espessura cortical cerebral. Foram realizadas análises *vertex-wise* dos mapas de espessura cortical através de três modelos lineares gerais: (1) cortisol como variável independente, sem divisão de grupo; (2) cortisol, diagnóstico e interação, dividido em CN e CP; (3) cortisol, patologia e interação, dividido em A-T- e A+T+. Essas análises foram corrigidas para múltiplas comparações através da formação de clusters ($p < 0,01$) e permutação (simulação de Monte Carlo de 10.000 iterações). A amostra de cortisol do LCR foi composta por 300 pacientes com média de cortisol de 8,42ng/ml. Os grupos CN ($n=89$) e CP ($n=211$) não diferiram quanto aos níveis de cortisol ($p=0,138$), enquanto os grupos A-T- ($n=62$) e A+T+ ($n=148$), diferiram ($p=0,0338$), com o segundo grupo apresentando maiores concentrações (16,2ng/ml). Já a amostra de cortisol plasmático foi composta por 544 pacientes com média de cortisol de 2,11ng/ml. E nesse caso, tanto os grupos CN ($n=54$) e CP ($n=490$), quanto os grupos A-T- ($n=76$) e A+T+ ($n=167$), não diferiram quanto aos níveis de cortisol ($p=0,647$; $p=0,846$). Interessantemente, nas duas amostras, as interações entre cortisol e classificação clínica e neuropatologia da DA se mostraram não significativas. Porém, foi verificada uma correlação negativa entre as concentrações de cortisol dos dois compartimentos com a espessura cortical de diversas regiões cerebrais, tipicamente afetadas pela DA. A partir disso, propõe-se um mecanismo de vulnerabilidade dos altos níveis de cortisol em regiões afetadas pela DA, podendo acelerar a progressão da doença.

Palavras-chave: cortisol; espessura cortical do cérebro; doença de Alzheimer.

ABSTRACT

Elevated levels of cortisol have been associated with the main neuropathological characteristics of Alzheimer's disease (AD), such as the accumulation of beta-amyloid protein ($A\beta$), hyperphosphorylation of tau protein, and atrophy of regions typically affected in AD. It is noteworthy that the atrophy of these regions appears to trigger hypercortisolemia, which may be a connection between this condition and AD. However, with the exception of the hippocampus, brain atrophy related to hypercortisolemia has been relatively under-explored in patients within the spectrum of AD. Thus, the aim of this dissertation was to investigate the association between central and peripheral cortisol levels and the brain cortical thickness of patients in the biological and clinical continuum of AD. This was achieved by selecting patients from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) database who had data on plasma or cerebrospinal fluid (CSF) cortisol concentrations, brain magnetic resonance imaging (MRI) scans, and $A\beta_{42}$ and p-tau₁₈₁ concentrations in the CSF at the baseline. The patients were divided according to: clinical diagnosis, in the CN (cognitively normal) and CI (cognitively impaired, diagnosed with mild cognitive impairment or AD) groups; biological diagnosis in A-T- (CSF concentrations of $A\beta_{42} \geq 976.6$ pg/ml and p-tau₁₈₁ < 24 pg/ml) and A+T+ (CSF concentrations of $A\beta_{42} < 976.6$ pg/ml and p-tau₁₈₁ ≥ 24 pg/ml). Brain MRI scans were processed using FreeSurfer software's volumetric parcellation and segmentation protocol (version 7.1.1) to obtain statistical maps of cortical thickness. Vertex-wise analyses of the cortical thickness maps were performed using three general linear models: (1) cortisol as an independent variable, without group division; (2) cortisol, diagnosis, and interaction, divided into CN and CI; (3) cortisol, pathology, and interaction, divided into A-T- and A+T+. These analyses were corrected for multiple comparisons through cluster formation ($p < 0.01$) and permutation (Monte Carlo simulation of 10,000 iterations). The CSF cortisol sample was composed of 300 patients with a mean cortisol level of 8.42 ng/ml. The CN ($n=89$) and CI ($n=211$) groups did not differ in cortisol levels ($p=0.138$), while the A-T- ($n=62$) and A+T+ ($n=148$) groups did differ ($p=0.0338$), with the latter group having higher concentrations (16.2 ng/ml). The plasma cortisol sample was composed of 544 patients with a mean cortisol level of 2.11 ng/ml. In this case, neither the CN ($n=54$) and CI ($n=490$) groups nor the A-T- ($n=76$) and A+T+ ($n=167$) groups differed in cortisol levels ($p=0.647$; $p=0.846$). Interestingly, it was observed that, in both samples analyzed, there were no significant interactions between cortisol levels and clinical classification or neuropathology of AD. However, a negative correlation was identified between cortisol concentrations of both compartments with the cortical thickness of various brain regions commonly affected by AD. Based on these findings, it is proposed that high cortisol levels may contribute to vulnerability in regions affected by AD, potentially accelerating the progression of the disease.

Keywords: cortisol; brain cortical thickness; Alzheimer's disease.

LISTA DE ABREVIATURAS

- 11 β -HSD1 – 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1
- ACTH – *adrenocorticotropic hormone* (hormônio adrenocorticotrófico)
- ADNI – *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*
- APP – *amyloid precursor protein* (proteína precursora de amiloide)
- A β – *amyloid beta* (beta amiloide)
- BDNF – *brain-derived neurotrophic factor* (fator neurotrófico derivado do cérebro)
- CDR – *Clinical Dementia Rating* (Classificação de Demência Clínica)
- CN – cognitivamente normais
- CP – cognitivamente prejudicados
- CRH – *corticotropin releasing hormone* (hormônio liberador de corticotrofina)
- DA – Doença de Alzheimer
- ERC – *entorhinal cortex* (córtex entorrinal)
- FDG – fluorodeoxiglicose
- FOV – *field of view* (campo de visão)
- FWHM – *Full Width at Half Maximum*
- GDS – *Geriatric Depression Scale* (Escala de Depressão Geriátrica)
- GE – *General Electric*
- GLM – *general linear model* (modelo linear geral)
- GM – *gray matter* (substância cinzenta)
- HIPAA – *Health Insurance Portability and Accountability Act*
- HPA – hipotálamo-pituitária-adrenal
- LCR – líquido cefalorraquidiano
- MAP – *Human Discovery Multi-Analyte Profile*

MCI – *mild cognitive impairment* (comprometimento cognitivo leve)

MMSE – *Mini-Mental State Examination*

MTL – *medial temporal lobe* (lobo temporal medial)

NFTs – *neurofibrillary tangles* (emaranhados neurofibrilares)

NMDA – N-metil D-Aspartato

PET/CT – *positron emission tomography/computed tomography* (tomografia computadorizada por emissão de pósitrons)

p-tau – tau fosforilada

p-tau₁₈₁ – proteína tau fosforilada na treonina 181

RM – ressonância magnética

SBM – *surface-based morphometry* (morfometria baseada em superfície)

SNC – sistema nervoso central

SNR – *signal-to-noise* (relação sinal-ruído)

TC – tomografia computadorizada

T-tau – tau total

1 INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇA DE ALZHEIMER

Em decorrência do notório envelhecimento populacional, há um iminente aumento da incidência e prevalência das doenças relacionadas à idade, principalmente as neurodegenerativas. A maioria dessas doenças culminam no estágio clínico da demência, caracterizada por dificuldades cognitivas que geralmente começam na idade adulta e afetam a capacidade de uma pessoa realizar atividades cotidianas de forma independente (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2022; MANLY *et al.*, 2022; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEUROPSICOLOGIA (SBNP), 2020). Atualmente, existem cerca de 50 milhões de pessoas vivendo com demência no mundo, e estima-se que em 2050 sejam cerca de 150 milhões de pessoas afetadas (NICHOLS *et al.*, 2022; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEUROPSICOLOGIA (SBNP), 2020). Dentre esses casos, 60% a 80% são acometidos pela Doença de Alzheimer (DA), a causa mais prevalente de demência entre a população idosa (MANLY *et al.*, 2022; RAJAN *et al.*, 2021).

A DA possui uma complexa e heterogênea fisiopatologia (CASTELLANI; PERRY, 2014; DEVI; SCHELTENS, 2018), sendo um tipo de demência que resulta em uma deterioração global, progressiva e irreversível de múltiplos domínios cognitivos (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2022). Não havendo prevenção ou tratamento totalmente efetivos, o processo patológico costuma evoluir de forma lenta, sendo que a sobrevida média após o diagnóstico clínico é em torno de 10 anos (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2022; GODYŃ *et al.*, 2016).

Seu nome oficial refere-se ao psiquiatra e neuropatologista alemão Alois Alzheimer, o primeiro a descrever a doença, em 1906. Ele estudou e publicou o caso

da sua paciente Auguste Deter, uma mulher saudável que, aos 51 anos, desenvolveu um quadro de perda progressiva de memória, desorientação, distúrbio de linguagem, por fim tornando-se incapaz de cuidar de si. Após o falecimento de Auguste, aos 55 anos, o Dr. Alzheimer examinou seu cérebro e descreveu as alterações patológicas que hoje são conhecidas como características da doença (ALZHEIMER, 1906, 1907; STELZMANN; NORMAN SCHNITZLEIN; REED MURTAGH, 1995).

1.1.1 Neuropatologia

As alterações neuropatológicas que caracterizam a DA são a presença de placas contendo o peptídeo β -amiloide ($A\beta$ – *amyloid beta*) e emaranhados neurofibrilares (NFTs – *neurofibrillary tangles*) compostos de formas hiperfosforiladas da proteína tau (POLANCO *et al.*, 2018; SERRANO-POZO *et al.*, 2011).

As placas $A\beta$ resultam do acúmulo e deposição extracelular anormal do peptídeo $A\beta$ com 40 ou 42 aminoácidos ($A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$). Esses peptídeos originam-se da proteólise da proteína precursora de amiloide (APP – *amyloid precursor protein*) – proteína transmembrana dos neurônios – após sua clivagem sequencial pelas enzimas β - e γ -secretases, na via amiloidogênica (MURPHY; LEVINE, 2010; O'BRIEN, R. J.; WONG, 2011; SERRANO-POZO *et al.*, 2011). Após sua formação, $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$ agregam-se rapidamente em oligômeros, protofibrilas e fibrilas amiloides (CHEN *et al.*, 2017). As fibrilas são insolúveis e se agregam em placas $A\beta$, estando mais relacionadas a morte neuronal, enquanto os oligômeros são solúveis e se espalham pelo encéfalo à medida que a doença progride, afetando principalmente o funcionamento das sinapses (RASKIN *et al.*, 2015; THAL *et al.*, 2002). Na DA, as placas $A\beta$ normalmente são formadas por um núcleo de fibrilas $A\beta$

insolúveis, rodeadas por fragmentos de neurônios, astrócitos reativos e células microgliais ativadas (RASKIN *et al.*, 2015; SERRANO-POZO *et al.*, 2011).

Já os NFTs são alterações intracelulares encontrados no citoplasma dos neurônios formados pela agregação da proteína tau hiperfosforilada. A tau é uma proteína associada aos microtúbulos, normalmente localizada no axônio, onde facilita fisiologicamente o transporte axonal por meio da ligação e estabilização dos microtúbulos. Porém, na DA, por mecanismos ainda pouco conhecidos, ela sofre hiperfosforilação, levando a mudanças estruturais e conformacionais da proteína. Essa alteração faz com que ela se dissocie dos microtúbulos, danificando-os e desregulando as vias de sinalização intracelulares. À medida que a fosforilação da tau aumenta, ela se torna insolúvel e se agrega em filamentos, formando os NFTs. O desfecho desse processo acaba sendo a morte neuronal, tornando, por fim, os NFTs extraneuronais (emaranhados "fantasmas"; POLANCO *et al.*, 2018; RASKIN *et al.*, 2015; SERRANO-POZO *et al.*, 2011).

Acredita-se que o excesso, acúmulo, depósito e toxicidade desses agentes no tecido cerebral levam a neuroinflamação, disfunção e morte neuronal, culminando na atrofia (perda de volume) de diversas regiões cerebrais (JACK *et al.*, 2013; RASKIN *et al.*, 2015). Apesar de essa não ser uma característica definitiva para o diagnóstico da DA, como as duas anteriores, existe um padrão de atrofia cerebral na maioria dos pacientes acometidos pela DA (DICKERSON, Bradford C. *et al.*, 2009, 2011; FRENZEL *et al.*, 2020; HARPER *et al.*, 2017; SERRANO-POZO *et al.*, 2011). Esse padrão de atrofia é semelhante à progressão da patologia neurofibrilar descrita por Braak e Braak (BRAAK; BRAAK, 1991), e é uma das características da DA que melhor se correlaciona com o avanço do comprometimento cognitivo da doença (FOX *et al.*, 1999; FRISONI *et al.*, 2010; VEMURI; JACK, 2010).

Esse processo neurodegenerativo é observado pela primeira vez nas estruturas do lobo temporal medial (MTL – *medial temporal lobe*), incluindo o córtex entorrinal (ERC – *entorhinal cortex*) e o hipocampo, o que está relacionado ao comprometimento inicial da memória episódica, característico da DA. À medida que a doença progride, a atrofia avança para o restante do MTL onde ocorre perda de substância cinzenta (GM – *gray matter*) no giro temporal medial, parahipocampo, giros parahipocampal, fusiforme e polo temporal. Em seguida, estruturas límbicas adicionais são impactadas, incluindo a amígdala, trato do bulbo olfatório, giro do cíngulo, pré-cúneo e tálamo. A perda de GM nessas regiões está associada à disfunção cognitiva e sintomatologia neuropsiquiátrica. Com o avanço da doença, a atrofia se espalha para as regiões corticais, o que é responsável pelo comprometimento progressivo de domínios cognitivos adicionais, incluindo disfunção executiva (córtex pré-frontal), apraxias (córtex parietal), déficits de navegação visuoespacial (córtex occipito-parietal), déficits visuoperceptivos (córtex occipito-temporal), e memória semântica (córtex temporal anterior), levando à síndrome demencial de estágio avançado. Em contraste, o envolvimento tardio das áreas isocorticais motoras, sensoriais e visuais primárias explica a preservação dessas funções em estágios avançados da DA. A atrofia também é encontrada no putâmen, sistema colinérgico do prosencéfalo basal e córtex olfativo primário, além de áreas cerebrais de nível inferior, incluindo o cerebelo e o tronco cerebral (CHANDRA *et al.*, 2019; VEMURI; JACK, 2010).

Em resumo, esse padrão de atrofia da DA acomete predominantemente os lobos temporais mediais, poupando relativamente os córtices motor, sensorial e visual primários. Como resultado, os ventrículos laterais, particularmente seus

cornos temporais, aparecem proeminentemente dilatados (SERRANO-POZO *et al.*, 2011).

1.1.2 Diagnóstico biológico

Graças a evidências científicas advindas do uso de marcadores biológicos (biomarcadores), sabe-se, atualmente, que estes processos patofisiológicos – formação e acúmulo de placas A β e NFTs – podem iniciar mais de 20 anos antes do surgimento dos primeiros sintomas cognitivos (JACK *et al.*, 2013, 2018; JANSEN *et al.*, 2015; PETERSEN, 2018). Isso caracteriza a fase chamada de DA pré-clínica, na qual os pacientes já possuem alterações patofisiológicas, mas não apresentam os sintomas cognitivos (DUBOIS *et al.*, 2021; JACK *et al.*, 2018). Nesta fase espera-se que as intervenções terapêuticas – não farmacológicas e farmacológicas – alcancem maior eficácia, melhorando o prognóstico da doença (fato que ainda necessita comprovação). Por isso, é crescente a busca por novos biomarcadores e novas formas de detectá-los e interpretá-los, possibilitando a identificação dos pacientes na fase pré-clínica (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2022; DUBOIS *et al.*, 2016; PERNECZKY, 2018).

Devido a essa grande importância dos biomarcadores, as recomendações mais recentes para a classificação de pacientes como portadores da DA, de acordo com o diagnóstico biológico, baseiam-se em biomarcadores agrupados nos diferentes processos patológicos da doença e que podem ser mensurados *in vivo* com uso de técnicas avançadas de neuroimagem e/ou análise do líquido cefalorraquidiano (LCR). Dessa forma, os biomarcadores são agrupados nos grupos que detectam A β (A), tau (T) e lesão neuronal ou neurodegeneração (N), no sistema [AT(N)]. Segundo essas recomendações, os biomarcadores de A β e tau são os

decisivos para o diagnóstico da doença. Assim, se um paciente apresenta alguma alteração em um dos biomarcadores para A β , ele será classificado como tendo uma alteração patológica da DA (A+); já, se o paciente possuir alterações nos biomarcadores para A β e tau, ele será classificado como tendo a DA (A+T+); e se, além disso, possuir alguma alteração neurodegenerativa, será classificado como A+T+N+. Essas classificações são aplicadas independentemente dos sintomas cognitivos e não são consideradas entidades separadas, mas as fases anteriores e posteriores do *continuum* da DA (JACK *et al.*, 2016, 2018).

Os biomarcadores mais utilizados para a classificação dos pacientes no sistema AT(N) são:

- Biomarcadores de A β : níveis diminuídos de A β 42 no LCR; razão aumentada dos níveis de A β 42 para A β 40 no LCR; tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET/CT – *positron emission tomography/computed tomography*) com marcador de placas A β positivo;
- Biomarcadores de tau: níveis aumentados de tau fosforilada (p-tau) no LCR; PET/CT com marcador de NFTs positivo;
- Biomarcadores de lesão neuronal ou neurodegeneração: níveis aumentados de tau total (T-tau) no LCR; hipometabolismo no PET/CT com fluorodeoxiglicose (FDG); atrofia na ressonância magnética (RM) e na tomografia computadorizada (TC; JACK *et al.*, 2018).

No entanto, o sistema AT(N) é flexível, sendo possível incorporar novos biomarcadores nos grupos AT(N) existentes, assim como novos biomarcadores em categorias além de AT(N). Dessa forma, à medida que o conhecimento sobre a etiologia e patofisiologia da doença progride, espera-se que o sistema evolua para

ATX(N), onde X representa biomarcadores de outros processos patofisiológicos da DA, como neuroinflamação e disfunção sináptica (HAMPEL *et al.*, 2021).

1.1.2.1 Ressonância magnética como biomarcador de lesão neuronal e neurodegeneração

O exame de RM realizado para identificar atrofia cerebral é chamado de RM estrutural (BARNES; FOSTER; FOX, 2007; KEHOE *et al.*, 2014; VEMURI; JACK, 2010; WATTJES, 2011), mas também é conhecido como RM anatômica (LIU, C. H., 2015) ou volumétrica (BLOCH; FRIEDRICH, 2019; BOZZALI; SERRA; CERCIGNANI, 2016; GIORGIO; DE STEFANO, 2013). Esse exame nada mais é do que uma RM cerebral com resolução espacial da ordem de milímetros, o que permite a formação de uma imagem 3D de alta resolução (KEHOE *et al.*, 2014). Dessa forma consegue-se analisar detalhadamente a anatomia ou morfometria do cérebro, sendo que as principais características analisadas são: a atrofia da substância cinzenta, que está relacionada à morte de neurônios, sinapses e desarborização dendrítica; atrofia da substância branca, relacionada à perda de integridade estrutural dos tratos da substância branca, presumivelmente resultante da desmielinização e da perda dos processos axonais; e o aumento dos espaços liquóricos, principalmente dos ventrículos (VEMURI; JACK, 2010). Essas características são observadas e quantificadas através de diversas técnicas de análise da RM estrutural que, dentre outras coisas, quantificam o volume, área da superfície e espessura cortical das estruturas e espaços cerebrais (KEHOE *et al.*, 2014; MATSUDA, 2016; VEMURI; JACK, 2010).

Essas medidas são os biomarcadores ideais do exame de RM estrutural que são utilizados para identificar o padrão de atrofia cerebral da DA (DICKERSON,

Bradford C. *et al.*, 2009, 2011; JACK *et al.*, 2015a; LEDIG *et al.*, 2018; WIRTH *et al.*, 2013). E, apesar de não serem decisivos para o diagnóstico, já foi demonstrado que a atrofia cerebral também pode estar presente em pacientes cognitivamente saudáveis, antes do aparecimento dos primeiros sintomas cognitivos (SMITH, 2012; TONDELLI *et al.*, 2012).

Além disso, como existe uma correlação significativa entre densidade de NFTs e função cognitiva prejudicada com morte neuronal (GOEL *et al.*, 2022; NELSON *et al.*, 2012; SERRANO-POZO *et al.*, 2011), a RM estrutural parece refletir indiretamente a patologia neurofibrilar (DALLAIRE-THÉROUX *et al.*, 2019; VEMURI *et al.*, 2008; WHITWELL *et al.*, 2008) e o comprometimento cognitivo da DA (LEDIG *et al.*, 2018; RASKIN *et al.*, 2015). Assim, devido à essa estreita relação entre neurodegeneração e cognição, a atrofia avaliada através da RM estrutural mostrou-se um poderoso biomarcador da DA (FRENZEL *et al.*, 2020; VEMURI; JACK, 2010).

Tanto que, dos biomarcadores da DA, este é o único que está introduzido na prática clínica. Ele é utilizado para apoiar um diagnóstico clínico de DA, muitas vezes servindo para excluir a possibilidade de outras doenças, e para rastrear a progressão da doença (KEHOE *et al.*, 2014; PARK MINA; MOOM WON-JIN, 2016; PINI *et al.*, 2016).

1.1.3 Diagnóstico clínico

Apesar da evidente importância dos biomarcadores na identificação dos pacientes pertencentes ao *continuum* da DA, o sistema AT(N) foi desenvolvido e se consagrou para uso somente em pesquisas (JACK *et al.*, 2018). Isso se deve principalmente ao alto custo dos exames PET/CT, a invasividade da punção lombar

para obter medidas do LCR e a falta de acesso a essas tecnologias na grande maioria dos centros clínicos (DUBOIS *et al.*, 2021).

Assim, na prática clínica o diagnóstico da DA ainda é baseado na identificação de sintomas clínicos típicos através de testes cognitivos e neuropsiquiátricos (ALVES *et al.*, 2012; PORSTEINSSON *et al.*, 2021). Esses sintomas classificam os pacientes em 2 fases principais: comprometimento cognitivo leve (MCI – *mild cognitive impairment*) devido a DA e demência devido à DA, também chamada de demência de Alzheimer. Indivíduos com MCI devido a DA demonstram um desempenho cognitivo abaixo do que é esperado para sua idade e nível de educação; também podem apresentar sintomas neuropsiquiátricos, como mudanças no humor, ansiedade ou motivação; mas ainda realizam as atividades da vida diária de forma independente. Já a demência devido a DA é caracterizada por sintomas perceptíveis de memória, linguagem, pensamento ou comportamento que prejudicam a capacidade de realizar as atividades da vida diária de forma independente (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2022). Assim como no sistema AT(N), essas classificações sintomatológicas não são consideradas entidades separadas, mas também fazem parte das fases anteriores e posteriores do *continuum* da DA (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2022).

1.2 O CORTISOL E A DOENÇA DE ALZHEIMER

Embora seja bem conhecido que as placas A β e os NFTs são as características neuropatológicas chave da DA, os mecanismos subjacentes à etiopatogenia da doença ainda não são totalmente compreendidos. Isso se deve ao fato de que a maioria dos casos da DA - DA esporádica, cerca de 95% dos casos - ocorrem devido a interações complexas entre fatores genéticos e ambientais ao

longo do tempo, e não somente devido a um fator etiológico primário (ARMSTRONG, 2019; EDWARDS *et al.*, 2019). Assim, desde sua descoberta por Alois Alzheimer, vários fatores já foram associados à DA e as suas características neuropatológicas, levando a criação de diversas hipóteses para explicar a etiopatogenia dessa doença (DU; WANG; GENG, 2018; LIU, P. P. *et al.*, 2019).

Um desses fatores, que tem sido foco de muitas pesquisas ao longo de quase quatro décadas, é a desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) (CANET *et al.*, 2019; O'BRIEN, J. T. *et al.*, 1996), que manifesta-se através do aumento dos níveis basais de cortisol (FERNER *et al.*, 1988; NOTARIANNI, 2013; OUANES; POPP, 2019; ZHENG *et al.*, 2020). Esse campo de estudo levou a criação da Hipótese da Cascata de Glicocorticoides (HARRIS *et al.*, 2022; O'BRIEN, J. T., 1997).

1.2.1 Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

Em nosso organismo o eixo HPA possui um papel crucial na regulação homeostática de muitos sistemas do corpo, como o sistema metabólico, cardiovascular, imunológico, reprodutivo e o sistema nervoso central (SNC). Além disso, o eixo HPA é o sistema neuroendócrino envolvido na resposta e adaptação a estímulos estressantes. Assim, a ativação desse sistema ocorre em resposta ao próprio ritmo circadiano e a estímulos estressantes, tanto internos (ex. hipoglicemia, inflamação, hipertensão, etc.) como externos (estresse psicológico, dor, frio, etc.; SPENCER; DEAK, 2017).

Em resposta a esses estímulos, neurônios do núcleo paraventricular hipotalâmico são estimulados a sintetizar e secretar o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e a vasopressina que, subsequentemente, estimulam a

adenohipófise a produzir e liberar o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH; JOËLS, 2018; MOURI *et al.*, 1993; RAFF, 1993; WHITNALL; SMYTH; GAINER, 1987). O ACTH, por sua vez, irá estimular o córtex das glândulas adrenais a sintetizar e secretar os corticosteroides, principalmente os glicocorticoides (LIGHTMAN; BIRNIE; CONWAY-CAMPBELL, 2020). Desses, o cortisol é o de maior importância para os humanos (HERMAN, James P. *et al.*, 2016; SPENCER; DEAK, 2017).

Esse hormônio é extremamente importante para o controle de diversas funções fisiológicas do organismo, como a regulação dos níveis glicêmicos, do tônus vascular e das respostas imunes e anti-inflamatórias, além da modulação de diversas funções do SNC e da participação na regulação da resposta do organismo a agentes estressores (THAU; GANDHI; SHARMA, 2022). Por possuir funções tão importantes no organismo, há um padrão bem definido da sua síntese e liberação em organismos saudáveis, devido à influência do ritmo circadiano. Dessa forma, organismos saudáveis sempre possuem uma concentração sanguínea basal de cortisol – cerca de 4µg/100ml em humanos –, sendo que a concentração máxima (16µg/100ml) ocorre 30 a 45 minutos após o despertar matinal, sofrendo redução gradual ao longo do dia, para atingir o nível mais baixo à noite (SPENCER; DEAK, 2017).

Para evitar uma hiperatividade do eixo HPA, o cortisol é capaz de exercer um *feedback* inibitório em todos os estágios do eixo. Assim, o cortisol atravessa a barreira hematoencefálica, agindo no hipotálamo e na adenohipófise para inibir subsequentes liberações de CRH e ACTH, e dessa forma da sua própria síntese e liberação (HERMAN, James P. *et al.*, 2016; KELLER-WOOD; DALLMAN, 1984; SPENCER; DEAK, 2017; TASKER; HERMAN, 2011). Ele também age no hipocampo, no córtex pré-frontal e possivelmente em outras estruturas cerebrais

como a amígdala, onde sua ação diminui indiretamente a atividade do eixo HPA (CANET *et al.*, 2018; HERMAN, J. P. *et al.*, 2012; JANKORD; HERMAN, 2008).

1.2.2 Hipótese da Cascata de Glicocorticoides

Devido a predisposições genéticas, responsividade reduzida dos receptores de glicocorticoides ou a constante exposição a estímulos estressores, pode ocorrer uma hiperatividade do eixo HPA, gerando uma liberação excessiva de cortisol (CANET *et al.*, 2019; NOTARIANNI, 2013). Esse esteroide em excesso no SNC torna-se neurotóxico, induzindo um estado de vulnerabilidade nos neurônios (LUPIEN *et al.*, 2009; OUANES; POPP, 2019) através da ruptura de vários mecanismos celulares. Esse processo resulta em dano e até mesmo morte neuronal, afetando principalmente os neurônios do hipocampo e do córtex pré-frontal, duas estruturas ricas em receptores de glicocorticoides (MCEWEN, 2008).

De fato, já foi evidenciado que tanto a hipercortisolemia relacionada à idade (LUPIEN *et al.*, 1998; MCAULEY *et al.*, 2009; ORIHASHI *et al.*, 2022) quanto as doenças associadas ao aumento crônico dos níveis de cortisol, como síndrome de Cushing (BAUDUIN; VAN DER WEE; VAN DER WERFF, 2018; LI *et al.*, 2022), transtorno depressivo maior (GEERLINGS; GERRITSEN, 2017; WATANABE *et al.*, 2017) e estresse pós-traumático (LINDAUER *et al.*, 2006; SZESZKO; LEHRNER; YEHUDA, 2018), estão relacionados com a atrofia e disfunção do hipocampo em humanos (KIM, E. J.; PELLMAN; KIM, 2015; LOVALLO *et al.*, 2010; TATOMIR; MICU; CRIVII, 2014). A atrofia hipocampal devido a hipercortisolemia é o resultado de vários eventos celulares e moleculares, que incluem: inibição da potenciação de longa duração, na região CA1 (ARTOLA *et al.*, 2006; KIM, J. J.; SONG; KOSTEN, 2006; PAVLIDES; NIVÓN; MCEWEN, 2002); supressão de fatores de transcrição de

neurotransmissores, afetando a plasticidade sináptica e a memória (CHAOULOFF; GROG, 2011; HENCKENS *et al.*, 2009; RADLEY; MORRISON, 2005); diminuição da arborização dendrítica, especificamente na área CA3 (PEDRAZZOLI *et al.*, 2019; SAPOLSKY, Robert M. *et al.*, 1990); comprometimento do metabolismo energético (OSBORNE; PEARSON-LEARY; MCNAY, 2015; SAPOLSKY, R. M., 1986); ativação de excitotoxicidade dependente de N-metil D-Aspartato (NMDA; LANSHAKOV *et al.*, 2016); redução do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF; CHOY *et al.*, 2008; DASKALAKIS *et al.*, 2015; DUMAN; MONTEGGIA, 2006); inibição da neurogênese (SNYDER *et al.*, 2011); dentre outros (ANACKER *et al.*, 2013; ZHANG *et al.*, 2017). Muitos desses eventos ou a soma deles acabam levando a morte neuronal (BEHL, 1998; LATT *et al.*, 2018).

O mesmo parece ocorrer também no córtex pré-frontal, no qual já foi evidenciado, em modelos animais, redução no comprimento dendrítico, alteração axonal, bem como morte neuronal devido a hipercortisolemia (HORCHAR; WOHLEB, 2019; KIM, H. *et al.*, 2014; LIU, R. J.; AGHAJANIAN, 2008; MARTIN; WELLMAN, 2011). Em humanos, alguns estudos de neuroimagem demonstram uma relação entre níveis elevados de cortisol e alterações morfológicas dessa região (FEOLA *et al.*, 2020; STOMBY *et al.*, 2016). Também há evidências dos efeitos deletérios da hipercortisolemia na amígdala (KIM, H. *et al.*, 2014; MERKE *et al.*, 2003), assim como em outras regiões cerebrais (AMAYA *et al.*, 2021; GOEBEL *et al.*, 2010; GRASSI-OLIVEIRA; ASHY; STEIN, 2008; LUPIEN *et al.*, 2009; MORALES-MEDINA *et al.*, 2009). Inclusive mostrou-se associações entre níveis elevados de cortisol e diminuição do volume cerebral total (GOEBEL *et al.*, 2010), do volume da substância cinzenta e até alterações na substância branca (COX *et al.*, 2015; ECHOUFFO-TCHEUGUI *et al.*, 2018; GEERLINGS *et al.*, 2015).

Com o hipocampo, o córtex pré-frontal e outras regiões danificadas, o controle inibitório normal do eixo HPA é interrompido, levando a síntese e liberação exacerbada de cortisol que, subsequentemente, causará danos ainda maiores a essas regiões cerebrais (JANKORD; HERMAN, 2008; OUANES; POPP, 2019). Além disso, vale a pena notar que a atrofia dessas regiões cerebrais não é apenas a consequência dos altos níveis de cortisol, mas também uma causa. A atrofia cerebral relacionada a idade (FJELL *et al.*, 2009) e a própria DA (BINETTE *et al.*, 2020), também pode ser o desencadeador da desregulação do eixo HPA e a subsequente hipercortisolemia (OUANES; POPP, 2019).

Independente do fator desencadeador, esse círculo vicioso pode acabar levando a um circuito de pró-alimentação (*feedforward*), no qual ocorre uma liberação excessiva de cortisol indefinidamente, devido a desregulação do eixo HPA (OUANES; POPP, 2019; TASKER; HERMAN, 2011). A hipercortisolemia resultante dessa desregulação parece estar estreitamente relacionada com a DA (DE LEON *et al.*, 1988; ELGH *et al.*, 2006; ENNIS *et al.*, 2017; NOTARIANNI, 2013; ZHENG *et al.*, 2020; ZVĚŘOVÁ *et al.*, 2013). Essa relação que deu origem a Hipótese da Cascata de Glicocorticoides como potencial fator etiopatogênico da DA (HARRIS *et al.*, 2022).

1.2.2.1 Hipercortisolemia e a Doença de Alzheimer

Ao longo de quase quatro décadas de estudo, um corpo crescente de evidências vem demonstrando que a hiperatividade do eixo HPA e/ou as altas concentrações de cortisol estão intimamente relacionadas a diversas características patológicas e clínicas da DA (para revisão ver CANET *et al.*, 2019; MRAVEC; HORVATHOVA; PADOVA, 2018; NOTARIANNI, 2013; OUANES; POPP, 2019).

Foi relatado, por exemplo, que os glicocorticoides promovem estresse oxidativo e aumentam a toxicidade do peptídeo A β em cultura de neurônios do hipocampo (GOODMAN *et al.*, 1996). Além disso, demonstrou-se, tanto *in vitro* como em modelos animais da DA, que altos níveis de glicocorticoides, levam a produção exacerbada do peptídeo A β , principalmente no hipocampo, em paralelo com déficits de memória (CARROLL *et al.*, 2011; CATANIA *et al.*, 2009; GREEN *et al.*, 2006; JEONG *et al.*, 2006; KANG *et al.*, 2007; SRIVAREERAT *et al.*, 2009). Inclusive Brureau *et al.* (2013) sugeriu que altas concentrações de glicocorticoides podem ser a primeira consequência da toxicidade amiloide em um modelo animal da DA. Também em modelos animais mostrou-se que altos níveis de glicocorticoides desencadeiam a hiperfosforilação da Tau, afetam a sua degradação e aumentam o seu acúmulo no cérebro (CARROLL *et al.*, 2011; GREEN *et al.*, 2006; JEONG *et al.*, 2006; LASKE *et al.*, 2009; SOTIROPOULOS *et al.*, 2008, 2011). Em primatas, a exposição a altas doses de glicocorticoides durante um ano foi associada à diminuição da depuração de A β no cérebro, com consequente aumento da razão A β 1-42/A β 1-40 e maior produção do A β 1-42 (KULSTAD *et al.*, 2005). Em um estudo de neuroimagem demonstrou-se uma associação entre altos níveis de cortisol plasmático e PET/CT positivo para placas A β (TOLEDO *et al.*, 2012). Ademais, a neuroinflamação característica da DA também foi relacionada com altos níveis de glicocorticoide (BISHT; SHARMA; TREMBLAY, 2018; PEREZ NIEVAS *et al.*, 2011; YANG *et al.*, 2022).

Essas associações entre características neuropatológicas da DA e níveis elevados de cortisol se traduzem também em associações entre hipercortisolemia e características clínicas da DA. Assim, diversos estudos relatam níveis elevados de cortisol no plasma (DUARTE-GUTERMAN *et al.*, 2020; KIDDLE *et al.*, 2012; PEÑA-

BAUTISTA *et al.*, 2019; RAJAGOPALAN *et al.*, 2020; ZVĚŘOVÁ *et al.*, 2013), no LCR (HOOGENDIJK *et al.*, 2006; OUANES *et al.*, 2022; PESKIND *et al.*, 2001; POPP *et al.*, 2009, 2015), na urina (ENNIS *et al.*, 2017; PEÑA-BAUTISTA *et al.*, 2019), na saliva (HOLLEMAN *et al.*, 2022; SAELZLER *et al.*, 2021; ZHENG *et al.*, 2020) e até em fios de cabelo (DE LA RUBIA ORTÍ *et al.*, 2019) em pacientes MCI ou com demência devido a DA, quando comparados a pacientes CN. As altas concentrações de cortisol também estão associados a um declínio cognitivo acelerado (CSERNANSKY *et al.*, 2006; HUANG *et al.*, 2009; OUANES *et al.*, 2022; POPP *et al.*, 2015), inclusive em idosos CN com PET/CT positivo para placas A β (PIETRZAK *et al.*, 2017).

Além disso, o cortisol plasmático, junto com outros marcadores biológicos, já foi identificado como um possível biomarcador capaz de fornecer uma previsão precisa da progressão de MCI para DA dentro de três anos (LEHALLIER *et al.*, 2016). Doecke *et al.* (2012) também o identificou como um possível biomarcador para o diagnóstico da DA.

Também durante os estágios iniciais da patologia da DA, identificou-se a desregulação do eixo HPA e/ou níveis elevados de cortisol (HEBDA-BAUER *et al.*, 2013; PEÑA-BAUTISTA *et al.*, 2019; POPP *et al.*, 2015), o que corrobora a associação dessas alterações a um risco aumentado de demência e DA (HINTERBERGER *et al.*, 2013; UDEH-MOMOH *et al.*, 2019; ZHENG *et al.*, 2020). De fato, concentrações elevadas de cortisol foram associadas a um risco aumentado de DA de 1,31-1,38 vezes (ENNIS *et al.*, 2017). Um haplótipo no gene da 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 (11 β -HSD1) – enzima que catalisa a conversão de cortisona inativa em cortisol ativo – aumenta seis vezes o risco de desenvolver DA (DE QUERVAIN *et al.*, 2004). Ademais, a hipercortisolemia também

pode participar do desenvolvimento de outros fatores de risco da DA, como hipertensão (GOODWIN; GELLER, 2012), dislipidemia (ARNALDI *et al.*, 2010; VARUGHESE; NIMKEVYCH; UWAIFO, 2014), aterosclerose (FANTIDIS, 2010; MACLEOD; HADOKÉ; NIXON, 2021), resistência à insulina (BEAUPERE *et al.*, 2021), hiperglicemia (KUO *et al.*, 2015), inflamação sistêmica e outros distúrbios periféricos (FERRAÙ; KORBONITS, 2018; PIVONELLO *et al.*, 2016), induzindo indiretamente processos neuropatológicos que participam do desenvolvimento e progressão da DA (MRAVEC; HORVATHOVA; PADOVA, 2018).

Assim, apesar de ainda não ter sido evidenciado se a hipercortisolemia é uma causa ou uma consequência da DA, ela é um dos muitos processos patológicos do *continuum* da DA, estando relacionada a maior carga cerebral de A β , a patologia da tau e a neuroinflamação, e dessa forma contribuindo para a neurodegeneração e o desenvolvimento dos sintomas clínicos (MRAVEC; HORVATHOVA; PADOVA, 2018; NOTARIANNI, 2013; OUANES; POPP, 2019).

1.3 LACUNAS NO ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE HIPERCORTISOLEMIA E DOENÇA DE ALZHEIMER

O ponto crítico da cascata de glicocorticoides – considerado como o desencadeador da desregulação do eixo HPA e da hipercortisolemia – é a atrofia do hipocampo, do córtex pré-frontal e de outras regiões cerebrais (CANET *et al.*, 2018; HERMAN, J. P. *et al.*, 2012; JANKORD; HERMAN, 2008). Como essas alterações também são características da DA (BINETTE *et al.*, 2020), uma das formas de tentar evidenciar o papel da hipercortisolemia nessa doença, seria explorando relações entre a atrofia cerebral, níveis de cortisol e características da DA (OUANES; POPP, 2019).

No entanto, com exceção do hipocampo (ELGH *et al.*, 2006; HUANG *et al.*, 2009; O'BRIEN, J. T. *et al.*, 1996; RAJAGOPALAN *et al.*, 2020; WANG; ZHOU; ZHANG, 2018; WIRTH; LANGE; HUIJBERS, 2019), a atrofia cerebral relacionada a desregulação do eixo HPA e a hipercortisolemia foi pouquíssimo explorada em pacientes do *continuum* da DA. O maior número de estudos desse tipo avaliou a associação entre os níveis de cortisol no plasma e volumes das estruturas cerebrais (RAJAGOPALAN *et al.*, 2020; TOLEDO *et al.*, 2013), volume da GM (WIRTH; LANGE; HUIJBERS, 2019) e espessura cortical do córtex entorrinal (KIDDLE *et al.*, 2012). Também há dois trabalhos que avaliaram a atrofia cerebral através de tomografia computadorizada (TC; HUANG *et al.*, 2009; NÄSMAN *et al.*, 1996). E outro que relacionou os níveis de cortisol da saliva com medidas de atrofia cerebral da TC (GIUBILEI *et al.*, 2001). Nesses estudos, os pacientes foram avaliados de acordo com o diagnóstico clínico (CN, MCI e DA), o que significa que não há investigações desse tipo considerando o diagnóstico biológico (através do sistema ATN). Além disso, faltam avaliações com as concentrações de cortisol do LCR, o qual pode informar com maior precisão o nível de exposição ao cortisol das estruturas cerebrais (POPP *et al.*, 2009, 2015).

Dessa forma, nesse estudo foi investigada a associação entre níveis de cortisol do plasma e do LCR com a espessura cortical cerebral de pacientes do *continuum* biológico e clínico da DA.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar possíveis associações entre os níveis de cortisol, periférico e central, com a espessura cortical cerebral de pacientes pertencentes ao *continuum*, biológico e clínico, da DA.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Investigar a existência de associações entre os níveis de cortisol do LCR com a espessura cortical cerebral;
2. Investigar a existência de associações entre os níveis de cortisol do plasma com a espessura cortical cerebral;
3. Identificar a relação entre os níveis de cortisol do LCR e espessura cortical cerebral em diferentes estágios clínicos da DA (pacientes cognitivamente normais e cognitivamente prejudicados);
4. Identificar a relação entre os níveis de cortisol do plasma e espessura cortical cerebral em diferentes estágios clínicos da DA (pacientes cognitivamente normais e cognitivamente prejudicados);
5. Investigar a existência de associações entre os níveis de cortisol do LCR com a espessura cortical cerebral em diferentes estágios patológicos da DA (pacientes A-T- e A+T+);
6. Investigar a existência de associações entre os níveis de cortisol do plasma com a espessura cortical cerebral em diferentes estágios patológicos da DA (pacientes A-T- e A+T+).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os dados utilizados para a realização deste trabalho foram obtidos do banco de dados do estudo longitudinal *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI; <http://adni.loni.usc.edu>) entre junho e dezembro de 2021.

3.1 BANCO DE DADOS

O ADNI teve início em 2004 como uma parceria público-privada, liderada pelo investigador principal Michael W. Weiner. O estudo está atualmente em sua 4ª fase (ADNI1, ADNIGO, ADNI2 e ADNI3) e foi projetado com o intuito de desenvolver biomarcadores clínicos, de imagem, genéticos e bioquímicos para a detecção e rastreamento precoce da DA (MUELLER *et al.*, 2005). Para isso, mais de 2.300 indivíduos CN, MCI ou com demência devido a DA, entre 55 e 90 anos, foram recrutados de 57 locais na América do Norte. Após a seleção, os participantes passaram por uma série de testes e exames padronizados, repetidos em intervalos de tempo específicos nos anos subsequentes, como: avaliação clínica da saúde geral e histórico relevante; testes neuropsicológicos para avaliar aspectos da função cerebral afetados pela DA, como memória, função executiva e capacidade de realizar atividades da vida diária; testes genéticos; punção lombar para coleta de LCR, testado para os biomarcadores A β e tau; exames de RM; exames de PET/CT; dentre outros. Todos os dados coletados são disponibilizados na base de dados do ADNI, os quais podem ser acessados e utilizados após uma pré-seleção.

Detalhes sobre os critérios de inclusão/exclusão estão disponíveis no manual de procedimentos do ADNI (<http://adni.loni.usc.edu/methods/documents/>). Resumidamente, os critérios de exclusão consistiram em: apresentar uma

pontuação na Escala de Depressão Geriátrica (GDS - *Geriatric Depression Scale*) maior que 6, excluindo indivíduos com depressão; apresentar qualquer doença neurológica grave além da possível DA; histórico de lesões cerebrais ou traumatismo craniano; ou uso de medicamentos psicoativos (incluindo antidepressivos, neurolépticos, ansiolíticos crônicos ou hipnóticos sedativos). Os indivíduos deveriam ter um escore isquêmico de Hachinski ≤ 4 , pelo menos 6 anos de escolaridade e boa saúde geral, sem doenças que impedissem a sua participação durante o estudo.

O ADNI foi aprovado pelos comitês de ética locais e todos os participantes ou seus representantes autorizados e seus parceiros/cônjuges forneceram consentimento informado por escrito, concordando em participar do estudo, da pesquisa genética, de biomarcadores, armazenamento de amostras biológicas e exames de imagem, e compartilhamento destes dados em banco de dados. O consentimento para armazenamento incluiu permissão para acessar dados armazenados, amostras biológicas e dados de imagem para análises secundárias. O consentimento informado seguiu os princípios da edição atual da Declaração de *Helsinki* e as notificações de privacidade da *Health Insurance Portability and Accountability Act* (HIPAA).

3.2 PARTICIPANTES

Os participantes foram selecionados com relação à disponibilidade dos seguintes dados na primeira coleta (*baseline*): (i) concentração de cortisol plasmático ou no LCR; (ii) RM cerebral estrutural; (iii) concentração de A β 42 e p-tau₁₈₁ (proteína tau fosforilada na treonina 181) no LCR.

Assim, foram selecionados 544 pacientes com concentração de cortisol plasmático e 300 pacientes com concentração de cortisol do LCR, todos pertencentes a primeira fase do ADNI (ADNI 1). Desses, 243 pacientes com cortisol plasmático e 210 pacientes com cortisol do LCR possuíam as concentrações de A β 42 e p-tau₁₈₁ no LCR, na primeira coleta.

Foi verificado que nenhum dos pacientes selecionados estava recebendo tratamento farmacológico com corticosteroides.

3.3 MEDIÇÕES LIQUÓRICAS

O LCR foi obtido seguindo os protocolos do ADNI (<http://adni.loni.usc.edu/methods/>). Em resumo, a coleta ocorreu pela manhã após jejum noturno através de punção lombar com uma agulha espinhal de calibre 20 ou 24. As amostras foram coletadas em tubos de coleta fornecidos para cada local, transferidas para tubos de polipropileno e congeladas em gelo seco dentro de 1 hora após a coleta. As amostras congeladas foram enviadas para o laboratório *ADNI Biomarker Core* no Centro Médico da Universidade da Pensilvânia, no qual foram preparadas alíquotas de 0,5ml após descongelamento (1 hora) à temperatura ambiente e mistura suave. As alíquotas foram armazenadas em frascos de polipropileno etiquetados com código de barras a -80°C.

3.3.1 Quantificação de cortisol no LCR

A quantificação do cortisol no LCR foi realizada pelo *Biomarkers Consortium Project* através do painel de imunoensaio multiplex *Human Discovery Multi-Analyte Profile* (MAP) desenvolvido na plataforma Luminex xMAP pela *Rules Based Medicine* (MyriadRBM, Austin, TX). Os valores são dados em ng/ml.

Todas as concentrações abaixo do intervalo analítico (*least detectable dose* <0,4ng/ml) foram substituídas por seus limites técnicos (0,4ng/ml).

3.3.2 Quantificação de A β 42 e p-tau₁₈₁ no LCR

As quantificações de A β 42 e p-tau₁₈₁ no LCR foram realizadas pelo *ADNI Biomarker Core* usando o imunoensaio totalmente automatizado Elecsys (*Roche Diagnostics* GmbH, Penzberg, Alemanha). Os valores são dados em pg/ml.

O intervalo de quantificação do imunoensaio Elecsys para A β 42 no LCR é de 200pg/mL (limite técnico inferior) a 1700pg/mL (limite técnico superior) e para p-tau₁₈₁ é de 8-120pg/mL (BITTNER *et al.*, 2016; LIFKE *et al.*, 2019). Assim, todas as concentrações fora dos intervalos analíticos foram substituídas por seus limites técnicos.

3.4 MEDIÇÕES PLASMÁTICAS

As amostras de sangue foram coletadas e analisadas de acordo com os procedimentos operacionais padrão do ADNI detalhados no manual de procedimentos (<http://adni.loni.usc.edu/methods/>). Em resumo, a coleta ocorreu pela manhã após jejum noturno (aproximadamente 8h). Para a maioria das amostras de sangue, o tempo entre a coleta e o congelamento foi de 120min. Amostras de sangue total foram coletadas em tubos Vacutainer de ácido etilenodiaminotetracético de 10mL e centrifugados dentro de uma hora após a coleta, a 1500 RCF em temperatura ambiente. Imediatamente após, o plasma sanguíneo foi transferido para um tubo de transferência de polipropileno de 14mL rotulado e colocado em gelo seco. As amostras foram enviadas para o laboratório do *ADNI Biomarker Core* da Universidade da Pensilvânia. Após o descongelamento em temperatura ambiente,

alíquotas de 0,5mL foram preparadas a partir de amostras de plasma e armazenadas em tubos de alíquotas de polipropileno a -80°C até serem analisadas.

3.4.1 Quantificação de cortisol no plasma

A quantificação do cortisol no plasma foi realizada pelo *Biomarkers Consortium Project* através do painel de imunoensaio multiplex *Human Discovery Multi-Analyte Profile* (MAP) desenvolvido na plataforma Luminex xMAP pela *Rules Based Medicine* (MyriadRBM, Austin, TX). Os valores são dados em ng/ml.

Todas as concentrações abaixo do intervalo analítico (*least detectable dose* <2ng/ml), foram substituídas por seus limites técnicos (2ng/ml).

3.5 GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os participantes do ADNI são classificados em três grupos diagnósticos principais: CN, MCI e DA. Para serem classificados como CN, os participantes devem possuir uma pontuação no *Mini-Mental State Examination* (MMSE) entre 24 e 30 (incluso), uma pontuação no *Clinical Dementia Rating* (CDR) de 0, não possuir reclamações de sua memória e memória funcional normal. Os participantes classificados como MCI possuem um escore no MMSE entre 24 e 30 (incluso), um escore CDR de 0,5, queixas subjetivas e disfunção objetiva de sua memória, cognição geral e desempenho funcional preservados. E os participantes classificados como DA devem ter, no início do estudo, uma pontuação no MMSE entre 20 e 26 (incluso) e uma pontuação CDR de 0,5 ou 1,0, além de atenderem aos critérios do *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* e da *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* para DA clinicamente provável.

Neste trabalho os participantes foram divididos de acordo com o diagnóstico clínico e biológico. Seguindo o diagnóstico clínico os indivíduos foram divididos em dois grupos: cognitivamente normais (CN), composto pelos participantes classificados como CN pelo ADNI, na primeira coleta; e cognitivamente prejudicados (CP), composto pelos indivíduos classificados como MCI e DA pelo ADNI, na primeira coleta. E seguindo o diagnóstico biológico, os participantes foram divididos nos grupos A-T- e A+T+ (JACK *et al.*, 2016, 2018). Foram classificados como A-T- os indivíduos com concentrações líquóricas de A β 42 \geq 976,6pg/ml e p-tau₁₈₁ <24pg/ml, na primeira coleta. E o grupo A+T+ foi composto pelos participantes com concentrações líquóricas de A β 42 <976,6pg/ml e p-tau₁₈₁ \geq 24pg/ml (BLENNOW *et al.*, 2019), na primeira coleta.

3.6 AQUISIÇÃO, PÓS-PROCESSAMENTO E ANÁLISE DAS IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CEREBRAL

3.6.1 Aquisição

As imagens de RM cerebrais foram obtidas utilizando-se scanners de 1,5 Tesla, com um protocolo de aquisição padronizado e otimizado para cada tipo de scanner e software, para garantir uma harmonização da qualidade da imagem entre os diferentes locais de aquisição (JACK *et al.*, 2008). O protocolo prevê a aquisição de imagens ponderadas em T1 utilizando uma sequência 3D de alta qualidade e resolução em plano sagital. As imagens utilizadas neste trabalho foram adquiridas em scanners da *General Electric* (GE), *Siemens* e *Philips* com os seguintes parâmetros: tempo de repetição de 2300 a 3000ms; tempo de eco de 2,9 a 3,5ms; ângulo de rotação = 8°; espessura de corte = 1,2mm; matriz = 192x192cm²; FOV

(*field of view*) = 260mm; e número de cortes de 160 a 170. Após a aquisição, as imagens foram avaliadas segundo os critérios do controle de qualidade do ADNI, sendo que todas as imagens analisadas neste trabalho foram aprovadas pelo controle de qualidade.

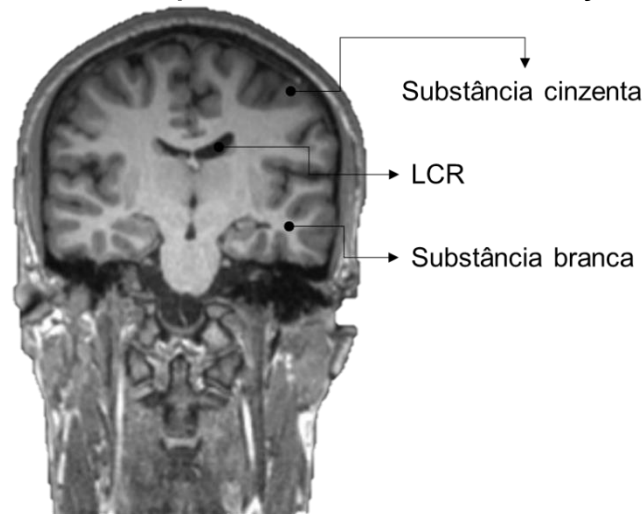
3.6.2 Pós-processamento

Um total de 609 imagens de RM cerebral foram baixadas do repositório do ADNI no formato Dicom como imagens “Originais”, sem nenhum pré ou pós-processamento. Em seguida, elas foram processadas através do protocolo de parcelação e segmentação volumétrica do software FreeSurfer versão 7.1.1 (desenvolvido pelo *Laboratory for Computational Neuroimaging* no *Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging*; <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). O FreeSurfer é um software de livre acesso bastante conceituado na área de neuroimagem, sendo muito utilizado para a realização de análises volumétricas (FISCHL, 2012).

Para o entendimento do processamento realizado pelo FreeSurfer, necessita-se esclarecer que:

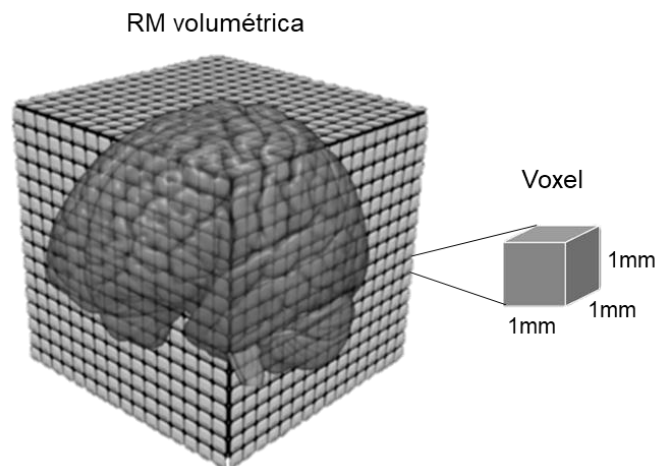
- Na imagem de RM estrutural ponderada em T1, a substância branca possui uma coloração cinza claro, a substância cinzenta possui coloração cinza escuro e o LCR possui coloração preta (Fig. 1). Essas diferentes colorações são os resultados de diferentes intensidades.
- Nessas imagens a menor unidade é o voxel, um cubo de 1mm^3 (Fig. 2). E cada voxel da imagem possui um número que representa a sua intensidade.

Figura 1 - RM cerebral volumétrica ponderada em T1 com as indicações dos tecidos cerebrais



Substância branca com coloração cinza claro; substância cinzenta com coloração cinza escuro; e LCR com coloração preta. Fonte: adaptado de Di Muzio (2015).

Figura 2 - Representação do voxel na imagem de RM cerebral volumétrica



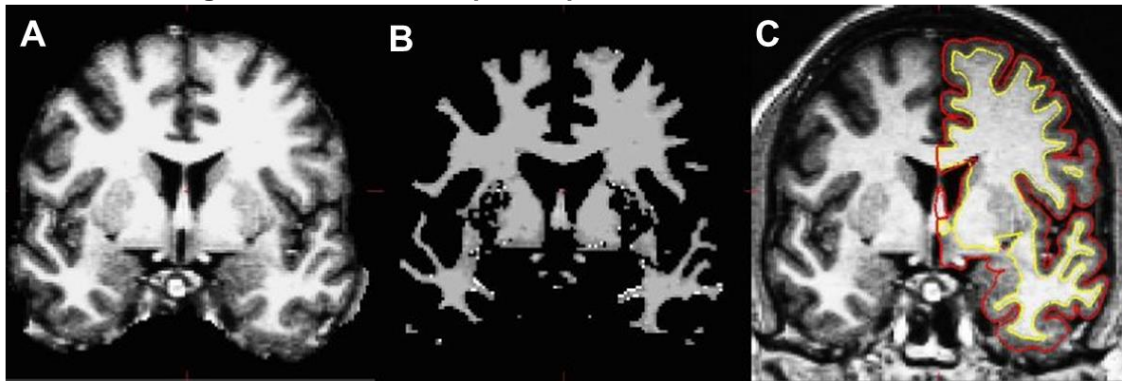
O menor elemento de resolução das RM cerebrais volumétricas é o voxel, um cubo de 1mm^3 . Fonte: adaptado de Jahn (2019).

O protocolo de processamento das RM cerebrais estruturais é totalmente automatizado e é realizado através do comando “recon-all” para todas as imagens simultaneamente. O primeiro passo do protocolo é a correção de movimento das imagens, através de uma média entre todas as imagens analisadas (REUTER; ROSAS; FISCHL, 2010). Em seguida remove-se todo o tecido não cerebral (crânio, globos oculares, orelhas, dura-máter, pescoço e pele) através de um procedimento híbrido de deformação de bacia/superfície (Fig. 3A; SÉGONNE, F. *et al.*, 2004).

Após, realiza-se a transformação automatizada de Talairach para o atlas MNI305 (COLLINS *et al.*, 1994), o que significa que todas as imagens são alinhadas segundo o atlas MNI305, colocando-as em coordenadas conhecidas. Depois ocorre a escolha de planos de corte para separar os hemisférios um do outro. A localização dos planos de corte é baseada na localização MNI305 esperada do corpo caloso e da ponte, bem como em vários algoritmos baseados em regras que codificam a forma esperada dessas estruturas.

Em seguida, realiza-se a normalização da intensidade do sinal (SLED; ZIJDENBOS; EVANS, 1998), essencial para a correta identificação dos tecidos. Os voxels são classificados como substância branca ou não com base em suas localizações no espaço MNI305, bem como em sua intensidade e nas intensidades da vizinhança local. Com isso, uma superfície inicial composta por todos os voxels que foram identificados como substância branca é gerada para cada hemisfério – isso é chamado de superfície branca (Fig. 3B). Esta superfície inicial é então refinada através da identificação dos limites entre substância branca-substância cinzenta e o limite de substância cinzenta-LCR – esta chamada de superfície pial. Isso é feito através de correção automatizada de topologia (FISCHL; LIU; DALE, 2001; SÉGONNE; PACHECO; FISCHL, 2007) e deformação da superfície seguindo os gradientes de intensidade para posicionar de maneira ideal a substância cinzenta e branca e os limites da substância cinzenta e do LCR no local onde a maior mudança de intensidade define a transição para a outra classe de tecido (DALE, A. M.; SERENO, 1993; DALE, Anders M.; FISCHL; SERENO, 1999; FISCHL; DALE, 2000). As superfícies branca e pial sobrepostas na imagem original ponderada em T1 são mostradas na Figura 3C.

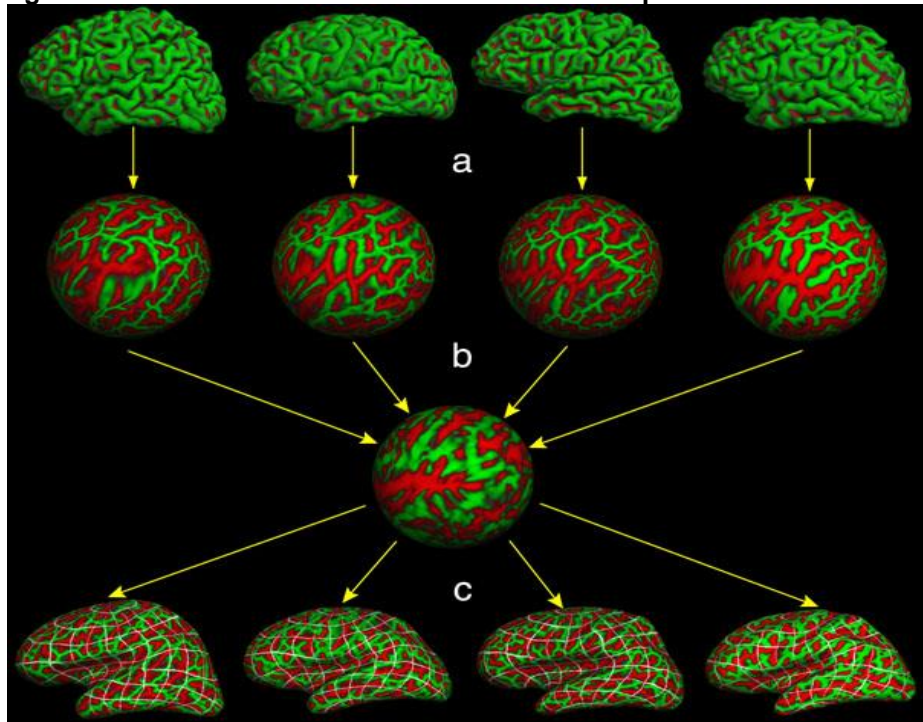
Figura 3 - Primeiras etapas do processamento do FreeSurfer



(A) Remoção de todo o tecido não cerebral. (B) Superfície branca. (C) Superfícies branca (em amarelo) e pial (em vermelho) sobrepostas na imagem original. Fonte: FreeSurfer Wiki (MOREAU ALLISON, 2017).

Após a identificação das superfícies, elas são infladas até se tornarem uma esfera (Fig. 4a; FISCHL; SERENO; DALE, 1999). Isso é feito para que as superfícies de cada imagem analisada sejam alinhadas a um atlas esférico da superfície cortical definido com base em padrões médios de dobramento mapeados para uma esfera (Fig. 4b; FISCHL *et al.*, 1999). Essa etapa é realizada através de um algoritmo de registro não linear de alta dimensão baseado no alinhamento dos padrões de dobras corticais, alinhando, assim, a anatomia em vez das intensidades da imagem. O atlas esférico forma naturalmente um sistema de coordenadas no qual a correspondência ponto a ponto entre as imagens analisadas pode ser alcançada. Este sistema de coordenadas pode então ser usado para criar mapas estatísticos para análises de grupos (Fig. 4c).

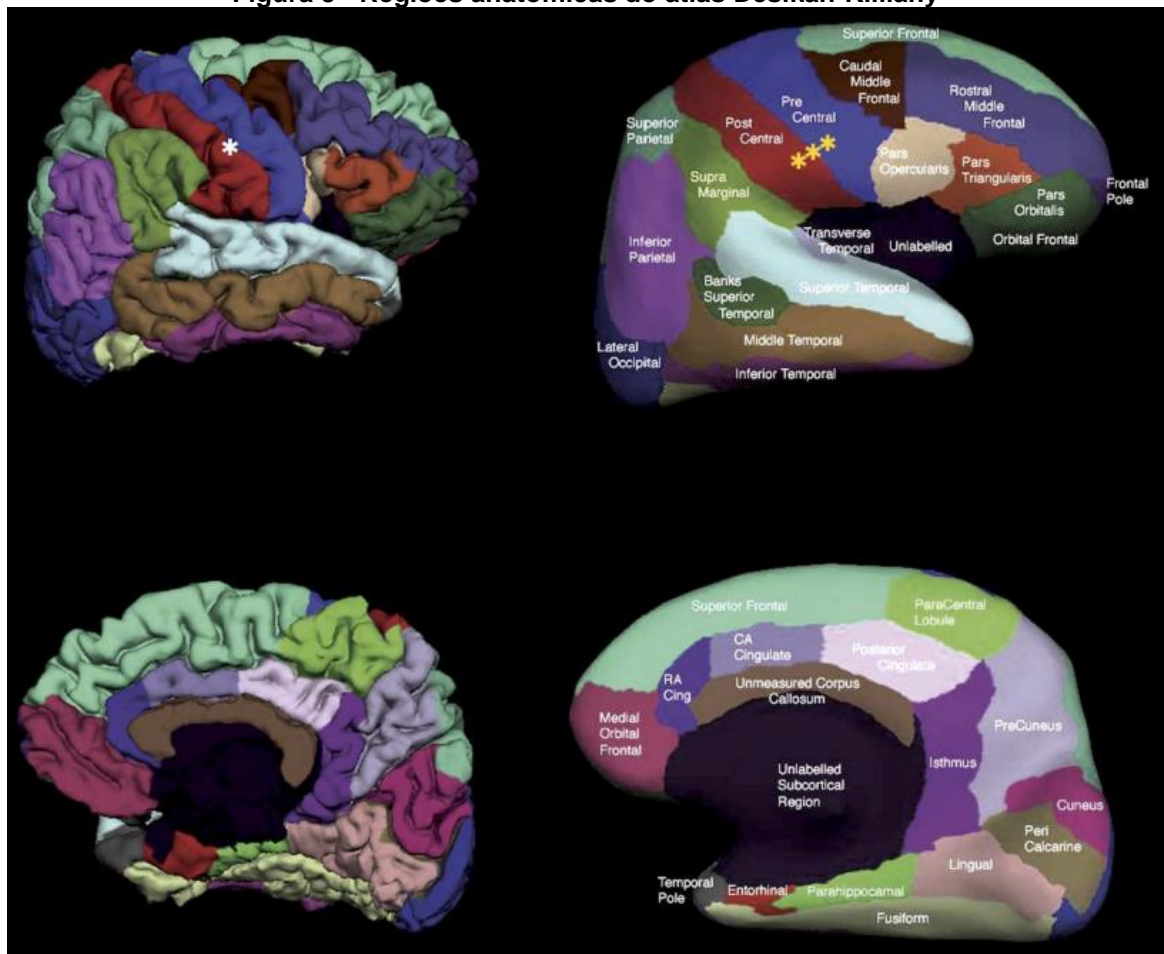
Figura 4 - Sistema de coordenadas baseado em superfície e atlas esférico



O FreeSurfer infla os mapas de superfície **(a)** para alinhá-los a um atlas esférico **(b)** e assim conseguir formar mapas estatísticos de grupos de imagens analisadas **(c)**. Nessa imagem os mapas estatísticos estão representados em superfícies semi-infladas, sendo que em vermelho estão representados os sulcos e em verde os giros. Fonte: Greve (1998).

Por fim, o córtex cerebral é parcelado em regiões anatomicamente distintas de acordo com o atlas Desikan-Killiany (Fig. 5; DESIKAN *et al.*, 2006; FISCHL *et al.*, 2004).

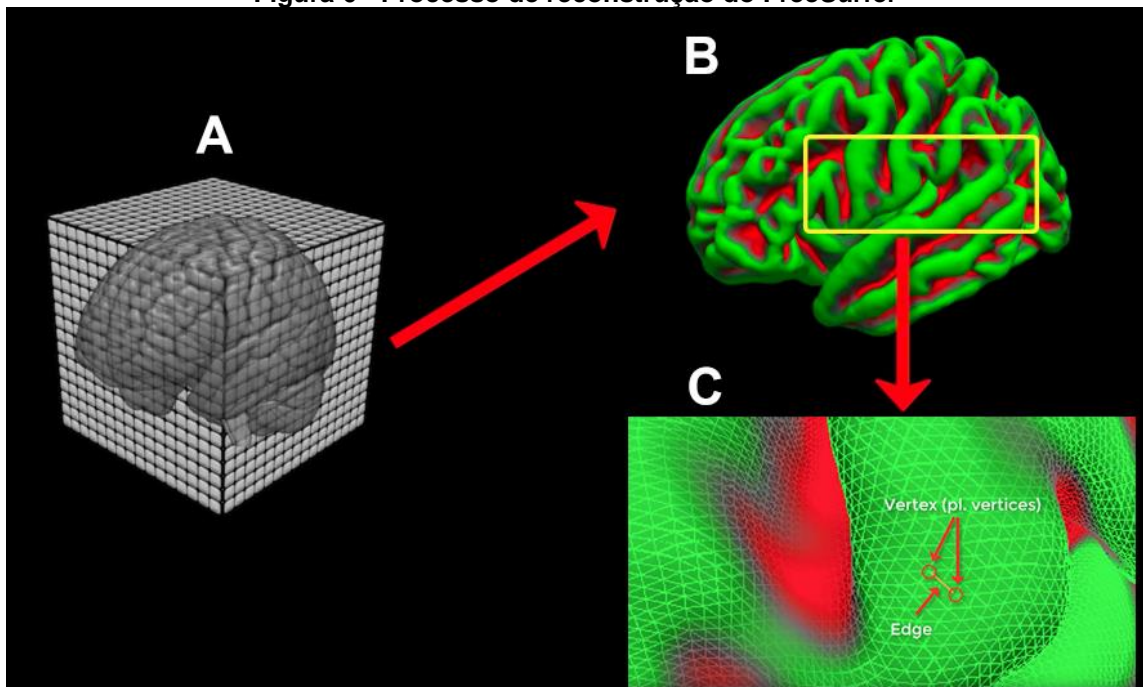
Figura 5 - Regiões anatômicas do atlas Desikan-Killiany



Regiões anatômicas do atlas Desikan-Killiany representadas em superfícies pial (esquerda) e superfícies semi-infladas (direita). As imagens superiores ilustram a visão lateral do hemisfério, enquanto que as imagens inferiores mostram a visão medial. O asterisco branco na superfície pial (esquerda) indica o córtex ao redor do perímetro do sulco central que está dentro dos giros e, portanto, não é visível. Os asteriscos amarelos na superfície semi-inflada (direita) indicam o córtex ao redor do perímetro do sulco central que foi inflado e agora é visível. Fonte: Desikan *et al.* (2006).

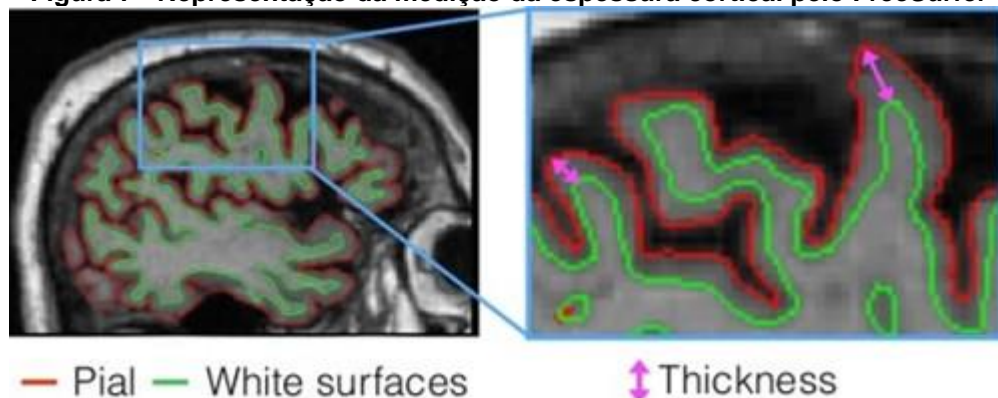
As esferas formadas pela inflação das superfícies são formadas por diversos triângulos, fazendo com que os blocos de construção das imagens sejam os vértices e arestas destes triângulos (Fig. 6), e não mais os voxels. Agora o menor elemento de resolução é o vértice e em cada vértice pode-se calcular medidas estruturais como: área de superfície, curvatura, volume e espessura cortical, que é definida como a distância entre os limites da superfície branca e pial (Fig. 7; FISCHL; DALE, 2000).

Figura 6 - Processo de reconstrução do FreeSurfer



(A) RM cerebral volumétrica com a menor unidade de resolução de 1mm^3 . (B) A RM cerebral volumétrica 3D é convertida pelo FreeSurfer em uma superfície 2D. A superfície pial é exibida aqui. (C) Ilustração da composição da superfície por triângulos, vértices (na imagem *vertex/vertices*; interseções dos triângulos) e arestas (na imagem *edge*; conexões entre os vértices). Fonte: Jahn (2019).

Figura 7 - Representação da medição da espessura cortical pelo FreeSurfer



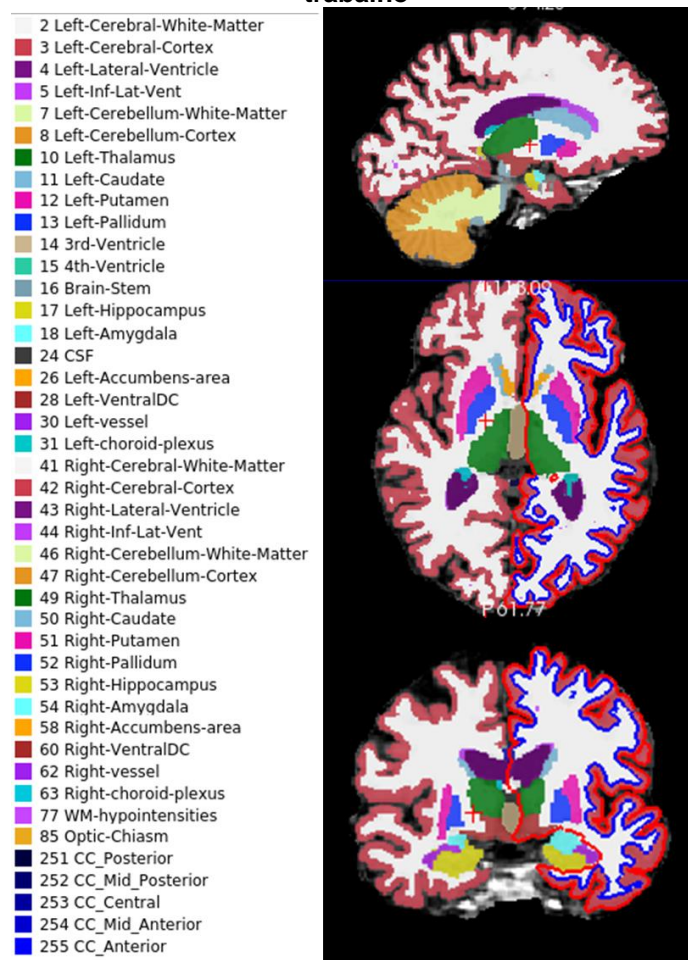
Em vermelho, está representada a superfície pial e em verde a superfície branca. Na imagem ampliada, pode-se ver, em rosa, a medição da espessura cortical, entre os limites das duas superfícies. Fonte: Greve (1998).

Os procedimentos de medição da espessura cortical foram validados contra análise histológica (ROSAS *et al.*, 2002) e medidas manuais (KUPERBERG *et al.*, 2003; SALAT *et al.*, 2004). E os procedimentos morfométricos do FreeSurfer demonstraram apresentar boa confiabilidade teste-reteste entre todos os fabricantes

de scanners de RM e em diferentes intensidades de campo (DICKERSON, B. C. *et al.*, 2008; HAN *et al.*, 2006).

Esse processamento também envolve a segmentação das estruturas da substância branca subcortical e da substância cinzenta profunda (incluindo hipocampo, amígdala, caudado, putâmen, ventrículos) – estruturas não avaliadas nesse trabalho (Fig. 8; FISCHL *et al.*, 2002).

Figura 8 - Imagens ilustrativas da segmentação resultante do processamento realizado neste trabalho



À esquerda, as regiões anatómicas em que as imagens foram segmentadas e as cores em que estão representadas nos cortes à direita. À direita, de cima para baixo: corte sagital; corte axial; corte coronal. Nos cortes axial e coronal, à direita, a superfície pial está representada em vermelho e a superfície branca em azul. Fonte: elaborada pela autora.

Como todo o processamento do FreeSurfer é baseado na criação das superfícies dos tecidos cerebrais, esse método de volumetria é chamado de *surface-based morphometry* (SBM; morfometria baseada em superfície). E como o menor

elemento de resolução das superfícies é o vértice, as análises volumétricas são chamadas de *vertex-wise analysis*.

3.6.3 Controle de qualidade

Após o processamento do comando “recon-all”, as imagens também foram submetidas a uma análise de controle de qualidade do FreeSurfer (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/QATools>). Esta análise verifica se todas as etapas do processamento foram executadas e na ordem correta, se todos os arquivos foram criados corretamente e gera uma tabela com diversas medidas sobre a qualidade das imagens processadas como: relação sinal-ruído (SNR – *signal-to-noise*) da substância branca e cinzenta para a imagem original e processada; número de “buracos” e defeitos no processamento (partes que não foram processadas adequadamente); estruturas com medidas anatômicas que excedem os limites superior e inferior dos valores normativos; etc. Todas as medidas do controle de qualidade são descritas aqui: <https://github.com/Deep-MI/qatools-python>.

A partir desses resultados, as 30 imagens que apresentaram os menores SNR (mais ruído) da substância cinzenta após o processamento foram selecionadas para uma avaliação visual por profissional treinado. Todas as imagens passaram na avaliação, o que nos confirma que o processamento foi realizado corretamente.

3.6.4 Análise estatística *vertex-wise*

Foi realizada uma análise cortical total dos mapas estatísticos para espessura cortical. No FreeSurfer, isso é feito avaliando-se as diferenças e associações da espessura cortical e outras variáveis vértice a vértice através de modelos lineares gerais (GLM – *general linear model*).

Antes das análises, os mapas foram suavizados espacialmente usando um kernel gaussiano com 10mm de largura total na metade do máximo da superfície (*Full Width at Half Maximum* - FWHM) para reduzir a variação local nas medições (HAN *et al.*, 2006; KECSKEMETI *et al.*, 2021).

Neste estudo, a associação entre espessura cortical e concentrações de cortisol liquórico e plasmático foi avaliada através de três modelos GLM diferentes:

- Espessura cortical ~ cortisol, sem divisão de grupos;
- Espessura cortical ~ cortisol + diagnóstico + diagnóstico*cortisol, dividido nos grupos CN e CP;
- Espessura cortical ~ cortisol + patologia + patologia*cortisol, dividido nos grupos A-T- e A+T+.

Nos modelos onde há interação (*) entre termos, primeiro a significância da interação foi verificada. Sendo significativa, a análise do modelo não era continuada. E sendo não significativa, dava-se continuidade a análise retirando a interação do modelo e avaliando-se os demais termos separadamente.

Após as análises, foram gerados mapas estatísticos dos valores-p para cada um dos termos do modelo testado para os dois hemisférios separadamente.

Em seguida, foram realizadas correções para múltiplas comparações através da formação de clusters – limiar dos vértices para formação de cluster de $p < 0,01$ (WOO; KRISHNAN; WAGER, 2014) – e permutação – simulação de Monte Carlo de 10.000 iterações (GREVE; FISCHL, 2018; HAGLER; SAYGIN; SERENO, 2006). Nesta etapa, para as análises de interação a direção do teste foi definida como positiva; para o termo cortisol como negativa; e para o termo diagnóstico/patologia como positiva. As direções foram pré-definidas de acordo com as hipóteses do estudo.

O resultado final foram os clusters com $p < 0,05$ que sobreviveram a correção de múltiplas comparações que são representados em superfícies corticais semi-infladas. Os coeficientes de correlação parcial de Pearson de cada cluster também foram extraídos e uma tabela com suas características principais foi elaborada.

3.7 ANÁLISES ESTÁTISTICAS

As análises estatísticas das características amostrais foram realizadas utilizando o software RStudio (v. 4.1.1; R Core Team, 2021). O teste Shapiro-Wilk e análise de histogramas foram realizados para conferir a normalidade das concentrações de cortisol, tanto líquórico como plasmático, entre os grupos e constatou-se que os dados não possuíam distribuição normal. Assim as concentrações de cortisol foram transformadas em logaritmo natural (\ln) para melhorar o ajuste dos níveis à distribuição normal.

Para avaliar possíveis diferenças das características amostrais numéricas entre os grupos aplicou-se o teste t, e para dados categóricos aplicou-se o teste qui-quadrado. Assume-se um nível de significância de $p < 0,05$ para todos os testes realizados.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo investigou possíveis associações entre os níveis de cortisol, periférico e central, com a espessura cortical cerebral de pacientes pertencentes ao *continuum*, biológico e clínico, da DA. Em suma, foi identificada uma correlação negativa entre as concentrações de cortisol do plasma e do LCR com a espessura cortical de diversas regiões cerebrais, o que se mostrou independente da classificação clínica e da neuropatologia da DA.

Os resultados das duas amostras analisadas (cortisol liquórico e cortisol plasmático) foram muito similares: em ambas, as interações entre cortisol e classificação clínica e neuropatologia da DA se mostraram não significativas, demonstrando que esses fatores não possuem relação com a associação entre cortisol e espessura cortical.

Nossos dados corroboram outros artigos que analisaram essa mesma coorte do ADNI e que também relataram não haver associação entre os níveis de cortisol e classificação clínica (WANG; ZHOU; ZHANG, 2018; WIRTH; LANGE; HUIJBERS, 2019) e neuropatologia da DA (WANG; ZHOU; ZHANG, 2018). Porém, também há artigos que identificaram o contrário, associações significativas entre as concentrações de cortisol e classificação clínica (DUARTE-GUTERMAN *et al.*, 2020; KIDDLE *et al.*, 2012; TOLEDO *et al.*, 2013) e a neuropatologia da DA (KIDDLE *et al.*, 2012; TOLEDO *et al.*, 2012; UDEH-MOMOH *et al.*, 2019; WANG; ZHOU; ZHANG, 2018). Essas controvérsias estendem-se também para estudos com cortisol coletado de outros compartimentos e utilizando outras coortes (HOLLEMAN *et al.*, 2022; HUANG *et al.*, 2009; OUANES *et al.*, 2022).

O fato de nossos resultados para as duas amostras serem tão parecidos vai de encontro com a correlação positiva entre cortisol liquórico e plasmático reportado

por Duarte-Guterman *et al.* (2020), que demonstrou haver uma coerência entre esses dois biomarcadores. Essa similaridade nos resultados também pode ser explicada pela sobreposição de indivíduos nas duas amostras, que foi de 31,16% neste estudo, e que também foi reportado por Duarte-Guterman *et al.* (2020).

Curiosamente os únicos dois artigos (UDEH-MOMOH *et al.*, 2019; WANG; ZHOU; ZHANG, 2018) que investigaram a relação entre cortisol liquorico e a neuropatologia da DA (níveis de A β 42, t-tau e p-tau₁₈₁ no LCR) utilizando os dados do ADNI, demonstraram haver correlações significativas entre esses biomarcadores. Isso vai de encontro com os nossos resultados, nos quais os níveis de cortisol liquorico diferiram significativamente entre os grupos A-T- e A+T+, com o segundo grupo apresentando as maiores concentrações (Tabela 5). No entanto, na amostra de cortisol plasmático os grupos A-T- e A+T+ apresentaram concentrações similares de cortisol (Tabela 11). Em conjunto, esses dados sugerem que o cortisol do LCR parece refletir melhor as alterações neuropatológicas do que o cortisol plasmático.

No entanto, Laske *et al.* (2009) demonstrou que os níveis de cortisol plasmático, mas não do LCR, se correlacionaram inversamente com T-tau, p-tau₁₈₁ e p-tau₂₃₁ no LCR, sugerindo que os níveis de cortisol nos dois compartimentos parecem ser independentes em pacientes com DA. Recentemente, um estudo que investigou a relação do cortisol plasmático e da patologia amiloide em pacientes com transtorno depressivo descobriu que os níveis de cortisol do plasma não estavam associados aos níveis séricos de A β 42 no início do estudo, mas sim aos níveis de A β 42 1 ano depois (ISHIJIMA *et al.*, 2018). Assim, a associação precisa do metabolismo do cortisol e da neuropatologia da DA necessita de maiores investigações.

Também não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de cortisol líquido e plasmático entre os grupos CN e CP (Tabelas 3 e 9), o que já foi reportado em outros estudos dessa mesma coorte (TOLEDO *et al.*, 2012; UDEH-MOMOH *et al.*, 2019; WANG; ZHOU; ZHANG, 2018) e de outras (CSERNANSKY *et al.*, 2006; NÄSMAN *et al.*, 1996; SOUZA-TALARICO *et al.*, 2010). Nesse caso, também há trabalhos que reportaram o contrário, diferenças significativas entre os grupos diagnósticos (DUARTE-GUTERMAN *et al.*, 2020; GIUBILEI *et al.*, 2001; KIDDLE *et al.*, 2012; WIRTH; LANGE; HUIJBERS, 2019).

Essas inconsistências na literatura sobre cortisol e DA podem resultar de várias diferenças entre os estudos, incluindo: (1) a amostra, que pode ser salivar, plasmática, urinária, líquida ou capilar; (2) tamanho da amostra, que pode variar de uma dezena de participantes a muitas centenas de participantes; e (3) diferenças metodológicas, como diferentes grupos diagnósticos (união dos pacientes MCI e DA em um grupo vs análise como grupos separados; análise somente dos grupos CN e DA ou MCI e DA) e diferentes métodos de identificação das características neuropatológicas (por ex. níveis diminuídos de A β 42 no LCR vs PET/CT positivo para placas A β), que podem ter efeitos sobre a sensibilidade das análises. Assim, um estudo mais abrangente, que englobe todas essas diferenças, se faz necessário.

Quanto às concentrações médias de cortisol das duas amostras como um todo, pode-se concluir que o nível médio de cortisol plasmático, cerca de 146,93ng/ml (Tabela 7), está muito próximo da concentração máxima (160ng/ml) que ocorre 30 a 45 minutos após o despertar matinal, e muito longe da concentração sanguínea basal de cortisol (40ng/ml; SPENCER; DEAK, 2017). Como não temos a informação de quanto tempo após o despertar foi feita a coleta de sangue, só podemos concluir que se a coleta foi feita logo após o despertar, esses níveis de

cortisol representam a normalidade; mas se a coleta ocorreu pelo menos 45min após o despertar, a concentração média possivelmente está representando um estado patológico. Já a concentração média de cortisol liquórico foi cerca de 16,62ng/ml (Tabela 1), semelhante as concentrações encontradas por outros estudos (DUARTE-GUTERMAN *et al.*, 2020; WANG; ZHOU; ZHANG, 2018). Porém, níveis de referência para o cortisol do LCR não foram encontrados na literatura, assim não é possível inferir se as concentrações relatadas são normais ou patológicas.

Como o diagnóstico e a neuropatologia foram retirados dos modelos de análise, o primeiro modelo das duas amostras foram os que melhor representaram a correlação entre cortisol e espessura cortical, e por isso foram representados em gráficos de dispersão e por suas equações (Figuras 10 e 14). Através dessas equações, fornecidas no canto superior direito dos gráficos, pode-se concluir que na amostra de cortisol liquórico a espessura cortical dos clusters resultantes diminui de 0,12 a 0,18mm para cada aumento de 1ng/ml de cortisol. Já na amostra de cortisol plasmático, a espessura cortical dos clusters resultantes diminui de 0,60 a 0,87mm para cada aumento de 1ng/ml de cortisol. Esses resultados indicam que aumentos nos níveis de cortisol plasmático podem ser mais prejudiciais à estrutura cerebral do que aumentos nos níveis de cortisol liquóricos. Isso vai contra a ideia suportada por Popp *et al.* (2009, 2015) de que as concentrações de cortisol do LCR podem informar com maior precisão o nível de exposição ao cortisol das estruturas cerebrais.

5.1 REGIÕES CEREBRAIS RELACIONADAS AOS NÍVEIS DE CORTISOL

A análise *vertex-wise* da amostra de cortisol plasmático resultou em um maior número de clusters cuja a espessura cortical apresentou correlação significativa com os níveis de cortisol (Fig. 13; Tabela 8). No entanto, deve-se notar que a amostra de cortisol plasmático é composta por quase o dobro de pacientes da amostra de cortisol líquórico, sendo provavelmente esse o motivo do maior número de regiões resultantes.

Apesar das correlações entre espessura cortical e as concentrações de cortisol terem sido pequenas, elas foram significativas (Tabelas 2 e 8). Pode-se comprovar essa significância comparando a espessura cortical média de cada cluster, representada nas equações dos modelos lineares gerais (Fig. 10 e 14), com a espessura cortical normal e patológica das regiões cerebrais. Por exemplo, na amostra de cortisol plasmático todas as regiões – com exceção do fusiforme – apresentaram espessura cortical média maior do que a normalidade. Porém, segundo nossos modelos, o aumento de 1ng/ml de cortisol já causaria a diminuição da espessura cortical para o estado patológico (DA). Já na amostra de cortisol líquórico é preciso aumentos maiores nas concentrações de cortisol (de 4 a 5ng/ml) para diminuir a espessura cortical ao estado patológico, com exceção do giro frontal superior e do pars orbitalis. Este último, assim como o fusiforme, apresentou espessura cortical média menor do que a normalidade (PARK *et al.*, 2017).

Dos estudos que investigaram a relação entre atrofia cerebral e os níveis de cortisol em pacientes pertencentes ao *continuum* da DA, quatro possuem resultados semelhantes ao nossos. Kiddle *et al.* (2012) não encontrou correlação significativa entre cortisol plasmático e espessura cortical do córtex entorrinal, assim como o córtex entorrinal não foi uma das regiões resultantes das análises deste estudo.

Wirth e colegas (2019) relatou uma associação entre menor volume da substância cinzenta do lobo parietal inferior com níveis aumentados de cortisol plasmático, assim como demonstrado nesta dissertação. Toledo *et al.* (2013) encontrou relação entre níveis aumentados de cortisol plasmático e diminuição de volume do fusiforme esquerdo, frontal superior direito, parietal superior esquerdo e direito, parietal inferior direito e pré-cuneo, regiões também identificadas pela nossa análise. E Giubilei *et al.* (2001) demonstrou uma associação entre níveis de cortisol da saliva e o index do parietal medido em TC. Outros estudos desse tipo demonstraram correlação do cortisol plasmático com atrofia da região temporal (HUANG *et al.*, 2009; NÄSMAN *et al.*, 1996; WIRTH; LANGE; HUIJBERS, 2019), mas essa região não se mostrou significativa para nós. Não há estudos desse tipo com cortisol liquórico.

Analisando a literatura geral sobre cortisol, verifica-se que a maior parte dos estudos que envolvem regiões cerebrais se concentram nas regiões do hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal. As regiões subcorticais não foram incluídas nas nossas análises, mas nas duas amostras analisadas, foram identificadas regiões que compõem o córtex pré-frontal, uma região comprovadamente afetada pelo aumento dos níveis de glicocorticoides (FEOLA *et al.*, 2020; STOMBY *et al.*, 2016) e possivelmente envolvida na desregulação do eixo HPA por ajudar a regular o *feedback* inibitório (OUANES; POPP, 2019). O giro frontal médio rostral (Fig. 9; Tabela 2), o giro frontal superior (Fig. 9 e 13; Tabelas 2 e 8) e o giro frontal médio caudal (Fig. 13; Tabela 8) compõem a região dorsolateral do córtex pré-frontal, responsável por funções executivas de ordem superior relacionadas à percepção e avaliação do estresse, incluindo atenção, memória de trabalho, planejamento, cognição executiva e regulação emocional (KOENIGS; GRAFMAN, 2009; NEJATI *et al.*, 2021). Em particular, evidências sugerem que a depressão e a exposição ao

estresse são caracterizadas por diferenças individuais na espessura cortical do giro frontal médio rostral (LYOO *et al.*, 2011; PENG *et al.*, 2015), sendo que alterações morfométricas dessa região, do giro frontal superior e do giro frontal médio caudal já foram relacionadas com aumento dos níveis de cortisol (DAVIS *et al.*, 2013; KLINGER-KÖNIG *et al.*, 2021; KREMEN *et al.*, 2010; STOMBY *et al.*, 2016). Nossas análises ainda identificaram a região pars orbitalis (Fig. 9; Tabela 2) pertencente ao córtex pré-frontal ventrolateral, envolvido na percepção e controle das emoções (MARQUES; MORELLO; BOGGIO, 2018; NEJATI *et al.*, 2021), assim como outros estudos também verificaram diminuição da espessura cortical dessa região (GREEN, C. *et al.*, 2021; KREMEN *et al.*, 2010).

Dessa forma, quanto a outras estruturas corticais, há poucos estudos relacionados ao cortisol. Davis *et al.* (2013) demonstrou diminuição da espessura cortical do córtex parietal superior e do córtex istmo-cingulado (Fig. 13; Tabela 8) devido a exposição fetal a glicocorticoides. A espessura cortical do córtex istmo-cingulado também apresentou correlação negativa com as concentrações de cortisol plasmático no estudo de Klinger-König *et al.* (2021). Além disso, já foi demonstrado menor espessura cortical dessas duas regiões em situações de estresse ou trauma (CORBO *et al.*, 2016; WROCKLAGE *et al.*, 2017). Quanto ao córtex parietal inferior e ao pré-cuneo (Fig. 13; Tabela 8) há evidências relacionando os níveis de cortisol com diminuição da atividade funcional dessas regiões (KINNER; WOLF; MERZ, 2016; PETERS *et al.*, 2016; XU *et al.*, 2021; ZHANG, Y. *et al.*, 2021). Alterações estruturais e funcionais do giro pós-central (Fig. 9; Tabela 2) e do fusiforme (Fig. 13; Tabela 8) foram relacionadas a transtornos mentais associados a regulação emocional anormal (depressão, transtorno bipolar, esquizofrenia, transtorno de estresse pós-traumático, etc.) e situações de estresse e trauma (EDMISTON;

BLACKFORD, 2013; EVERAERD *et al.*, 2017; HO *et al.*, 2016; KROPF *et al.*, 2018), mas não há evidências diretas com o cortisol. Curiosamente, pesquisadores da Universidade de Pittsburgh descobriram que a plasticidade do córtex motor primário humano, também conhecido como giro pré-central (Fig. 9 e 13; Tabelas 2 e 8), é influenciada pelos níveis circulantes de cortisol (DUM; LEVINTHAL; STRICK, 2016). E por fim, a atrofia do giro parahipocampal (Fig. 13; Tabela 8) foi relacionada a gravidade dos sintomas depressivos em pacientes com DA (SHIMODA *et al.*, 2015).

De modo geral, todas as regiões que apresentaram correlação negativa com o cortisol possuem um certo nível de envolvimento com controle e processamento emocional ou sensorial, o que está diretamente relacionado a percepção e resposta a estímulos estressantes, e assim com a ativação do eixo HPA.

Interessantemente, os clusters resultantes das nossas análises, principalmente da amostra de cortisol plasmático, se sobrepõem consideravelmente com a assinatura de afinamento cortical regional da DA (*AD-signature*), um biomarcador para demência devido a DA proposto e validado por Dickerson *et al.* (2009). Esse biomarcador se mostrou capaz de prever os indivíduos com MCI que irão desenvolver demência devido a DA e é detectável em indivíduos CN com PET/CT positivo para placas A β . Em particular, as regiões em comum entre a *AD-signature* e nossos resultados foram o giro parahipocampal, giro parietal inferior, giro frontal superior, pré-cuneo e pars orbitalis. Outros autores propõem um conjunto diferente de regiões como biomarcador do afinamento cortical típico da DA (JACK *et al.*, 2015; WIRTH *et al.*, 2013), sendo que essas diferentes regiões também se sobrepõem parcialmente aos clusters resultantes das nossas análises.

Dessa forma, nossos resultados sugerem que a ativação do eixo HPA e os altos níveis de cortisol podem agravar a lesão cerebral em regiões afetadas pela DA

e, assim, acelerar a progressão da doença. Através da ruptura de vários mecanismos celulares – como inibição da potenciação de longa duração, diminuição da arborização dendrítica, inibição da neurogênese, entre outros (descritos na introdução deste trabalho) – as altas concentrações de cortisol no SNC podem induzir um estado de vulnerabilidade nessas regiões cerebrais, aumentando, assim, a suscetibilidade ao envelhecimento e doenças neurodegenerativas relacionadas à idade (LANDFIELD *et al.*, 2007).

5.2 FORÇAS E LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Os pontos fortes do nosso estudo incluem: (i) utilização da coorte do ADNI, amplamente descrita na literatura; (ii) método de quantificação da espessura cortical das regiões cerebrais bem validado; (iii) amostras de cortisol coletadas pela manhã, reduzindo o viés circadiano; e (iv) os indivíduos incluídos não apresentavam depressão, eram relativamente saudáveis, sem doenças crônicas que possam ter aumentado os níveis centrais de glicocorticoides e não utilizavam medicação com corticosteroides.

No entanto, algumas limitações também devem ser observadas. Primeiro, os modelos lineares gerais não foram corrigidos para possíveis fatores de confusão, como idade, sexo e status do alelo APOE ϵ 4, que apresentaram diferenças significativas entre os grupos analisados (Tabelas 3, 5, 9 e 11). Apesar de ter sido demonstrado não haver alteração dos resultados após a correção para esses fatores com essa mesma coorte do ADNI (WIRTH; LANGE; HUIJBERS, 2019), é sempre importante realizar a correção, o que será feito futuramente.

Segundo, a coorte do ADNI é representada majoritariamente por participantes caucasianos, limitando a generalização deste estudo para outros grupos étnicos.

Terceiro, o desenho transversal do trabalho limita nossa capacidade de explorar a relação temporal do cortisol e da atrofia cerebral associada à patogênese da DA. Também, para melhorar a comparação entre as duas amostras (cortisol do LCR e do plasma), pode-se empregar técnicas para equilibrar o número de pacientes entre as amostras, como no trabalho de Schu *et al.* (2021).

A quantificação das concentrações de cortisol através de imunoenaios multiplex pode afetar a sensibilidade e a variação das medidas de cortisol. Além disso, o cortisol plasmático reflete principalmente o cortisol ligado à globulina de ligação a corticosteroides em oposição ao cortisol livre ou não ligado, que se acredita ser biologicamente ativo. Assim, uma medida de cortisol livre pode fornecer uma estimativa mais precisa da real concentração de cortisol plasmático (COOLENS; VAN BAELEN; HEYNS, 1987; FEDE *et al.*, 2014).

Por fim, as coletas de sangue e líquido podem ser eventos estressantes, influenciando as concentrações de cortisol. Nesse sentido, as medidas de cortisol da saliva, dos fios de cabelo e até da urina seriam mais eficazes (GALLAGHER *et al.*, 2006). Os participantes podem ter experimentado também alguma ansiedade associada à realização dos exames de RM, e essa ansiedade pode aumentar os níveis de cortisol (TESSNER *et al.*, 2006). Mesmo assim, é improvável que tal efeito, se presente, cause qualquer associação sistemática dos níveis de cortisol com a espessura cortical em uma grande amostra. Devido a esses fatores, a real força da associação entre cortisol e menor espessura cortical pode ter sido subestimada em nosso estudo.

5.3 REPERCUSSÃO CLÍNICA E IMPLICAÇÕES PARA ESTUDOS FUTUROS

Como dito anteriormente, apesar de não ter sido encontradas correlações significativas entre cortisol e classificação clínica e a neuropatologia da DA, nossos resultados sugerem uma vulnerabilidade particular ao cortisol em regiões tipicamente afetadas pela DA. Assim, intervenções comportamentais e farmacológicas para reduzir os níveis e impactos do cortisol podem ter efeitos benéficos em pacientes do *continuum* da DA, assim como, em outras doenças em que os altos níveis de cortisol estão relacionados a danos cerebrais.

De fato, a correção do hipercortisolismo na síndrome de Cushing conseguiu reverter, pelo menos parcialmente, a atrofia cerebral associada aos altos níveis de cortisol (BOURDEAU *et al.*, 2002; HOU *et al.*, 2020; LEE *et al.*, 2022; STARKMAN *et al.*, 1999). Também foi demonstrado, em ratos, a reversão parcial da diminuição da arborização dendrítica na região CA3 do hipocampo, da atrofia das células piramidais e granulares da região CA1 e da perda significativa de sinapses, através da reabilitação de tratamentos com corticosterona e condições indutoras de estresse crônico (SOUSA *et al.*, 2000).

A identificação dos altos níveis de cortisol como um possível fator de risco para a DA é atraente porque é um fator que pode ser reduzido através de várias abordagens. Por exemplo, fármacos antagonistas dos receptores de glicocorticoides impediram a progressão do declínio cognitivo em modelos de camundongo da DA (LANTÉ *et al.*, 2015). A realização de atividade física, meditação, yoga, entre outros, são conhecidos por reduzirem os níveis de estresse e de cortisol e de serem benéficos para pacientes com DA (BRENES *et al.*, 2019; KHALSA, 2015; WOOD *et al.*, 2018; YUEDE *et al.*, 2018). Assim, essas intervenções podem representar uma importante estratégia de prevenção ou atenuação da progressão da doença.

Estudos adicionais são necessários para avaliar se estratégias psicológicas ou de estilo de vida que normalizem os níveis de cortisol podem retardar o início e/ou a progressão da DA.

Além disso, devido a associação entre cortisol e atrofia cerebral, esse hormônio pode ser utilizado em conjunto com outros biomarcadores para refinar a identificação e predição sobre alterações volumétricas. Estudos futuros podem avaliar a precisão do cortisol na detecção precoce de atrofia cerebral.

6 CONCLUSÃO

Os resultados dessa dissertação permitem concluir que os níveis de cortisol plasmático e liquórico se correlacionam negativamente com a espessura cortical de regiões cerebrais responsáveis pelo controle e processamento emocional ou sensorial, tipicamente afetadas pela DA. Ademais, foi observado que essa associação entre cortisol e espessura cortical é independente da classificação clínica e da neuropatologia da DA. A partir disso, propõe-se um mecanismo de vulnerabilidade dos altos níveis de cortisol em regiões afetadas pela DA, podendo acelerar a progressão da doença.

Além disso, para o nosso conhecimento, esta é a primeira vez que a relação entre níveis de cortisol e espessura cortical em pacientes pertencentes ao *continuum* da DA é investigada. Assim como nenhum estudo sobre cortisol e DA havia utilizado o sistema ATN para a classificação dos pacientes.

7 PERSPECTIVAS

As perspectivas deste trabalho são as seguintes:

- a) Correção dos modelos lineares gerais para fatores de confusão, como idade, sexo e status do alelo APOE ϵ 4;
- b) Análises *vertex-wise* dos volumes e da área da superfície das estruturas corticais. Assim como, análises da espessura cortical, volume e área da superfície das estruturas subcorticais, incluindo segmentações do hipocampo e da amígdala, com o intuito de desenvolver um estudo de medidas volumétricas completo;
- c) Análises longitudinais;
- d) Pesquisa de outras coortes com medidas de cortisol, com preferência para cortisol coletado da saliva, de fios de cabelo ou da urina, e se existentes, realização das análises descritas acima e deste estudo.

8 APOIO E FOMENTO

Esta dissertação foi financiada pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), Instituto Serrapilheira, *Alzheimer's Association* e *National Academy of Neuropsychology* que forneceram o apoio financeiro para que os pesquisadores realizassem este trabalho. Os financiadores não tiveram nenhum papel na dissertação, incluindo a concepção da revisão, coleta e análise de dados e resultados estatísticos obtidos.

REFERÊNCIAS

PARTE I E III:

ALVES, Luísa *et al.* Alzheimer's disease: A clinical practice-oriented review. **Frontiers in Neurology**, v. APR, p. 63, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2012.00063/BIBTEX>

ALZHEIMER, A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. **Allg Z Psychiatry**, p. 146–148, 1907. Disponível em: [https://scholar.google.com/scholar_lookup?&title=Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde&journal=Allg Z Psychiatr&volume=64&pages=146-148&publication_year=1907&author=Alzheimer%2CA.#d=gs_cit&t=1664079906526&u=%2Fscholar%3Fq%3Dinfo%3AWzDmV-0_gpEJ%3A](https://scholar.google.com/scholar_lookup?&title=Über+eine+eigenartige+Erkrankung+der+Hirnrinde&journal=Allg+Z+Psychiatr&volume=64&pages=146-148&publication_year=1907&author=Alzheimer%2CA.#d=gs_cit&t=1664079906526&u=%2Fscholar%3Fq%3Dinfo%3AWzDmV-0_gpEJ%3A). Acesso em: 25 set. 2022.

ALZHEIMER, A. Über einen eigenartigen schweren Erkrankungsprozeß der Hirnrinde. **Neurologisches Centralblatt**, p. 1129–1136, 1906. Disponível em: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10029748179/>. Acesso em: 25 set. 2022.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2022 Alzheimer's Disease Facts and Figures. **Alzheimers Dement**, v. 18, 2022.

AMAYA, Jorge Miguel *et al.* Effects of Long-Term Endogenous Corticosteroid Exposure on Brain Volume and Glial Cells in the AdKO Mouse. **Frontiers in neuroscience**, v. 15, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/FNINS.2021.604103>. Acesso em: 26 out. 2022.

ANACKER, Christoph *et al.* Glucocorticoid-related molecular signaling pathways regulating hippocampal neurogenesis. **Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 38, n. 5, p. 872–883, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/NPP.2012.253>. Acesso em: 26 out. 2022.

ARMSTRONG, Richard A. **Risk factors for Alzheimer's disease**. [S. l.]: NLM (Medline), 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.5114/fn.2019.85929>. Acesso em: 17 ago. 2020.

ARNALDI, Giorgio *et al.* Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome. **Neuroendocrinology**, v. 92 Suppl 1, n. SUPPL. 1, p. 86–90, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000314213>. Acesso em: 31 out. 2022.

ARTOLA, Alain *et al.* Long-lasting modulation of the induction of LTD and LTP in rat hippocampal CA1 by behavioural stress and environmental enrichment. **European Journal of Neuroscience**, v. 23, n. 1, p. 261–272, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/J.1460-9568.2005.04552.X>. Acesso em: 26 out. 2022.

BARNES, Josephine; FOSTER, Jo; FOX, Nick C. Structural magnetic resonance imaging-derived biomarkers for Alzheimer's disease. <http://dx.doi.org/10.2217/17520363.1.1.79>, v. 1, n. 1, p. 79–92, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.2217/17520363.1.1.79>. Acesso em: 5 out. 2021.

BAUDUIN, Stephanie E.E.C.; VAN DER WEE, Nic J.A.; VAN DER WERFF, Steven J.A. Structural brain abnormalities in Cushing's syndrome. **Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity**, v. 25, n. 4, p. 285–289, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000414>. Acesso em: 25 out. 2022.

BEAUPERE, Carine *et al.* Molecular Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance.

International journal of molecular sciences, v. 22, n. 2, p. 1–30, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/IJMS22020623>. Acesso em: 31 out. 2022.

BEHL, Christian. Effects of glucocorticoids on oxidative stress-induced hippocampal cell death: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. **Experimental gerontology**, v. 33, n. 7–8, p. 689–696, 1998. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0531-5565\(98\)00019-9](https://doi.org/10.1016/S0531-5565(98)00019-9). Acesso em: 26 out. 2022.

BINETTE, Alexa Pichet *et al.* Morphometric network differences in ageing versus Alzheimer's disease dementia. **Brain**, v. 143, n. 2, p. 635, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWZ414>. Acesso em: 18 jun. 2022.

BISHT, Kanchan; SHARMA, Kaushik; TREMBLAY, Marie Ève. Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease: Roles of microglia-mediated synaptic remodeling, inflammation, and oxidative stress. **Neurobiology of Stress**, v. 9, p. 9, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.YNSTR.2018.05.003>. Acesso em: 26 out. 2022.

BLOCH, Louise; FRIEDRICH, Christoph M. Classification of Alzheimer's Disease using volumetric features of multiple MRI scans. **Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference**, v. 2019, p. 2396–2401, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1109/EMBC.2019.8857188>. Acesso em: 22 set. 2021.

BOURDEAU, Isabelle *et al.* Loss of brain volume in endogenous Cushing's syndrome and its reversibility after correction of hypercortisolism. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 87, n. 5, p. 1949–1954, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/JCEM.87.5.8493>. Acesso em: 16 nov. 2022.

BOZZALI, Marco; SERRA, Laura; CERCIGNANI, Mara. Quantitative MRI to understand Alzheimer's disease pathophysiology. **Current opinion in neurology**, v. 29, n. 4, p. 437–444, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000345>. Acesso em: 5 out. 2021.

BRAAK, H.; BRAAK, E. **Neuropathological staging of Alzheimer-related changes**. [S. l.]: Springer-Verlag, 1991. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF00308809>. Acesso em: 20 ago. 2020.

BRENES, Gretchen A. *et al.* The effects of yoga on patients with mild cognitive impairment and dementia: A scoping review. **The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry**, v. 27, n. 2, p. 188, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.JAGP.2018.10.013>. Acesso em: 16 nov. 2022.

BRUREAU, Anthony *et al.* Deregulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis functions in an Alzheimer's disease rat model. **Neurobiology of Aging**, v. 34, n. 5, p. 1426–1439, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.11.015>

CANET, Geoffrey *et al.* Central Role of Glucocorticoid Receptors in Alzheimer's Disease and Depression. **Frontiers in Neuroscience**, v. 12, n. OCT, p. 739, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/FNINS.2018.00739>. Acesso em: 25 out. 2022.

CANET, Geoffrey *et al.* Is AD a stress-related disorder? Focus on the HPA axis and its promising therapeutic targets. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 11, n. SEP, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00269>. Acesso em: 19 ago. 2020.

CARROLL, Jenna C. *et al.* Chronic stress exacerbates tau pathology, neurodegeneration, and

cognitive performance through a corticotropin-releasing factor receptor-dependent mechanism in a transgenic mouse model of tauopathy. **Journal of Neuroscience**, v. 31, n. 40, p. 14436–14449, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3836-11.2011>. Acesso em: 19 ago. 2020.

CASTELLANI, Rudy J.; PERRY, George. The complexities of the pathology–pathogenesis relationship in Alzheimer disease. **Biochemical Pharmacology**, v. 88, n. 4, p. 671–676, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.BCP.2014.01.009>

CATANIA, C. *et al.* The amyloidogenic potential and behavioral correlates of stress. **Molecular psychiatry**, v. 14, n. 1, p. 95–105, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/SJ.MP.4002101>. Acesso em: 26 out. 2022.

CHANDRA, Avinash *et al.* Magnetic resonance imaging in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment. **Journal of Neurology**, v. 266, n. 6, p. 1293, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/S00415-018-9016-3>. Acesso em: 5 out. 2021.

CHAOULOFF, Francis; GROG, Laurent. Temporal modulation of hippocampal excitatory transmission by corticosteroids and stress. **Frontiers in neuroendocrinology**, v. 32, n. 1, p. 25–42, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.YFRNE.2010.07.004>. Acesso em: 26 out. 2022.

CHEN, Guo Fang *et al.* Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. **Acta pharmacologica Sinica**, v. 38, n. 9, p. 1205–1235, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/APS.2017.28>. Acesso em: 25 set. 2022.

CHOY, Kwok Ho Christopher *et al.* Combined neonatal stress and young-adult glucocorticoid stimulation in rats reduce BDNF expression in hippocampus: effects on learning and memory. **Hippocampus**, v. 18, n. 7, p. 655–667, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/HIPO.20425>. Acesso em: 26 out. 2022.

COOLENS, Jean Luc; VAN BAELEN, Hugo; HEYNS, Walter. Clinical use of unbound plasma cortisol as calculated from total cortisol and corticosteroid-binding globulin. **Journal of Steroid Biochemistry**, v. 26, n. 2, p. 197–202, 1987. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(87\)90071-9](https://doi.org/10.1016/0022-4731(87)90071-9)

CORBO, Vincent *et al.* Combat exposure is associated with cortical thickness in Veterans with a history of chronic pain. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 249, p. 38–44, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.PSCYCHRESNS.2016.02.003>

COX, Simon R. *et al.* Does white matter structure or hippocampal volume mediate associations between cortisol and cognitive ageing? **Psychoneuroendocrinology**, v. 62, p. 129, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.PSYNEUEN.2015.08.005>. Acesso em: 26 out. 2022.

CSERNANSKY, John G. *et al.* Plasma cortisol and progression of dementia in subjects with Alzheimer-type dementia. **American Journal of Psychiatry**, v. 163, n. 12, p. 2164–2169, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/AJP.2006.163.12.2164/ASSET/IMAGES/LARGE/R225F1.JPEG>

DALLAIRE-THÉROUX, Caroline *et al.* Braak neurofibrillary tangle staging prediction from in vivo MRI metrics. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.07.001>. Acesso em: 27 nov. 2022.

DASKALAKIS, Nikolaos P. *et al.* Early Life Stress Effects on Glucocorticoid-BDNF Interplay in the Hippocampus. **Frontiers in molecular neuroscience**, v. 8, n. November, p. 1–13, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/FNMOL.2015.00068>. Acesso em: 26 out. 2022.

DAVIS, Elysia Poggi *et al.* Fetal Glucocorticoid Exposure is Associated with Preadolescent Brain Development. **Biological psychiatry**, v. 74, n. 9, p. 647, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2013.03.009>. Acesso em: 16 nov. 2022.

DE LA RUBIA ORTÍ, José Enrique *et al.* Cortisol and IgA are Involved in the Progression of Alzheimer's Disease. A Pilot Study. **Cellular and molecular neurobiology**, v. 39, n. 7, p. 1061–1065, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/S10571-019-00699-Z>. Acesso em: 27 out. 2022.

DE LEON, Mony J. *et al.* Abnormal cortisol response in Alzheimer's disease linked to hippocampal atrophy. **Lancet (London, England)**, v. 2, n. 8607, p. 391–392, 1988. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)92855-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)92855-3). Acesso em: 4 out. 2022.

DE QUERVAIN, Dominique J.F. *et al.* Glucocorticoid-related genetic susceptibility for Alzheimer's disease. **Human molecular genetics**, v. 13, n. 1, p. 47–52, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/HMG/DDG361>. Acesso em: 31 out. 2022.

DEVI, Gayatri; SCHELTENS, Philip. Heterogeneity of Alzheimer's disease: Consequence for drug trials? **Alzheimer's Research and Therapy**, v. 10, n. 1, p. 1–3, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/S13195-018-0455-Y/METRICS>. Acesso em: 25 set. 2022.

DICKERSON, Bradford C. *et al.* Alzheimer-signature MRI biomarker predicts AD dementia in cognitively normal adults. **Neurology**, v. 76, n. 16, p. 1395–1402, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E3182166E96>. Acesso em: 25 set. 2022.

DICKERSON, Bradford C. *et al.* The cortical signature of Alzheimer's disease: Regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals. **Cerebral Cortex**, v. 19, n. 3, p. 497–510, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn113>. Acesso em: 21 out. 2020.

DOECKE, James D. *et al.* Blood-based protein biomarkers for diagnosis of Alzheimer disease. **Archives of Neurology**, v. 69, n. 10, p. 1318–1325, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.1282>

DU, Xiaoguang; WANG, Xinyi; GENG, Meiyu. Alzheimer's disease hypothesis and related therapies. **Translational Neurodegeneration**, v. 7, n. 1, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/S40035-018-0107-Y>. Acesso em: 26 set. 2022.

DUARTE-GUTERMAN, Paula *et al.* Inflammation in Alzheimer's Disease: Do Sex and APOE Matter? **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 78, n. 2, p. 627–641, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/JAD-200982>. Acesso em: 25 mar. 2021.

DUBOIS, Bruno *et al.* Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. **The Lancet Neurology**, v. 20, n. 6, p. 484–496, 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1). Acesso em: 1 jun. 2022.

DUBOIS, Bruno *et al.* Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. **Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association**, v. 12, n. 3, p. 292, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.JALZ.2016.02.002>. Acesso em: 25 set. 2022.

DUM, Richard P.; LEVINTHAL, David J.; STRICK, Peter L. Motor, cognitive, and affective areas of the cerebral cortex influence the adrenal medulla. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 113, n. 35, p. 9922–9927, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1073/PNAS.1605044113/SUPPL_FILE/PNAS.201605044SI.PDF. Acesso em: 16 nov. 2022.

DUMAN, Ronald S.; MONTEGGIA, Lisa M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. **Biological psychiatry**, v. 59, n. 12, p. 1116–1127, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2006.02.013>. Acesso em: 26 out. 2022.

ECHOUFFO-TCHEUGUI, Justin B. *et al.* Circulating cortisol and cognitive and structural brain measures: The Framingham Heart Study. **Neurology**, v. 91, n. 21, p. E1961–E1970, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006549>. Acesso em: 26 out. 2022.

EDMISTON, Elliot Kale; BLACKFORD, Jennifer Urbano. Childhood maltreatment and brain response to novel faces in adults with inhibited temperament. **Psychiatry research**, v. 212, n. 1, p. 36, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRESNS.2012.11.009>. Acesso em: 16 nov. 2022.

EDWARDS, George A. *et al.* **Modifiable risk factors for Alzheimer's disease**. [S. l.]: Frontiers Media S.A., 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00146>. Acesso em: 17 ago. 2020.

ELGH, Eva *et al.* Cognitive dysfunction, hippocampal atrophy and glucocorticoid feedback in Alzheimer's disease. **Biological Psychiatry**, v. 59, n. 2, p. 155–161, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.06.017>. Acesso em: 19 ago. 2020.

ENNIS, Gilda E. *et al.* Long-term cortisol measures predict Alzheimer disease risk. **Neurology**, v. 88, n. 4, p. 371–378, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003537>. Acesso em: 29 out. 2021.

EVERAERD, Daphne *et al.* Acute Stress Enhances Emotional Face Processing in the Aging Brain. **Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, v. 2, n. 7, p. 591–598, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.BPSC.2017.05.001>

FANTIDIS, Panayotis. The role of the stress-related anti-inflammatory hormones ACTH and cortisol in atherosclerosis. **Current vascular pharmacology**, v. 8, n. 4, p. 517–525, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/157016110791330889>. Acesso em: 31 out. 2022.

FEDE, Giuseppe *et al.* Comparison of total cortisol, free cortisol, and surrogate markers of free cortisol in diagnosis of adrenal insufficiency in patients with stable cirrhosis. **Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association**, v. 12, n. 3, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.CGH.2013.08.028>. Acesso em: 16 nov. 2022.

FEOLA, Brandee *et al.* Prefrontal cortical thickness mediates the association between cortisol reactivity and executive function in childhood. **Neuropsychologia**, v. 148, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2020.107636>. Acesso em: 26 out. 2022.

FERNER, I. Nicol *et al.* Cortisol, ACTH, and dexamethasone concentrations in a psychogeriatric population. **Biological psychiatry**, v. 23, n. 3, p. 252–260, 1988. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(88\)90036-4](https://doi.org/10.1016/0006-3223(88)90036-4). Acesso em: 26 set. 2022.

FERRAÙ, Francesco; KORBONITS, Márta. Metabolic Syndrome in Cushing's Syndrome Patients. **Frontiers of hormone research**, v. 49, p. 85–103, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000486002>. Acesso em: 31 out. 2022.

FJELL, Anders M. *et al.* One-Year Brain Atrophy Evident in Healthy Aging. **Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 48, p. 15223–15231, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3252-09.2009>. Acesso em: 5 out. 2021.

FOX, N. C. *et al.* Correlation between rates of brain atrophy and cognitive decline in AD. **Neurology**, v. 52, n. 8, p. 1687–1689, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/WNL.52.8.1687>. Acesso em: 25 set. 2022.

FRENZEL, Stefan *et al.* A Biomarker for Alzheimer's Disease Based on Patterns of Regional Brain Atrophy. **Frontiers in Psychiatry**, v. 10, p. 953, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2019.00953/BIBTEX>

FRISONI, Giovanni B. *et al.* The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. **Nature reviews. Neurology**, v. 6, n. 2, p. 67, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/NRNEUROL.2009.215>. Acesso em: 25 set. 2022.

GALLAGHER, Peter *et al.* Assessing cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) in saliva: effects of collection method. **Journal of psychopharmacology (Oxford, England)**, v. 20, n. 5, p. 643–649, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0269881106060585>. Acesso em: 16 nov. 2022.

GEERLINGS, Mirjam I. *et al.* Salivary cortisol, brain volumes, and cognition in community-dwelling elderly without dementia. **Neurology**, v. 85, n. 11, p. 976–983, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001931>. Acesso em: 26 out. 2022.

GEERLINGS, Mirjam I.; GERRITSEN, Lotte. Late-Life Depression, Hippocampal Volumes, and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Regulation: A Systematic Review and Meta-analysis. **Biological psychiatry**, v. 82, n. 5, p. 339–350, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2016.12.032>. Acesso em: 25 out. 2022.

GIORGIO, Antonio; DE STEFANO, Nicola. **Clinical use of brain volumetry**. [S. l.]: John Wiley & Sons, Ltd, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmri.23671>. Acesso em: 15 abr. 2020.

GIUBILEI, F. *et al.* Altered circadian cortisol secretion in Alzheimer's disease: clinical and neuroradiological aspects. **Journal of neuroscience research**, v. 66, n. 2, p. 262–265, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/JNR.1219>. Acesso em: 4 out. 2022.

GODYŃ, Justyna *et al.* Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials. **Pharmacological reports : PR**, v. 68, n. 1, p. 127–138, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.PHAREP.2015.07.006>. Acesso em: 25 set. 2022.

GOEBEL, Miriam *et al.* Mice overexpressing corticotropin-releasing factor show brain atrophy and motor dysfunctions. **Neuroscience letters**, v. 473, n. 1, p. 11–15, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.NEULET.2010.01.068>. Acesso em: 26 out. 2022.

GOEL, Parul *et al.* Neuronal cell death mechanisms in Alzheimer's disease: An insight. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 15, p. 409, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/FNMOL.2022.937133/BIBTEX>

GOODMAN, Y. *et al.* Estrogens attenuate and corticosterone exacerbates excitotoxicity, oxidative injury, and amyloid beta-peptide toxicity in hippocampal neurons. **Journal of neurochemistry**, v. 66, n. 5, p. 1836–1844, 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/J.1471-4159.1996.66051836.X>. Acesso em: 26 out. 2022.

GOODWIN, Julie E.; GELLER, David S. Glucocorticoid-induced hypertension. **Pediatric nephrology (Berlin, Germany)**, v. 27, n. 7, p. 1059–1066, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/S00467-011-1928-4>. Acesso em: 31 out. 2022.

GRASSI-OLIVEIRA, Rodrigo; ASHY, Majed; STEIN, Lilian Milnitsky. Psychobiology of childhood maltreatment: effects of allostatic load? **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 30, n. 1, p. 60–68, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462008000100012>. Acesso em: 26 out. 2022.

GREEN, Claire *et al.* Hair glucocorticoids are associated with childhood adversity, depressive symptoms and reduced global and lobar grey matter in Generation Scotland. **Translational Psychiatry**, v. 11, n. 1, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/S41398-021-01644-9>. Acesso em: 16 nov. 2022.

GREEN, Kim N. *et al.* Glucocorticoids increase amyloid- β and tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. **Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 35, p. 9047–9056, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2797-06.2006>. Acesso em: 19 ago. 2020.

HAMPEL, Harald *et al.* Developing the ATX(N) classification for use across the Alzheimer disease continuum. **Nature Reviews Neurology** 2021 17:9, v. 17, n. 9, p. 580–589, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00520-w>. Acesso em: 11 jun. 2022.

HARPER, Lorna *et al.* Patterns of atrophy in pathologically confirmed dementias: a voxelwise analysis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 88, n. 11, p. 908–916, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/JNNP-2016-314978>. Acesso em: 25 set. 2022.

HARRIS, Breanna N. *et al.* Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis activity and anxiety-like behavior during aging: A test of the glucocorticoid cascade hypothesis in amyloidogenic APP^{swe}/PS1^{dE9} mice. **General and comparative endocrinology**, v. 330, p. 114126, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.YGCEN.2022.114126>. Acesso em: 26 set. 2022.

HEBDA-BAUER, Elaine K. *et al.* 3xTg-AD mice exhibit an activated central stress axis during early-stage pathology. **Journal of Alzheimer's disease: JAD**, v. 33, n. 2, p. 407–422, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-121438>. Acesso em: 31 out. 2022.

HENCKENS, Marloes J.A.G. *et al.* Stressed memories: how acute stress affects memory formation in humans. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 29, n. 32, p. 10111–10119, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1184-09.2009>. Acesso em: 26 out. 2022.

HERMAN, J. P. *et al.* Neural regulation of the stress response: glucocorticoid feedback mechanisms. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 45, n. 4, p. 292, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2012007500041>. Acesso em: 25 out. 2022.

HERMAN, James P. *et al.* Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. **Comprehensive Physiology**, v. 6, n. 2, p. 603, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/CPHY.C150015>. Acesso em: 13 out. 2022.

HINTERBERGER, Margareta *et al.* High Cortisol and Low Folate Are the Only Routine Blood Tests Predicting Probable Alzheimer's Disease After Age 75—Results of the Vienna Transdanube Aging Study. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 61, n. 4, p. 648–651, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/JGS.12178>. Acesso em: 31 out. 2022.

HO, Tiffany C. *et al.* Fusiform Gyrus Dysfunction is Associated with Perceptual Processing Efficiency to Emotional Faces in Adolescent Depression: A Model-Based Approach. **Frontiers in Psychology**, v. 7, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2016.00040>. Acesso em: 16 nov. 2022.

HOLLEMAN, Jasper *et al.* Cortisol, cognition and Alzheimer's disease biomarkers among memory clinic patients. **BMJ Neurology Open**, v. 4, n. 2, p. e000344, 2022. Disponível em:

<https://doi.org/10.1136/BMJNO-2022-000344>. Acesso em: 26 out. 2022.

HOOGENDIJK, Witte J.G. *et al.* Increased cerebrospinal fluid cortisol level in Alzheimer's disease is not related to depression. **Neurobiology of aging**, v. 27, n. 5, p. 780.e1-780.e2, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2005.07.017>. Acesso em: 26 out. 2022.

HORCHAR, Matthew J.; WOHLEB, Eric S. Glucocorticoid receptor antagonism prevents microglia-mediated neuronal remodeling and behavioral despair following chronic unpredictable stress. **Brain, behavior, and immunity**, v. 81, p. 329–340, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2019.06.030>. Acesso em: 26 out. 2022.

HOU, Bo *et al.* Reversibility of impaired brain structures after transsphenoidal surgery in Cushing's disease: a longitudinal study based on an artificial intelligence-assisted tool. **Journal of neurosurgery**, v. 134, n. 2, p. 512–521, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3171/2019.10.JNS191400>. Acesso em: 16 nov. 2022.

HUANG, Chi Wei *et al.* Elevated basal cortisol level predicts lower hippocampal volume and cognitive decline in Alzheimer's disease. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 16, n. 10, p. 1283–1286, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2008.12.026>. Acesso em: 20 ago. 2020.

ISHIJIMA, Satoko *et al.* Glucocorticoid may influence amyloid β metabolism in patients with depression. **Psychiatry Research**, v. 259, p. 191–196, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRES.2017.10.008>

JACK, Clifford R. *et al.* A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. **Neurology**, v. 87, n. 5, p. 539–547, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002923>. Acesso em: 7 out. 2021.

JACK, Clifford R. *et al.* Different definitions of neurodegeneration produce similar amyloid/neurodegeneration biomarker group findings. **Brain**, v. 138, n. 12, p. 3747, 2015a. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWV283>. Acesso em: 16 nov. 2022.

JACK, Clifford R. *et al.* Different definitions of neurodegeneration produce similar amyloid/neurodegeneration biomarker group findings. **Brain**, v. 138, n. 12, p. 3747–3759, 2015b. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/brain/awv283>. Acesso em: 21 out. 2020.

JACK, Clifford R. *et al.* **NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease**. [S. l.]: Elsevier Inc., 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>. Acesso em: 20 jul. 2020.

JACK, Clifford R. *et al.* Update on hypothetical model of Alzheimer's disease biomarkers. **Lancet neurology**, v. 12, n. 2, p. 207, 2013. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70291-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70291-0). Acesso em: 25 set. 2022.

JANKORD, Ryan; HERMAN, James P. LIMBIC REGULATION OF HYPOTHALAMO-PITUITARY-ADRENOCORTICAL FUNCTION DURING ACUTE AND CHRONIC STRESS. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1148, p. 64, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1196/ANNALS.1410.012>. Acesso em: 25 out. 2022.

JANSEN, Willemijn J. *et al.* Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: A meta-analysis. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 313, n. 19, p. 1924–1938, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.4668>. Acesso em: 7 ago. 2020.

JEONG, Yun Ha *et al.* Chronic stress accelerates learning and memory impairments and increases amyloid deposition in APPV7171-CT100 transgenic mice, an Alzheimer's disease model. **FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 20, n. 6, p. 729–731, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1096/FJ.05-4265FJE>. Acesso em: 26 out. 2022.

JOËLS, Marian. Corticosteroids and the brain. **Journal of Endocrinology**, v. 238, n. 3, p. R121–R130, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0226>. Acesso em: 16 fev. 2022.

KANG, Jae Eun *et al.* Acute stress increases interstitial fluid amyloid- β via corticotropin-releasing factor and neuronal activity. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 25, p. 10673–10678, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/PNAS.0700148104>. Acesso em: 26 out. 2022.

KEHOE, Elizabeth G *et al.* Advances in MRI biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease. **Biomarkers in medicine**, v. 8, n. 9, p. 1151–1169, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.2217/BMM.14.42>. Acesso em: 5 out. 2021.

KELLER-WOOD, Maureen E.; DALLMAN, Mary F. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. **Endocrine reviews**, v. 5, n. 1, p. 1–24, 1984. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/EDRV-5-1-1>. Acesso em: 25 out. 2022.

KHALSA, Dharma Singh. Stress, Meditation, and Alzheimer's Disease Prevention: Where The Evidence Stands. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 48, n. 1, p. 1, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/JAD-142766>. Acesso em: 16 nov. 2022.

KIDDLE, Steven John *et al.* Plasma Based Markers of [11C] PiB-PET Brain Amyloid Burden. **PLoS ONE**, v. 7, n. 9, p. e44260, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044260>. Acesso em: 25 mar. 2021.

KIM, Eun Joo; PELLMAN, Blake; KIM, Jeansok J. Stress effects on the hippocampus: a critical review. **Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)**, v. 22, n. 9, p. 411–416, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/LM.037291.114>. Acesso em: 25 out. 2022.

KIM, Hyejin *et al.* Regional differences in acute corticosterone-induced dendritic remodeling in the rat brain and their behavioral consequences. **BMC neuroscience**, v. 15, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1471-2202-15-65>. Acesso em: 26 out. 2022.

KIM, Jeansok J.; SONG, Eun Young; KOSTEN, Therese A. Stress effects in the hippocampus: synaptic plasticity and memory. **Stress (Amsterdam, Netherlands)**, v. 9, n. 1, p. 1–11, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10253890600678004>. Acesso em: 26 out. 2022.

KINNER, Valerie L.; WOLF, Oliver T.; MERZ, Christian J. Cortisol alters reward processing in the human brain. **Hormones and Behavior**, v. 84, p. 75–83, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.YHBEH.2016.05.005>

KLINGER-KÖNIG, Johanna *et al.* Sex differences in the association between basal serum cortisol concentrations and cortical thickness. **Neurobiology of Stress**, v. 15, p. 100416, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.YNSTR.2021.100416>

KOENIGS, Michael; GRAFMAN, Jordan. The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. **Behavioural brain research**, v. 201, n. 2, p. 239, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2009.03.004>. Acesso em: 16 nov. 2022.

- KREMEN, William S. *et al.* Salivary Cortisol and Prefrontal Cortical Thickness in Middle-Aged Men: A Twin Study. **NeuroImage**, v. 53, n. 3, p. 1093, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2010.02.026>. Acesso em: 16 nov. 2022.
- KROPF, Erika *et al.* From anatomy to function: the role of the somatosensory cortex in emotional regulation. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 41, n. 3, p. 261–269, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2018-0183>. Acesso em: 16 nov. 2022.
- KULSTAD, J. Jacob *et al.* Effects of chronic glucocorticoid administration on insulin-degrading enzyme and amyloid-beta peptide in the aged macaque. **Journal of neuropathology and experimental neurology**, v. 64, n. 2, p. 139–146, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/JNEN/64.2.139>. Acesso em: 26 out. 2022.
- KUO, Taiyi *et al.* Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. **Advances in experimental medicine and biology**, v. 872, p. 99–126, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2895-8_5. Acesso em: 31 out. 2022.
- LANDFIELD, Philip W. *et al.* A New Glucocorticoid Hypothesis of Brain Aging: Implications for Alzheimer's Disease. **Current Alzheimer research**, v. 4, n. 2, p. 205, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/156720507780362083>. Acesso em: 16 nov. 2022.
- LANSHAKOV, Dmitriy A. *et al.* Dexamethasone-induced acute excitotoxic cell death in the developing brain. **Neurobiology of disease**, v. 91, p. 1–9, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.NBD.2016.02.009>. Acesso em: 26 out. 2022.
- LANTÉ, Fabien *et al.* Subchronic Glucocorticoid Receptor Inhibition Rescues Early Episodic Memory and Synaptic Plasticity Deficits in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. **Neuropsychopharmacology** 2015 40:7, v. 40, n. 7, p. 1772–1781, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/npp.2015.25>. Acesso em: 16 nov. 2022.
- LASKE, Christoph *et al.* Inverse association of cortisol serum levels with T-tau, P-tau 181 and P-tau 231 peptide levels and T-tau/A β 1-42 ratios in CSF in patients with mild Alzheimer's disease dementia. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 259, n. 2, p. 80–85, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00406-008-0838-3>. Acesso em: 19 ago. 2020.
- LATT, Hein Min *et al.* Oxytocin Inhibits Corticosterone-induced Apoptosis in Primary Hippocampal Neurons. **Neuroscience**, v. 379, p. 383–389, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2018.03.025>. Acesso em: 26 out. 2022.
- LEDIG, Christian *et al.* Structural brain imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: biomarker analysis and shared morphometry database. **Scientific Reports** 2018 8:1, v. 8, n. 1, p. 1–16, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29295-9>. Acesso em: 26 set. 2022.
- LEE, Jonathan *et al.* Ultra-high field 7 T MRI localizes regional brain volume recovery following corticotroph adenoma resection and hormonal remission in Cushing's disease: A case series. **Surgical neurology international**, v. 13, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.25259/SNI_787_2021. Acesso em: 16 nov. 2022.
- LEHALLIER, Benoit *et al.* Combined plasma and cerebrospinal fluid signature for the prediction of midterm progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. **JAMA Neurology**, v. 73, n. 2, p. 203–212, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.3135>
- LI, Chuqi *et al.* Altered hippocampal volume and functional connectivity in patients with Cushing's disease. **Brain and behavior**, v. 12, n. 6, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/BRB3.2507>.

Acesso em: 25 out. 2022.

LIGHTMAN, Stafford L.; BIRNIE, Matthew T.; CONWAY-CAMPBELL, Becky L. Dynamics of ACTH and Cortisol Secretion and Implications for Disease. **Endocrine Reviews**, v. 41, n. 3, p. 470–490, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/ENDREV/BNAA002>. Acesso em: 13 out. 2022.

LINDAUER, Ramón J.L. *et al.* Cortisol, learning, memory, and attention in relation to smaller hippocampal volume in police officers with posttraumatic stress disorder. **Biological psychiatry**, v. 59, n. 2, p. 171–177, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2005.06.033>. Acesso em: 25 out. 2022.

LIU, Christina H. Anatomical, functional and molecular biomarker applications of magnetic resonance neuroimaging. **Future neurology**, v. 10, n. 1, p. 49, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.2217/FNL.14.60>. Acesso em: 25 set. 2022.

LIU, Pei Pei *et al.* History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease. **Signal Transduction and Targeted Therapy 2019 4:1**, v. 4, n. 1, p. 1–22, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0063-8>. Acesso em: 26 set. 2022.

LIU, Rong Jian; AGHAJANIAN, George K. Stress blunts serotonin- and hypocretin-evoked EPSCs in prefrontal cortex: role of corticosterone-mediated apical dendritic atrophy. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 105, n. 1, p. 359–364, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/PNAS.0706679105>. Acesso em: 26 out. 2022.

LOVALLO, William R. *et al.* Acute effects of hydrocortisone on the human brain: an fMRI study. **Psychoneuroendocrinology**, v. 35, n. 1, p. 15–20, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.PSYNEUEN.2009.09.010>. Acesso em: 25 out. 2022.

LUPIEN, Sonia J. *et al.* Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. **Nature Neuroscience**, v. 1, n. 1, p. 69–73, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/271>

LUPIEN, Sonia J. *et al.* Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. **Nature Reviews Neuroscience 2009 10:6**, v. 10, n. 6, p. 434–445, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrn2639>. Acesso em: 25 out. 2022.

LYOO, In Kyoon *et al.* The Neurobiological Role of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Recovery From Trauma: Longitudinal Brain Imaging Study Among Survivors of the South Korean Subway Disaster. **Archives of General Psychiatry**, v. 68, n. 7, p. 701–713, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/ARCHGENPSYCHIATRY.2011.70>. Acesso em: 16 nov. 2022.

MACLEOD, Clare; HADOKÉ, Patrick W.F.; NIXON, Mark. Glucocorticoids: Fuelling the Fire of Atherosclerosis or Therapeutic Extinguishers? **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 14, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/IJMS22147622>. Acesso em: 31 out. 2022.

MANLY, Jennifer J. *et al.* Estimating the Prevalence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in the US: The 2016 Health and Retirement Study Harmonized Cognitive Assessment Protocol Project. **JAMA Neurology**, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2022.3543>. Acesso em: 23 nov. 2022.

MARQUES, Lucas M.; MORELLO, Leticia Y.N.; BOGGIO, Paulo S. Ventrolateral but not Dorsolateral Prefrontal Cortex tDCS effectively impact emotion reappraisal – effects on Emotional Experience and Interbeat Interval. **Scientific Reports 2018 8:1**, v. 8, n. 1, p. 1–12, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33711-5>. Acesso em: 16 nov. 2022.

MARTIN, Kathryn P.; WELLMAN, Cara L. NMDA receptor blockade alters stress-induced dendritic remodeling in medial prefrontal cortex. **Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)**, v. 21, n. 10, p. 2366–2373, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHR021>. Acesso em: 26 out. 2022.

MATSUDA, Hiroshi. **MRI morphometry in Alzheimer's disease**. [S. l.]: Elsevier Ireland Ltd, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.01.003>. Acesso em: 15 abr. 2020.

MCAULEY, Mark T. *et al.* A mathematical model of aging-related and cortisol induced hippocampal dysfunction. **BMC neuroscience**, v. 10, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1471-2202-10-26>. Acesso em: 4 out. 2022.

MCEWEN, Bruce S. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. **European Journal of Pharmacology**, v. 583, n. 2–3, p. 174–185, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2007.11.071>

MERKE, Deborah P. *et al.* Children with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased amygdala volume: potential prenatal and postnatal hormonal effects. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 88, n. 4, p. 1760–1765, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/JC.2002-021730>. Acesso em: 26 out. 2022.

MORALES-MEDINA, Julio César *et al.* Morphological reorganization after repeated corticosterone administration in the hippocampus, nucleus accumbens and amygdala in the rat. **Journal of chemical neuroanatomy**, v. 38, n. 4, p. 266–272, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.JCHEMNEU.2009.05.009>. Acesso em: 26 out. 2022.

MOURI, Toraichi *et al.* Colocalization of corticotropin-releasing factor and vasopressin in the paraventricular nucleus of the human hypothalamus. **Neuroendocrinology**, v. 57, n. 1, p. 34–39, 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000126339>. Acesso em: 13 out. 2022.

MRAVEC, Boris; HORVATHOVA, Lubica; PADOVA, Alexandra. **Brain Under Stress and Alzheimer's Disease**. [S. l.]: Springer New York LLC, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10571-017-0521-1>

MURPHY, M. Paul; LEVINE, Harry. Alzheimer's disease and the amyloid-beta peptide. **Journal of Alzheimer's disease : JAD**, v. 19, n. 1, p. 311–323, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1221>. Acesso em: 25 set. 2022.

NÄSMAN, Birgitta *et al.* Blunted adrenocorticotropin and increased adrenal steroid response to human corticotropin-releasing hormone in Alzheimer's disease. **Biological psychiatry**, v. 39, n. 5, p. 311–318, 1996. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00173-5](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00173-5). Acesso em: 4 out. 2022.

NEJATI, Vahid *et al.* The role of dorsolateral and ventromedial prefrontal cortex in the processing of emotional dimensions. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1971, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/S41598-021-81454-7>. Acesso em: 16 nov. 2022.

NELSON, Peter T. *et al.* Correlation of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes With Cognitive Status: A Review of the Literature. **Journal of Neuropathology & Experimental Neurology**, v. 71, n. 5, p. 362–381, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/NEN.0B013E31825018F7>. Acesso em: 26 set. 2022.

NICHOLS, Emma *et al.* Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet Public**

Health, v. 7, n. 2, p. e105–e125, 2022. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8). Acesso em: 17 set. 2022.

NOTARIANNI, Elena. Hypercortisolemia and Glucocorticoid Receptor-Signaling Insufficiency in Alzheimer's Disease Initiation and Development. **Current Alzheimer Research**, v. 10, n. 7, p. 714–731, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/15672050113109990137>. Acesso em: 13 maio 2020.

O'BRIEN, John T. *et al.* Clinical and magnetic resonance imaging correlates of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression and Alzheimer's disease. **British Journal of Psychiatry**, v. 168, n. JUNE, p. 679–687, 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1192/bjp.168.6.679>. Acesso em: 19 ago. 2020.

O'BRIEN, John T. The 'glucocorticoid cascade' hypothesis in man: Prolonged stress may cause permanent brain damage. **The British Journal of Psychiatry**, v. 170, n. 3, p. 199–201, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1192/S0007125000146513>. Acesso em: 26 set. 2022.

O'BRIEN, Richard J.; WONG, Philip C. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. **Annual review of neuroscience**, v. 34, p. 185–204, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-NEURO-061010-113613>. Acesso em: 25 set. 2022.

ORIHASHI, Ryuzo *et al.* Association between cortisol and aging-related hippocampus volume changes in community-dwelling older adults: a 7-year follow-up study. **BMC geriatrics**, v. 22, n. 1, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/S12877-022-03455-Z>. Acesso em: 25 out. 2022.

OSBORNE, D. M.; PEARSON-LEARY, J.; MCNAY, Ewan C. The neuroenergetics of stress hormones in the hippocampus and implications for memory. **Frontiers in neuroscience**, v. 9, n. APR, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/FNINS.2015.00164>. Acesso em: 26 out. 2022.

OUANES, Sami *et al.* Cerebrospinal Fluid Cortisol and Dehydroepiandrosterone Sulfate, Alzheimer's Disease Pathology, and Cognitive Decline. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 14, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2022.892754>. Acesso em: 26 out. 2022.

OUANES, Sami; POPP, Julius. High Cortisol and the Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Review of the Literature. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 11, p. 43, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00043>

PARK MINA; MOOM WON-JIN. Structural MR Imaging in the Diagnosis of Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Dementia: Current Imaging Approach and Future Perspectives. **Korean J Radiol**, v. 17, n. 6, p. 827–845, 2016. Disponível em: <https://m.kjronline.org/Synapse/Data/PDFData/0068KJR/kjr-17-827.pdf>. Acesso em: 26 set. 2022.

PARK, Ji Eun *et al.* Improved Diagnostic Accuracy of Alzheimer's Disease by Combining Regional Cortical Thickness and Default Mode Network Functional Connectivity: Validated in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Set. **Korean Journal of Radiology**, v. 18, n. 6, p. 983, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3348/KJR.2017.18.6.983>. Acesso em: 16 nov. 2022.

PAVLIDES, Constantine; NIVÓN, Lucas G.; MCEWEN, Bruce S. Effects of chronic stress on hippocampal long-term potentiation. **Hippocampus**, v. 12, n. 2, p. 245–257, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/HIPO.1116>. Acesso em: 26 out. 2022.

PEDRAZZOLI, Matteo *et al.* Glucocorticoid receptors modulate dendritic spine plasticity and microglia activity in an animal model of Alzheimer's disease. **Neurobiology of disease**, v. 132, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.NBD.2019.104568>. Acesso em: 26 out. 2022.

PEÑA-BAUTISTA, C. *et al.* Neuropsychological assessment and cortisol levels in biofluids from early Alzheimer's disease patients. **Experimental Gerontology**, v. 123, p. 10–16, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.EXGER.2019.05.007>

PENG, Daihui *et al.* Surface Vulnerability of Cerebral Cortex to Major Depressive Disorder. **PLOS ONE**, v. 10, n. 3, p. e0120704, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0120704>. Acesso em: 16 nov. 2022.

PEREZ NIEVAS, Beatriz G. *et al.* Restraint stress increases neuroinflammation independently of amyloid β levels in amyloid precursor protein/PS1 transgenic mice. **Journal of Neurochemistry**, v. 116, n. 1, p. 43–52, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/J.1471-4159.2010.07083.X>. Acesso em: 26 out. 2022.

PERNECZKY, Robert. **Biomarkers for Preclinical Alzheimer's Disease**. New York, NY: Springer New York, 2018. (Neuromethods).v. 137 Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7674-4>. Acesso em: 25 set. 2022.

PESKIND, E. R. *et al.* Increased CSF cortisol in AD is a function of APOE genotype. **Neurology**, v. 56, n. 8, p. 1094–1098, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/WNL.56.8.1094>. Acesso em: 31 out. 2022.

PETERS, Amy T. *et al.* Acute cortisol reactivity attenuates engagement of fronto-parietal and striatal regions during emotion processing in negative mood disorders. **Psychoneuroendocrinology**, v. 73, p. 67, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.PSYNEUEN.2016.07.215>. Acesso em: 16 nov. 2022.

PETERSEN, Ronald C. How early can we diagnose Alzheimer disease (and is it sufficient)? **Neurology**, v. 91, n. 9, p. 395–402, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006088>. Acesso em: 7 ago. 2020.

PIETRZAK, Robert H. *et al.* Plasma Cortisol, Brain Amyloid- β , and Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease: A 6-Year Prospective Cohort Study. **Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, v. 2, n. 1, p. 45–52, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.08.006>. Acesso em: 19 ago. 2020.

PINI, Lorenzo *et al.* **Brain atrophy in Alzheimer's Disease and aging**. [S. l.]: Elsevier Ireland Ltd, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.01.002>. Acesso em: 20 ago. 2020.

PIVONELLO, Rosario *et al.* Complications of Cushing's syndrome: state of the art. **The lancet. Diabetes & endocrinology**, v. 4, n. 7, p. 611–629, 2016. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)00086-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00086-3). Acesso em: 31 out. 2022.

POLANCO, Juan Carlos *et al.* **Amyloid- β and tau complexity - Towards improved biomarkers and targeted therapies**. [S. l.]: Nature Publishing Group, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.162>. Acesso em: 7 ago. 2020.

POPP, Julius *et al.* Cerebrospinal fluid cortisol and clinical disease progression in MCI and dementia of Alzheimer's type. **Neurobiology of Aging**, v. 36, n. 2, p. 601–607, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.031>

POPP, Julius *et al.* CSF cortisol in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. **Neurobiology of Aging**, v. 30, n. 3, p. 498–500, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2007.07.007>

PORSTEINSSON, A. P. *et al.* Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. **Journal of Prevention of Alzheimer's Disease**, v. 8, n. 3, p. 371–386, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.14283/JPAD.2021.23/TABLES/5>. Acesso em: 26 set. 2022.

RADLEY, Jason J.; MORRISON, John H. Repeated stress and structural plasticity in the brain. **Ageing research reviews**, v. 4, n. 2, p. 271–287, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2005.03.004>. Acesso em: 26 out. 2022.

RAFF, Hershel. Interactions between neurohypophysial hormones and the ACTH-adrenocortical axis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 689, n. 1, p. 411–425, 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/J.1749-6632.1993.TB55564.X>. Acesso em: 13 out. 2022.

RAJAGOPALAN, Priya *et al.* **Elevated plasma cortisol associated with larger ventricles and smaller hippocampal volumes, a study in 2 independent elderly cohorts.** [S. l.: s. n.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.05.03.074823>. Acesso em: 25 mar. 2021.

RAJAN, Kumar B. *et al.* Population estimate of people with clinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in the United States (2020-2060). **Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association**, v. 17, n. 12, p. 1966–1975, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ALZ.12362>. Acesso em: 23 nov. 2022.

RASKIN, Joel *et al.* Neurobiology of Alzheimer's Disease: Integrated Molecular, Physiological, Anatomical, Biomarker, and Cognitive Dimensions. **Current Alzheimer Research**, v. 12, n. 8, p. 712–722, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1567205012666150701103107>. Acesso em: 7 ago. 2020.

SAELZLER, Ursula G. *et al.* Intact circadian rhythm despite cortisol hypersecretion in Alzheimer's disease: A meta-analysis. **Psychoneuroendocrinology**, v. 132, p. 105367, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.PSYNEUEN.2021.105367>

SAPOLSKY, R. M. Glucocorticoid toxicity in the hippocampus: reversal by supplementation with brain fuels. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 6, n. 8, p. 2240–2244, 1986. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.06-08-02240.1986>. Acesso em: 26 out. 2022.

SAPOLSKY, Robert M. *et al.* Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 10, n. 9, p. 2897–2902, 1990. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.10-09-02897.1990>. Acesso em: 26 out. 2022.

SCHU, Guilherme *et al.* Stable brain PET metabolic networks using a multiple sampling scheme. **bioRxiv**, p. 2021.03.16.435674, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2021.03.16.435674>. Acesso em: 27 nov. 2022.

SERRANO-POZO, Alberto *et al.* Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 1, n. 1, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A006189>. Acesso em: 31 maio 2022.

SHIMODA, Kengo *et al.* Comparison of regional gray matter volume abnormalities in Alzheimer's disease and late life depression with hippocampal atrophy using VSRAD analysis: A voxel-based morphometry study. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 232, n. 1, p. 71–75, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.PSCYCHRESNS.2015.01.018>

SMITH, Charles D. Structural imaging in early pre-states of dementia. **Biochimica et Biophysica**

Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, v. 1822, n. 3, p. 317–324, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.BBADIS.2011.07.002>

SNYDER, Jason S. *et al.* Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. **Nature**, v. 476, n. 7361, p. 458–462, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/NATURE10287>. Acesso em: 26 out. 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEUROPSICOLOGIA (SBNP). Demências e suas diferentes etiologias. **Boletim SBNp**, v. 3, n. 3, p. 9–16, 2020. Disponível em: www.sbnpbrasil.com.br. Acesso em: 17 set. 2022.

SOTIROPOULOS, Ioannis *et al.* Glucocorticoids trigger Alzheimer disease-like pathobiochemistry in rat neuronal cells expressing human tau. **Journal of Neurochemistry**, v. 107, n. 2, p. 385–397, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/J.1471-4159.2008.05613.X>. Acesso em: 26 out. 2022.

SOTIROPOULOS, Ioannis *et al.* Stress acts cumulatively to precipitate Alzheimer's disease-like tau pathology and cognitive deficits. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 31, n. 21, p. 7840–7847, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0730-11.2011>. Acesso em: 26 out. 2022.

SOUSA, N. *et al.* Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement. **Neuroscience**, v. 97, n. 2, p. 253–266, 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(00\)00050-6](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(00)00050-6)

SOUZA-TALARICO, Juliana N. *et al.* Relationship between cortisol levels and memory performance may be modulated by the presence or absence of cognitive impairment: evidence from healthy elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease subjects. **Journal of Alzheimer's disease : JAD**, v. 19, n. 3, p. 839–848, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1282>. Acesso em: 15 nov. 2022.

SPENCER, Robert L.; DEAK, Terrence. **A users guide to HPA axis research**. [S. l.]: Elsevier Inc., 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.11.014>. Acesso em: 19 ago. 2020.

SRIVAREERAT, Marisa *et al.* Chronic psychosocial stress exacerbates impairment of cognition and long-term potentiation in beta-amyloid rat model of Alzheimer's disease. **Biological psychiatry**, v. 65, n. 11, p. 918–926, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2008.08.021>. Acesso em: 26 out. 2022.

STARKMAN, Monica N. *et al.* Decrease in cortisol reverses human hippocampal atrophy following treatment of Cushing's disease. **Biological psychiatry**, v. 46, n. 12, p. 1595–1602, 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00203-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00203-6). Acesso em: 16 nov. 2022.

STELZMANN, Rainulf A.; NORMAN SCHNITZLEIN, H.; REED MURTAGH, F. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde". **Clinical anatomy (New York, N.Y.)**, v. 8, n. 6, p. 429–431, 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/CA.980080612>. Acesso em: 25 set. 2022.

STOMBY, Andreas *et al.* Higher diurnal salivary cortisol levels are related to smaller prefrontal cortex surface area in elderly men and women. **European journal of endocrinology**, v. 175, n. 2, p. 117–126, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0352>. Acesso em: 26 out. 2022.

SZESZKO, Philip R.; LEHRNER, Amy; YEHUDA, Rachel. Glucocorticoids and Hippocampal Structure and Function in PTSD. **Harvard review of psychiatry**, v. 26, n. 3, p. 142–157, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/HRP.000000000000188>. Acesso em: 25 out. 2022.

TASKER, Jeffrey G.; HERMAN, James P. Mechanisms of rapid glucocorticoid feedback inhibition of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. **Stress (Amsterdam, Netherlands)**, v. 14, n. 4, p. 398, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/10253890.2011.586446>. Acesso em: 25 out. 2022.

TATOMIR, Alexandru; MICU, Carmen; CRIVII, Carmen. The impact of stress and glucocorticoids on memory. **Clujul Medical**, v. 87, n. 1, p. 3, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.15386/CJM.2014.8872.871.AT1CM2>. Acesso em: 25 out. 2022.

TESSNER, Kevin D. *et al.* Cortisol responses of healthy volunteers undergoing magnetic resonance imaging. **Human brain mapping**, v. 27, n. 11, p. 889–895, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/HBM.20229>. Acesso em: 16 nov. 2022.

THAL, Dietmar R. *et al.* Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. **Neurology**, v. 58, n. 12, p. 1791–1800, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/WNL.58.12.1791>. Acesso em: 25 set. 2022.

THAU, Lauren; GANDHI, Jayashree; SHARMA, Sandeep. Physiology, Cortisol. **StatPearls**, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538239/>. Acesso em: 25 out. 2022.

TOLEDO, Jon B. *et al.* Cardiovascular risk factors, cortisol, and amyloid- β deposition in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. **Alzheimer's and Dementia**, v. 8, n. 6, p. 483–489, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.08.008>. Acesso em: 13 maio 2020.

TOLEDO, Jon B. *et al.* Relationship between Plasma Analytes and SPARE-AD Defined Brain Atrophy Patterns in ADNI. **PLoS ONE**, v. 8, n. 2, p. e55531, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055531>. Acesso em: 13 maio 2020.

TONDELLI, Manuela *et al.* Structural MRI changes detectable up to ten years before clinical Alzheimer's disease. **Neurobiology of aging**, v. 33, n. 4, p. 825.e25-825.e36, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2011.05.018>. Acesso em: 5 out. 2021.

UDEH-MOMOH, Chinedu T. *et al.* Cortisol, Amyloid- β , and Reserve Predicts Alzheimer's Disease Progression for Cognitively Normal Older Adults. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 70, n. 2, p. 551–560, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/JAD-181030>. Acesso em: 13 maio 2020.

VARUGHESI, Amy G.; NIMKEVYCH, Oksana; UWAIFO, Gabriel I. Hypercortisolism in obesity-associated hypertension. **Current hypertension reports**, v. 16, n. 7, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/S11906-014-0443-Y>. Acesso em: 31 out. 2022.

VEMURI, Prashanthi *et al.* Antemortem MRI based STructural Abnormality INdex (STAND)-scores correlate with postmortem Braak neurofibrillary tangle stage. **NeuroImage**, v. 42, n. 2, p. 559–567, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2008.05.012>

VEMURI, Prashanthi; JACK, Clifford R. Role of structural MRI in Alzheimer's disease. **Alzheimer's Research & Therapy** 2010 2:4, v. 2, n. 4, p. 1–10, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/ALZRT47>. Acesso em: 4 out. 2021.

WANG, Qing; ZHOU, Wenjun; ZHANG, Jie. Levels of Cortisol in CSF Are Associated With SNAP-25 and Tau Pathology but Not Amyloid- β . **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 10, p. 383, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00383>. Acesso em: 13 maio 2020.

WATANABE, Rieko *et al.* Relationship between the hippocampal shape abnormality and serum cortisol levels in first-episode and drug-naïve major depressive disorder patients. **Depression and**

anxiety, v. 34, n. 5, p. 401–409, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/DA.22604>. Acesso em: 25 out. 2022.

WATTJES, Mike P. Structural MRI. **International psychogeriatrics**, v. 23 Suppl 2, n. S2, p. S13–S24, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S1041610211000913>. Acesso em: 25 set. 2022.

WHITNALL, M. H.; SMYTH, D.; GAINER, H. Vasopressin coexists in half of the corticotropin-releasing factor axons present in the external zone of the median eminence in normal rats. **Neuroendocrinology**, v. 45, n. 5, p. 420–424, 1987. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000124768>. Acesso em: 13 out. 2022.

WHITWELL, J. L. et al. MRI correlates of neurofibrillary tangle pathology at autopsy: A voxel-based morphometry study. **Neurology**, v. 71, n. 10, p. 743, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000324924.91351.7D>. Acesso em: 27 nov. 2022.

WIRTH, Miranka *et al.* Alzheimer's Disease Neurodegenerative Biomarkers Are Associated with Decreased Cognitive Function but Not β -Amyloid in Cognitively Normal Older Individuals. **The Journal of Neuroscience**, v. 33, n. 13, p. 5553, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4409-12.2013>. Acesso em: 16 nov. 2022.

WIRTH, Miranka; LANGE, Catharina; HUIJBERS, Willem. Plasma cortisol is associated with cerebral hypometabolism across the Alzheimer's disease spectrum. **Neurobiology of Aging**, v. 84, p. 80–89, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.08.003>

WOOD, Carly J. *et al.* Physical fitness and prior physical activity are both associated with less cortisol secretion during psychosocial stress. **Anxiety, stress, and coping**, v. 31, n. 2, p. 135–145, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10615806.2017.1390083>. Acesso em: 16 nov. 2022.

WROCKLAGE, Kristen M. *et al.* Cortical thickness reduction in combat exposed U.S. veterans with and without PTSD. **European Neuropsychopharmacology**, v. 27, n. 5, p. 515–525, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.EURONEURO.2017.02.010>

XU, Can Xin *et al.* Disruption of Rich-Club Connectivity in Cushing Disease. **World Neurosurgery**, v. 148, p. e275–e281, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.WNEU.2020.12.146>

YANG, Liu *et al.* Stress level of glucocorticoid exacerbates neuronal damage and A β production through activating NLRP1 inflammasome in primary cultured hippocampal neurons of APP-PS1 mice. **International immunopharmacology**, v. 110, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.INTIMP.2022.108972>. Acesso em: 26 out. 2022.

YUEDE, Carla M. *et al.* Interactions between stress and physical activity on Alzheimer's disease pathology. **Neurobiology of Stress**, v. 8, p. 158, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.YNSTR.2018.02.004>. Acesso em: 16 nov. 2022.

ZHANG, Biqiong *et al.* Chronic glucocorticoid exposure activates BK-NLRP1 signal involving in hippocampal neuron damage. **Journal of neuroinflammation**, v. 14, n. 1, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/S12974-017-0911-9>. Acesso em: 25 out. 2022.

ZHANG, Yanyang *et al.* A voxel-level brain-wide association study of cortisol at 8 a.m.: Evidence from Cushing's disease. **Neurobiology of Stress**, v. 15, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.YNSTR.2021.100414>. Acesso em: 16 fev. 2022.

ZHENG, Bang *et al.* Cortisol hypersecretion and the risk of Alzheimer's disease: A systematic review

and meta-analysis. **Ageing research reviews**, v. 64, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2020.101171>. Acesso em: 29 out. 2021.

ZVĚŘOVÁ, Martina *et al.* Plasma cortisol in Alzheimer's disease with or without depressive symptoms. **Medical Science Monitor**, v. 19, n. 1, p. 681–689, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.12659/MSM.889110>. Acesso em: 20 ago. 2020.

PARTE II:

BITTNER, Tobias *et al.* Technical performance of a novel, fully automated electrochemiluminescence immunoassay for the quantitation of β -amyloid (1-42) in human cerebrospinal fluid. **Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association**, v. 12, n. 5, p. 517–526, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.JALZ.2015.09.009>. Acesso em: 1 nov. 2022.

BLENNOW, Kaj *et al.* Predicting clinical decline and conversion to Alzheimer's disease or dementia using novel Elecsys A β (1–42), pTau and tTau CSF immunoassays. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–11, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54204-z>. Acesso em: 31 jul. 2020.

COLLINS, D L *et al.* Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. **Journal of computer assisted tomography**, 1994. Disponível em: <https://www.scienceopen.com/document?vid=25d2ff94-4ac7-4b7c-8afc-ba7b2e6cf273>. Acesso em: 1 nov. 2022.

DALE, A. M.; SERENO, M. I. Improved Localizadon of Cortical Activity by Combining EEG and MEG with MRI Cortical Surface Reconstruction: A Linear Approach. **Journal of cognitive neuroscience**, v. 5, n. 2, p. 162–176, 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.1162/JOCN.1993.5.2.162>. Acesso em: 1 nov. 2022.

DALE, Anders M.; FISCHL, Bruce; SERENO, Martin I. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. **NeuroImage**, v. 9, n. 2, p. 179–194, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1006/NIMG.1998.0395>. Acesso em: 1 nov. 2022.

DESIKAN, Rahul S. *et al.* An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. **NeuroImage**, v. 31, n. 3, p. 968–980, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2006.01.021>. Acesso em: 1 nov. 2022.

DI MUZIO, Bruno. **Normal MRI brain**. 2015. Disponível em: https://radiopaedia.org/images/15545289?case_id=39310. Acesso em: 18 out. 2022.

DICKERSON, B. C. *et al.* Detection of cortical thickness correlates of cognitive performance: Reliability across MRI scan sessions, scanners, and field strengths. **NeuroImage**, v. 39, n. 1, p. 10, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2007.08.042>. Acesso em: 1 nov. 2022.

FISCHL, Bruce *et al.* Automatically parcellating the human cerebral cortex. **Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)**, v. 14, n. 1, p. 11–22, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHG087>. Acesso em: 1 nov. 2022.

FISCHL, Bruce *et al.* High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. **Human Brain Mapping**, v. 8, n. 4, p. 272, 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0193\(1999\)8:4<272::aid-hbm10>3.0.co;2-4](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0193(1999)8:4<272::aid-hbm10>3.0.co;2-4). Acesso em: 1 nov. 2022.

FISCHL, Bruce *et al.* Whole brain segmentation: Automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. **Neuron**, v. 33, n. 3, p. 341–355, 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00569-X](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00569-X). Acesso em: 1 nov. 2022.

FISCHL, Bruce. FreeSurfer. **NeuroImage**, v. 62, n. 2, p. 774–781, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2012.01.021>

FISCHL, Bruce; DALE, Anders M. 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**, v. 97, n. 20, p. 11050–11055, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/PNAS.200033797/ASSET/8849AB8F-DF4E-4F9E-932D-F49DF2A4936C/ASSETS/GRAPHIC/PQ2000337006.JPEG>. Acesso em: 1 nov. 2022.

FISCHL, Bruce; LIU, Arthur; DALE, Anders M. Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. **IEEE transactions on medical imaging**, v. 20, n. 1, p. 70–80, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1109/42.906426>. Acesso em: 1 nov. 2022.

FISCHL, Bruce; SERENO, Martin I.; DALE, Anders M. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. **NeuroImage**, v. 9, n. 2, p. 195–207, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1006/NIMG.1998.0396>. Acesso em: 1 nov. 2022.

GREVE, Douglas N.; FISCHL, Bruce. False positive rates in surface-based anatomical analysis. **NeuroImage**, v. 171, p. 6–14, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2017.12.072>. Acesso em: 1 nov. 2022.

GREVE, Douglas. **Surface-based Analysis: Intersubject Registration and Smoothing**. Boston: Freesurfer, 1998.

HAGLER, Donald J.; SAYGIN, Ayse Pinar; SERENO, Martin I. Smoothing and cluster thresholding for cortical surface-based group analysis of fMRI data. **NeuroImage**, v. 33, n. 4, p. 1093–1103, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2006.07.036>. Acesso em: 1 nov. 2022.

HAN, Xiao *et al.* Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. **NeuroImage**, v. 32, n. 1, p. 180–194, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2006.02.051>. Acesso em: 1 nov. 2022.

JACK, Clifford R. *et al.* **The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): MRI methods**. [S. l.: s. n.], 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmri.21049>. Acesso em: 27 mar. 2020.

JAHN, Andy. **FreeSurfer Tutorial #1: Basic Terms — Andy's Brain Book**. 2019. Disponível em: https://andysbrainbook.readthedocs.io/en/latest/FreeSurfer/FS_ShortCourse/FS_01_BasicTerms.html. Acesso em: 1 nov. 2022.

KECSKEMETI, Steven *et al.* FreeSurfer based cortical mapping and T1-relaxometry with MPnRAGE: Test-retest reliability with and without retrospective motion correction. **NeuroImage**, v. 242, p. 118447, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2021.118447>. Acesso em: 1 nov. 2022.

KUPERBERG, Gina R. *et al.* Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. **Archives of general psychiatry**, v. 60, n. 9, p. 878–888, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.60.9.878>. Acesso em: 1 nov. 2022.

LIFKE, Valeria *et al.* Elecsys® Total-Tau and Phospho-Tau (181P) CSF assays: Analytical performance of the novel, fully automated immunoassays for quantification of tau proteins in human cerebrospinal fluid. **Clinical biochemistry**, v. 72, p. 30–38, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.CLINBIOCHEM.2019.05.005>. Acesso em: 1 nov. 2022.

MOREAU ALLISON. **FreeSurferAnalysisPipelineOverview - Free Surfer Wiki**. 2017. Disponível em: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurferAnalysisPipelineOverview>. Acesso em: 1 nov. 2022.

MUELLER, Susanne G. *et al.* The Alzheimer's disease neuroimaging initiative. **Neuroimaging clinics of North America**, v. 15, n. 4, p. 869–877, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.NIC.2005.09.008>. Acesso em: 1 nov. 2022.

REUTER, Martin; ROSAS, H. Diana; FISCHL, Bruce. Highly accurate inverse consistent registration: a robust approach. **NeuroImage**, v. 53, n. 4, p. 1181–1196, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2010.07.020>. Acesso em: 1 nov. 2022.

ROSAS, H. D. *et al.* Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. **Neurology**, v. 58, n. 5, p. 695–701, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/WNL.58.5.695>. Acesso em: 1 nov. 2022.

SALAT, David H. *et al.* Thinning of the cerebral cortex in aging. **Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)**, v. 14, n. 7, p. 721–730, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHH032>. Acesso em: 1 nov. 2022.

SÉGONNE, F. *et al.* A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. **NeuroImage**, v. 22, n. 3, p. 1060–1075, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.032>. Acesso em: 1 nov. 2022.

SÉGONNE, Florent; PACHECO, Jenni; FISCHL, Bruce. Geometrically accurate topology-correction of cortical surfaces using nonseparating loops. **IEEE transactions on medical imaging**, v. 26, n. 4, p. 518–529, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1109/TMI.2006.887364>. Acesso em: 1 nov. 2022.

SLED, John G.; ZIJDENBOS, Alex P.; EVANS, Alan C. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. **IEEE transactions on medical imaging**, v. 17, n. 1, p. 87–97, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1109/42.668698>. Acesso em: 1 nov. 2022.

WOO, Choong Wan; KRISHNAN, Anjali; WAGER, Tor D. Cluster-extent based thresholding in fMRI analyses: pitfalls and recommendations. **NeuroImage**, v. 91, p. 412–419, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2013.12.058>. Acesso em: 1 nov. 2022.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - RM cerebral volumétrica ponderada em T1 com as indicações dos tecidos cerebrais.....	33
Figura 2 - Representação do voxel na imagem de RM cerebral volumétrica	33
Figura 3 - Primeiras etapas do processamento do FreeSurfer	35
Figura 4 - Sistema de coordenadas baseado em superfície e atlas esférico	36
Figura 5 - Regiões anatômicas do atlas Desikan-Killiany.....	37
Figura 6 - Processo de reconstrução do FreeSurfer.....	38
Figura 7 - Representação da medição da espessura cortical pelo FreeSurfer	38
Figura 8 - Imagens ilustrativas da segmentação resultante do processamento realizado neste trabalho	39
Figura 9 - Clusters resultantes da análise vertex-wise da amostra de cortisol liquórico.....	45
Figura 10 - Gráficos de dispersão ilustrando os resultados da análise vertex-wise da amostra de cortisol liquórico.....	46
Figura 11 - Clusters resultantes da análise de correlação entre cortisol liquórico e espessura cortical, no modelo com os grupos CN e CP	48
Figura 12 - Clusters resultantes da análise de correlação entre cortisol liquórico e espessura cortical, no modelo com os grupos A-T- e A+T+.....	51
Figura 13 - Clusters resultantes da análise vertex-wise da amostra de cortisol plasmático	53
Figura 14 - Gráficos de dispersão ilustrando os resultados da análise vertex-wise da amostra de cortisol plasmático	54
Figura 15 - Clusters resultantes da análise de correlação entre cortisol plasmático e espessura cortical, no modelo com os grupos CN e CP	56
Figura 16 - Clusters resultantes da análise de correlação entre cortisol plasmático e espessura cortical, no modelo com os grupos A-T- e A+T+	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas da amostra de cortisol liquórico	44
Tabela 2 - Principais características dos clusters resultantes da análise vertex-wise da amostra de cortisol liquórico	45
Tabela 3 - Características demográficas dos grupos CN e CP da amostra de cortisol liquórico	47
Tabela 4 - Principais características dos clusters resultantes da análise de correlação entre cortisol liquórico e espessura cortical, no modelo com os grupos CN e CP	48
Tabela 5 - Características demográficas dos grupos A-T- e A+T+ da amostra de cortisol liquórico	50
Tabela 6 - Principais características dos clusters resultantes da análise de correlação entre cortisol liquórico e espessura cortical, no modelo com os grupos A-T- e A+T+	51
Tabela 7 - Características demográficas da amostra de cortisol plasmático	52
Tabela 8 - Principais características dos clusters resultantes da análise vertex-wise da amostra de cortisol plasmático	53
Tabela 9 - Características demográficas dos grupos CN e CP da amostra de cortisol liquórico	55
Tabela 10 - Principais características dos clusters resultantes da análise de correlação entre cortisol plasmático e espessura cortical, no modelo com os grupos CN e CP	56
Tabela 11 - Características demográficas dos grupos A-T- e A+T+ da amostra de cortisol plasmático	57
Tabela 12 - Principais características dos clusters resultantes da análise de correlação entre cortisol plasmático e espessura cortical, no modelo com os grupos A-T- e A+T+	58