

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

SIMONE DE ANDRADE BAIÃO GONÇALVES

**Investigação de Correlatos Neurais da Apatia
na Variante Comportamental da Demência Frontotemporal**

Belo Horizonte

2019

SIMONE DE ANDRADE BAIÃO GONÇALVES

**Investigação de Correlatos Neurais da Apatia
na Variante Comportamental da Demência Frontotemporal**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Neurociências. Versão final.

Área de Concentração: Neurociências Clínicas

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Cruz de Souza

Belo Horizonte

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Gonçalves, Simone de Andrade Baião.

Investigação de correlatos neurais da apatia na variante comportamental da demência frontotemporal [manuscrito] / Simone de Andrade Baião Gonçalves. - 2019.

111 f. : il. ; 29,5 cm.

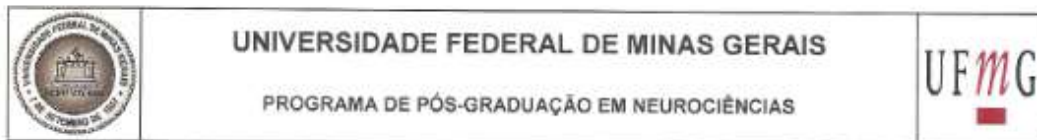
Orientador: Prof. Dr. Leonardo Cruz de Souza.

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

1. Neurociências. 2. Demência frontotemporal. 3. Apatia. 4. Doenças neurodegenerativas. I. Souza, Leonardo Cruz de. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8

ATA DE DEFESA



ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA **SIMONE DE ANDRADE BAIÃO GONÇALVES**

Realizou-se, no dia 27 de agosto de 2019, às 09:00 horas, 029, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 177ª defesa de dissertação, intitulada *Investigação de Correlatos Neurais da Apatia na Variante Comportamental da Demência Frontotemporal*, apresentada por SIMONE DE ANDRADE BAIÃO GONÇALVES, número de registro 2017717880, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em NEUROCIÊNCIAS, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Dr. Leonardo Cruz de Souza - Orientador (UFMG), Prof(a). João Vinicius Salgado (UFMG), Prof(a). Renata Freire de Moraes (Instituto Hermes Pardini).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 27 de agosto de 2019.

Carlos Magno Machado Dias - Secretário(a)



Prof(a). Dr. Leonardo Cruz de Souza (Doutor)



Prof(a). João Vinicius Salgado (Doutor)



Prof(a). Renata Freire de Moraes (Doutora)

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, agradeço ao professor doutor Leonardo. Léo, você foi um verdadeiro mestre que me iluminou por todo o momento no caminho da pesquisa, da metodologia e das melhores práticas. Dividiu comigo, gentilmente, seu vasto e aprimorado conhecimento. Amparou-me pacientemente e guiou-me nos inúmeros momentos difíceis e estressantes. Obrigada por não desistir de mim. Você tem meu reconhecimento e minha eterna gratidão e admiração!

Ao Tiago, meu marido, eterno e infinito amor, minha estima plena! Obrigada pela dedicação à nossa família e por me apoiar nas escolhas dos projetos profissionais e de vida. Você, desde sempre, me incentivou a galgar novas conquistas e novos desafios. Ao seu lado a vida é muito mais encantadora e feliz.

A todos os pacientes que participaram da pesquisa, o meu reconhecimento e o meu muito obrigado. Espero, de alguma forma, que esse trabalho possa contribuir na abertura de novas perquirições que tragam futuros resultados práticos para melhora de suas qualidades de vida.

À professora doutora Ângela, que foi a porta de entrada para o fantástico campo da Neurociência, você mudou a minha vida para melhor. Jamais esquecerei nosso primeiro encontro e, desde então, nunca mais coloquei açúcar ou adoçante nos cafés!

Aos meus amados pais, Silvério e Graça, eterna gratidão por tudo e pelo amor incondicional. Pai, não há palavras para expressar nossa afinidade e carinho mútuo, Pontinha. Sem contar os exemplos de ética e de responsabilidade que me norteiam. Mãe, nosso amor não conhece distâncias! Você me inspira a ser melhor a cada dia. Obrigada por estar sempre ao meu lado. À minha irmã, princesinha Karola, obrigada por sempre fazer parte da minha vida, por dividirmos amor e por compartilharmos conhecimentos de vida e de profissão. Você é um doce presente dos céus.

Aos meus amados sogros, Carlos, você despertou a semente da busca do conhecimento. Sem você, possivelmente nada disso seria possível. Ser professor está no seu sangue e eu o admiro muito. Lelena, você sempre esteve carinhosamente ao meu lado. Impossível te agradecer por tudo. Tenha certeza de que eu também sempre estarei ao seu! Aos meus queridos cunhados Rodrigo e Carlinha, e aos meus amados afilhados João Marcus e Theo, agradeço a generosidade de deixarem meus dias mais leves e felizes.

Aos meus amigos, Leandro, Maíra e Luciano, muito obrigada pelo gentil apoio e ensinamentos durante esse trabalho. Vocês fazem uma importante e fundamental parte do mesmo.

Ao Instituto Hermes Pardini, pela parceria de trabalho e de pesquisa.

Agradeço também com todo o meu coração, à Ciência e à Metodologia. Graças aos avanços científicos, aos trabalhos de incansáveis pesquisadores, suas publicações e progressos técnicos, posso afirmar que tenho saúde e vigor para poder comemorar a vida e todas as suas maravilhas com todos os que eu amo!

A Deus, meu muito obrigada!

RESUMO

Introdução

A apatia é o distúrbio neuropsiquiátrico mais comum na demência frontotemporal variante comportamental (DFTvc) e engloba sintomas cognitivos, comportamentais e afetivos. As bases neurais da apatia na DFTvc ainda são pouco conhecidas. Estudos anteriores de neuroimagem consideraram de maneira insuficiente o comprometimento executivo e a gravidade da demência como possíveis fatores de confusão. Investigamos as bases neurais da apatia no DFTvc, por meio de neuroimagem estrutural.

Métodos

A amostra foi composta por pacientes com DFTvc provável (n = 21) e participantes saudáveis (n = 22). Os participantes foram pareados pela idade, sexo e escolaridade. Todos os sujeitos foram submetidos a um exame neuropsicológico completo, incluindo testes para funções executivas e cognição social. A apatia foi avaliada pela Escala de Apatia de Starkstein (EAS). Todos os indivíduos foram submetidos à ressonância magnética cerebral 3T. Investigamos as correlações entre os escores da EAS e a atrofia da substância cinzenta no grupo DFTvc. A função executiva (bateria de avaliação frontal) e a gravidade da doença foram consideradas covariáveis nas análises de neuroimagem.

Resultados

Comparados aos controles, os pacientes com DFTvc apresentaram escores mais baixos em eficiência cognitiva global, funções executivas e cognição social. Todos os DFTvc apresentaram apatia clinicamente relevante (pontuação maior que 14 na EAS). O desempenho nos testes de função executiva não se correlacionou com os escores de apatia. A gravidade da apatia foi negativamente correlacionada com os volumes de substância cinzenta nas regiões pré-frontais da linha média, a saber, córtex orbitofrontal e as regiões anterior e dorsal do córtex do cíngulo.

Conclusões

A apatia na DFTvc está relacionada a uma rede específica de áreas corticais pré-frontais criticamente envolvidas na tomada de decisão baseada no esforço direcionado às recompensas. Estudos adicionais podem esclarecer os correlatos neurais da apatia e suas manifestações heterogêneas na DFTvc.

Palavras-chave: demência frontotemporal variante comportamental, apatia, RM.

ABSTRACT

Introduction

The behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD) is the second most common cause of young-onset neurodegenerative dementia. Apathy is the most prevalent neuropsychiatric disorder in bvFTD. The neural basis of apathy in bvFTD is still poorly understood. We investigated the neural basis of apathy in bvFTD, through structural neuroimaging study.

Methods

We included patients with probable bvFTD (n = 21) and healthy controls (HC, n = 22). Participants were matched for age, sex and schooling. All subjects underwent a thorough neuropsychological examination, including tests for executive functions and social cognition. Apathy was assessed with Starkstein Apathy Scale (SAS). All subjects underwent 3T brain MRI. We investigated correlations between SAS scores and gray matter atrophy in the bvFTD group. Executive function (Frontal Assessment Battery) and disease severity were considered as covariates in neuroimaging analyses.

Results

Compared to HC, bvFTD patients had lower scores on global cognitive efficiency, executive functions and social cognition. All bvFTD had clinically relevant apathy (scores greater than 14 in the SAS). Performance in executive function tests did not correlate with apathy scores. The severity of apathy was negatively correlated with gray matter volumes in midline prefrontal regions namely, orbitofrontal cortex and both anterior and dorsal regions of cingulate cortex.

Conclusions

Apathy in bvFTD is related to a specific network of prefrontal cortical areas critically involved in effort-based decision-making for rewards. Further studies may clarify the neural correlates of apathy and its heterogeneous manifestations in bvFTD.

Keywords: Behavioral variant frontotemporal dementia, apathy, MRI.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Subtipos clínicos da Demência Frontotemporal.	21
Figura 2: Modelo de organização do GDB “Goal Direction Behaviour” (comportamento dirigido a metas). Adaptado de (Levy, 2006).	37
Figura 3: Circuitos neuroanatômicos da apatia. Adaptado de (Husain, 2018). Amygdala (amígdala), Insular cortex (córtex da ínsula), VTA (área ventral tegmental), dmPFC (córtex pré frontal dorsomedial), ACC (córtex anterior do cíngulo), NAc (núcleo accumbens), VP (globo pálido ventral).	39
Figura 4: Análise volumétrica da neuroimagem.	58
Figura 6: Contraste de Grupos (Controle x demência frontotemporal-variante comportamental). Family Wise Error corrigido, $p < 0,01$. . .	65
Figura 7: Correlação entre Escala de Apatia de Starkstein e volumes de substância cinzenta no grupo de demência frontotemporal-variante comportamental. Correlações são reportadas para $p < 0,05$, Family Wise Error corrigido.	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Consenso dos Critérios Internacionais para DFTvc (demência frontotemporal variante comportamental) (adaptado) (Rascovsky, 2011).	25
Tabela 2: Critérios Diagnósticos de Apatia, Consenso de 2011.	34
Tabela 3: Principais estudos de neuroimagem estrutural relacionados à apatia na DFT. 43	
Tabela 4: Principais estudos de neuroimagem funcional relacionados à apatia na DFT. 46	
Tabela 5: Comparação das variáveis de caracterização sócio-demográfica. Os valores são apresentados como média \pm desvio padrão (mínimo-máximo). DFTvc: Demência Frontotemporal variante comportamental.	62
Tabela 6: Comparação dos dados cognitivos e comportamentais entre os grupos. Os valores são apresentados como média \pm desvio padrão (mínimo-máximo). MEEM: Mini-Exame do Estado Mental, FAB: Bateria Rápida de Avaliação Frontal, FAS: Fluência verbal par as letras F.	64
Tabela 7: Correlações entre a escala de Apatia e os testes neuropsicológicos.	65
Tabela 8: Coordenadas de Tailarach para clusters significativos (maiores que 50 voxels) nas correlações entre as pontuações da Escala de Apatia de Starkstein e volumes de substância cinzenta no grupo DFTvc.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APP: Afasia Primária Progressiva;

APPvl: Afasia Primária Progressiva - variante logopênică;

APPvnf: Afasia Primária Progressiva - variante não fluente;

APPvns: Afasia Progressiva Primária variante não semântica;

APPvs: Afasia Primária Progressiva - variante semântica;

CCL: Comprometimento cognitivo leve;

CHMP2B, sigla do inglês: gene da proteína modificadora de cromatina 2B;

DA: Doença de Alzheimer;

DCB: Degeneração Corticobasal;

DFT: Demência Frontotemporal;

DLFT: Degeneração Lobar Frontotemporal;

DNM: Doença do Neurônio Motor;

DFT-DMN: Demência Frontotemporal-Doença do Neurônio Motor;

D.P.: Desvio Padrão;

DP: Doença de Parkinson;

DS: Demência Semântica;

DSM-IV-TR, sigla em inglês para *Diagnostic and Statistical Manual of Mental*: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quarta edição;

DSM-V-TR, sigla em inglês para *Diagnostic and Statistical Manual of Mental*: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quinta edição;

EAA: Escala de Avaliação de Apatia;

ELA: esclerose lateral amiotrófica;

FAB: sigla em inglês para *Frontal Assessment Battery*: Bateria de Avaliação Frontal;

FrSBe: Escala de comportamento dos sistemas frontais;

FWE: sigla em inglês para *family-wise error*;

GDB: sigla em inglês para *Goal Direction Behaviour*: comportamento direcionado a metas;

GLM: sigla em inglês para *General Linear Model*: modelo linear geral;

GRN: progranulina;

NPI, sigla em inglês para *Neuropsychiatric Inventory*: Inventário Neuropsiquiátrico;

MAPT, sigla do inglês: gene da proteína tau associada a microtúbulo;

PET, sigla em inglês para *Positron Emission Tomography*: tomografia por emissão de pósitrons;

PSP: paralisia supranuclear progressiva;

RM: Ressonância Magnética;

SPECT, sigla do inglês para *Single photon emission computed tomography*: tomografia computadorizada por emissão de fóton único;

TC: Tomografia Computadorizada;

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

VBM: sigla em inglês para *Voxel Based Morphometry*;

VCP, sigla do inglês: gene da proteína contendo valosina.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2. DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL.....	16
2.1. Aspectos Históricos	16
2.2. Aspectos Epidemiológicos.....	18
2.3. Aspectos Genéticos.....	18
2.4. Histopatologia.....	19
2.5. Subtipos Clínicos.....	20
2.5.1 Variante Comportamental da Demência Frontotemporal	23
2.6. Diagnóstico e Tratamento.....	28
3 APATIA.....	30
3.1. Aspectos Psiquiátricos	30
3.2. Critérios Diagnósticos	33
3.3 Instrumentos de Avaliação.....	35
3.4. Aspectos Cognitivos	36
3.5. Aspectos Neurobiológicos e Fisiopatológicos.....	38
3.6 Bases Neurais da Apatia na variante comportamental da Demência Frontotemporal	41
4 OBJETIVOS.....	49
4.1 Objetivo Geral	49
4.2 Objetivos específicos.....	49
5. HIPÓTESE	49
6 MÉTODOS.....	50
6.1 População do Estudo	50
6.1.1 Critério de inclusão para o grupo de pacientes:.....	51
6.1.2 Critérios de inclusão para o grupo controle saudável:.....	51
6.1.3 Critério de não-inclusão para os dois grupos:	51
6.2 Instrumentos de Avaliação.....	52
6.2.1 Avaliação Neuropsicológica	52
6.2.1.1 Mini Exame do Estado Mental (MEEM)	53
6.2.1.2 Bateria de Avaliação Frontal (FAB)	53
6.2.1.3 Teste de Fluência Verbal.....	55
6.2.1.4 Escala de Apatia de Starkstein.....	55
6.2.3 Análises Estatísticas.....	56
6.2.2 Análises de Neuroimagem.....	57

7 RESULTADOS	62
7.1 Caracterização da Amostra	62
7.1.1 Descrição Sociodemográfica	62
7.1.2 Descrição Clínica.....	63
7.2 Dados Neuropsicológicos	63
7.3 Resultados de Análises de Neuroimagem.....	65
8 DISCUSSÃO	68
8 CONCLUSÃO.....	74
Referências	75
ANEXO A: CLASSIFICAÇÃO DA AFASIA PROGRESSIVA PRIMÁRIA. Adaptado de Gorno-Tempini, 2011 (Gorno-Tempini, 2011)	82
ANEXO B: MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)	86
ANEXO C: BATERIA DE AVALIAÇÃO FRONTAL (FAB), versão brasileira (Beato, 2012).....	88
ANEXO D: ESCALA DE APATIA DE STARKSTEIN – versão brasileira (Guimaraes, 2009).....	89
ANEXO E: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	90
ANEXO F: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	92
ANEXO G: PROTOCOLO DE AQUISIÇÃO DE IMAGENS 3DT1	93

1 INTRODUÇÃO

A demência frontotemporal (DFT) é a segunda causa mais comum de demência neurodegenerativa de início precoce após a doença de Alzheimer (Bang, 2015). Faz parte do espectro da degeneração lobar frontotemporal (DLFT), grupo histopatológico com ampla variabilidade fenotípica, compreendendo, além da DFT, a degeneração (ou síndrome) corticobasal, a paralisia supranuclear progressiva e o *continuum* doença do neurônio motor/DFT (Rohrer, 2011), (Bang, 2015).

Clinicamente, a DFT possui três fenótipos: a variante comportamental (DFTvc) e mais duas variantes linguísticas (afasia primária progressiva não-fluente e afasia semântica) (Bang, 2015). DFTvc é a apresentação mais frequente, tem o início mais precoce no espectro clínico da DLFT (Miller, 2014) e apresenta declínio progressivo nas habilidades interpessoais e de funções executivas, com resposta emocional alterada e surgimento de diversos comportamentos anormais incluindo apatia, desinibição, obsessões, ritualismos e estereotípias (Warren, 2013).

Os sintomas comportamentais são evidentes na DFTvc, mas existe considerável variabilidade fenotípica no diagnóstico. A DFTvc foi classificada em apática (sintomas primários de ausência de espontaneidade, inércia e lentidão) ou apresentações comportamentais desinibidas (predomínio de impulsividade, desinibição e inquietação) (O'Connor, 2017). Essa dicotomia entre formas apática e desinibida da DFTvc, contudo, tem sido contestada pelo fato de que os sintomas coexistem na maior parte dos casos (Lansdall, 2018). De fato, a apatia é o sintoma inicial mais comum da DFTvc, manifestando-se em 60 a 90% dos casos (Links, 2009) e está presente em algum grau em quase todos os pacientes. A apatia no contexto da DFTvc tem sido definida como redução no comportamento direcionado a metas, sendo decorrente de qualquer combinação de

déficits na iniciação, no planejamento e na motivação (Ducharme, 2018). A base neural da apatia na DFTvc ainda é pouco compreendida. Após uma breve revisão sobre conceitos gerais de DFT e de apatia, apresentaremos os limites da literatura sobre a investigação clínica da neurobiologia da apatia na DFTvc, que é o tema principal da presente dissertação.

Este trabalho de pesquisa redundou na preparação de um manuscrito em inglês, no formato de “*short communication*” (APÊNDICE A), o qual será oportunamente submetido para publicação em periódico internacional indexado.

2. DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL

2.1. Aspectos Históricos

A primeira descrição de demência frontotemporal (DFT) foi realizada em 1892, por um neurologista tcheco, denominado Arnold Pick (1851-1924) (Bang, 2015). Ele reportou um paciente com deterioração progressiva da linguagem associada à atrofia do lobo temporal esquerdo. Já em 1911, Alois Alzheimer (1864-1915) analisou histologicamente os casos de Pick e evidenciou inclusões citoplasmáticas argirofílicas, dentro dos neurônios, chamando-as de “corpos de Pick” (Todman, 2009). Em 1923, Gans descreveu a atrofia de Pick como casos particulares de atrofia frontal e temporal. A seguir, em 1926, os alunos de Pick, Onari e Spatz, ampliaram a descrição patológica de Alzheimer e, ao delinear as inclusões citoplasmáticas argirofílicas nas células de Pick¹ identificaram a doença de Pick como uma entidade neuropatológica *per se* (Kertesz, 2007).

A partir de então, até meados dos anos de 1970, quando Delay, Brion e Escourolle, um grupo francês de pesquisadores, publicou um artigo que realçava as diferenças clínicas e neuropatológicas entre a doença de Alzheimer e a doença de Pick, as pesquisas sobre essa última doença foram negligenciadas (Delay, 1957). Já em 1974, Constantinidis dividiu a doença de Pick em três subtipos e apenas um desses subtipos tinha corpúsculos de Pick, o que sugeria que a presença desses não era necessária para o diagnóstico da doença de Pick (Constantinidis, 1974).

Ainda na década de 1970, enquanto a maioria das pesquisas sobre demência nos Estados Unidos estava focada na doença de Alzheimer, dois grupos na Europa começaram a seguir grandes coortes de pessoas com demências não-Alzheimer. Na Suécia, Gustafson, Ingvar

¹ Neurônios em balão, contendo grandes inclusões esféricas neuronais citoplasmáticas argirofílicas, conhecidas como corpúsculos de Pick.

e Brun encontraram correlação clínica entre atrofia e hipoperfusão do lobo frontal, sendo que apenas 20% dos casos apresentavam corpúsculos de Pick na autópsia (Gustafson, 1977). Já na Inglaterra, Neary, Snowden e Mann acompanharam uma grande coorte de pacientes com demência do tipo frontal e investigaram correlações clínicas entre neuroimagem funcional (SPECT), testes neuropsiquiátricos e neuropatologia. Observaram que o quadro demencial estava relacionado ao comprometimento da função do lobo frontal, confirmado pela redução da captação do radiotraçador no SPECT e pela atrofia e gliose detectadas no exame patológico (Neary, 1990). Concomitantemente, em Chicago, em 1982, Marsel Mesulam descreveu pacientes com afasia não fluente e fluente, sem a patologia de Alzheimer (Mesulam, 1982).

Já na década de 1980, Julie Snowden e colaboradores sugeriram o termo "demência semântica" para descrever o paciente com atrofia temporal esquerda predominante e a afasia descrita inicialmente por Pick, enquanto que a atrofia predominante do lobo temporal direito não estaria associada a distúrbios comportamentais, além de menor comprometimento da linguagem (Snowden, 1988).

A colaboração mútua dos grupos inglês e sueco levou ao primeiro critério de pesquisa para DFT, em 1994 (The Lund and Manchester Groups, 1994). Os critérios diagnósticos clínicos foram revisados no final da década de 1990, quando o espectro da DFT foi dividido em uma variante comportamental, uma variante de afasia não fluente e uma variante de demência (ou afasia) semântica (Neary, 1998). Com novas técnicas de neuroimagem, genética, neuropatologia e avaliações neuropsicológicas, foi possível demonstrar que a DFT e seus subtipos eram distintos da DA, além de permitir a revisão dos critérios diagnósticos em 2011 (Rascovsky, 2011), que são até hoje empregados.

2.2. Aspectos Epidemiológicos

Atualmente, a DFT é considerada a segunda causa mais comum de demência neurodegenerativa precoce, antes dos 65 anos de idade (Finger, 2016). A incidência estimada é de 1,6 a 4,1 casos por 100.000 pessoas por ano (Olney, 2017). A prevalência estimada da DFT entre 45 e 64 anos é de 15 a 22 a cada 100.000 pessoas (Onyike, 2013). As pesquisas mostram que cerca de 10% dos pacientes com DFT têm diagnóstico antes dos 45 anos e 30% depois dos 65 (Onyike, 2013). A prevalência mais alta é entre 60-69 anos de idade (Onyike, 2013). Sabe-se que a prevalência da DFT é subestimada, pois não é reconhecida e, por conseguinte, não diagnosticada por médicos não especialistas (Finger, 2016). Mulheres e homens são igualmente afetados e, em 60% dos casos, tem-se o fenótipo variante comportamental (DFT_{vc}); as variantes da linguagem ocorrem em cerca de 40% dos casos (Olney, 2017).

Fazer a vigilância epidemiológica da DFT é difícil e dispendiosa, pois é uma doença de frequência baixa e com diagnóstico dependente da proficiência de especialistas. Cumpre notar que praticamente todos os estudos epidemiológicos sobre a doença foram conduzidos na Europa, em uma amostra aproximada de 95% de caucasianos e, portanto, com sub-representação das populações não caucasianas (Onyike, 2013).

2.3. Aspectos Genéticos

DFT é uma doença predominantemente esporádica, mas até 40% dos casos têm história familiar de demência, e pelo menos 10% dos casos têm um padrão autossômico dominante (Takada, 2015). As alterações gênicas mais comumente associadas à DFT são: mutação do gene da progranulina (*GRN*), mutação do gene da proteína tau associada a microtúbulo (*MAPT*, sigla do inglês), mutação do gene da proteína contendo valosina (*VCP*, sigla do inglês) e mutação do gene da proteína modificadora de cromatina 2B (*CHMP2B*, sigla do inglês), além da expansão hexanucleotídea do cromossomo 9

(associação com demência frontotemporal-doença do neurônio motor [DFT-DMN] familiar - *C9ORF72*) (Onyike, 2013).

A mutação *MAPT* está localizada no cromossomo 17 e apresenta polimorfismo na proteína tau, podendo então ser encontrada tanto na DA quanto na DFT. A neuroimagem de pacientes com mutações *MAPT* tende a mostrar um padrão mais simétrico de atrofia do que outras causas genéticas de DFT (Olney, 2017).

A mutação *GRN* também está localizada no cromossomo 17 e tem penetrância mais baixa do que outros genes causais de DFT (Olney, 2017). Embora não tenha um papel bem definido, acredita-se que a *GRN* está associada ao crescimento neuronal, função lisossômica e resposta ao estresse (Olney, 2017). Os pacientes que têm a mutação apresentam 50% menos progranulina, o que está mais comumente associado à DFTvc, afasia progressiva primária variante não semântica (APPvns) e degeneração corticobasal (DCB). Os estudos de neuroimagem mostram assimetria com atrofia nas regiões frontal, temporal e parietal (Whitwell, 2012).

A mutação no cromossomo 9 (*C9ORF72*) é a causa genética mais frequente de DFT familiar (11,7%) e de esclerose lateral amiotrófica (ELA) familiar (23,5%) (Olney, 2017). O seu papel exato ainda não foi totalmente esclarecido, mas acredita-se que a mutação cause perda de função na transcrição, bem como possível aumento de tóxicos produzidos pelo RNA, o que contribui para a neurodegeneração (Prado, 2015). Os estudos de neuroimagem mostram um padrão atípico de atrofia nessa mutação, quando comparado à mutação em outros genes da DFT (Prado, 2015).

2.4. Histopatologia

Do ponto de vista patológico, a DFT é patologicamente classificada entre as degenerações lobares fronto-temporais (DLFT), grupo histopatológico que abrange, além da DFT, a

esclerose lateral amiotrófica, a degeneração corticobasal e a paralisia supranuclear progressiva (Boxer, 2013).

Há três substratos moleculares principais das DFT, baseados na composição proteica das inclusões neuronais e gliais: Tau (com predomínio de isoformas 3R ou 4R da proteína tau), “*transactive response DNA-binding protein com Mr 43 kDa*” (TDP-43) ou FUS (“*fused in sarcoma*”). A identificação dessas proteínas permite classificar a patologia como do tipo DLFT-Tau, DLFT-TDP ou DLFT-FUS (Boxer, 2013).

Na DFTvc, os tipos DLFT-Tau e DLFT-TDP correspondem, cada um, a aproximadamente 40-45% dos casos, sendo o subtipo DLFT-FUS o mais raro dos três (Bang, 2015). A DFTvc com histopatologia DLFT-Tau corresponde à doença de Pick, em que os compostos 3R tau são predominantes. Na DFTvc associada à DLFT-TDP, a TDP-43 tipo B é mais relacionada à mutação do cromossomo 9 e a TDP-43 tipo A está mais relacionada à mutação *GRN* (Bang, 2015).

A inferência do subtipo patológico da variante comportamental é limitada pelo fato de haver grande sobreposição clínica, cognitiva, comportamental e de neuroimagem entre os diferentes tipos histológicos (Whitwell, 2011), (Perry, 2017). A ausência de um biomarcador que permita identificar o substrato molecular torna a correspondência clínico-patológica ainda mais precária, em cenários de prática clínica.

2.5. Subtipos Clínicos

Clinicamente, a DFT é classificada em três variantes: demência frontotemporal variante comportamental (DFTvc), associada inicialmente ao déficit comportamental e executivo; e duas variantes de linguagem, a afasia primária progressiva variante não fluente (APPvnf), com déficits progressivos em fala, gramática e verbalização, e a afasia primária progressiva variante semântica (APPvs), que é uma desordem progressiva do conhecimento semântico e da nomeação (Figura 1). Como a DFT é uma doença

progressiva, as manifestações comuns às três variantes podem coexistir, assim como o desenvolvimento do comprometimento cognitivo global e déficits motores e consequente evolução para fenótipos de outras doenças neurodegenerativas, como a PSP (Bang, 2015).

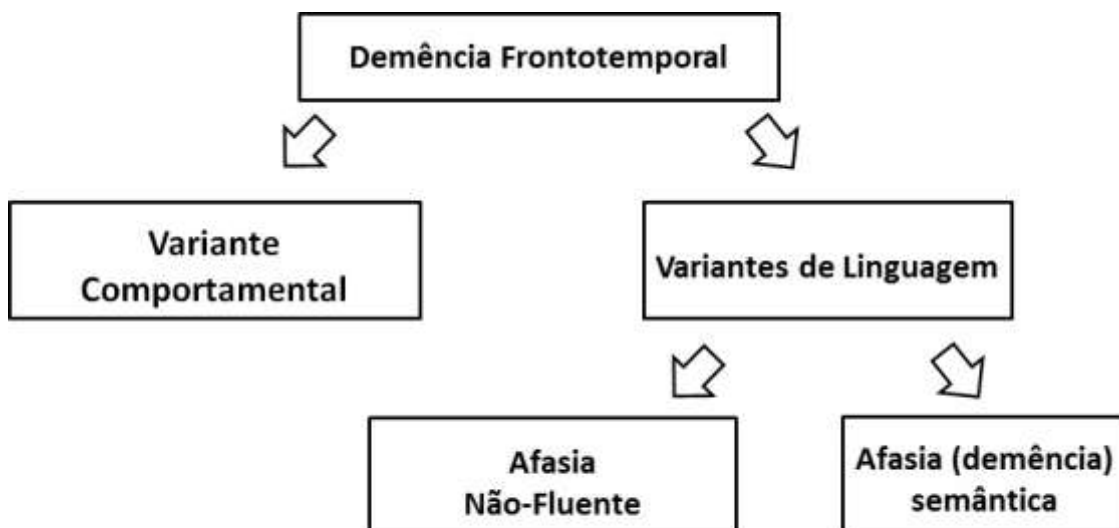


Figura 1: Subtipos clínicos da Demência Frontotemporal.

As síndromes neurodegenerativas de afasia primária progressiva (APP) têm o déficit de linguagem nos dois primeiros anos de doença como principal comprometimento. Inicialmente, a APP foi dividida em demência semântica e afasia progressiva não fluente (Bang, 2015). Entretanto, algumas síndromes clínicas não se encaixavam nesse dualismo (Gorno-Tempini, 2011). Assim, em 2004, a terceira variante denominada afasia primária progressiva variante logopênica (APPvl) foi descrita por Gorno-Tempini e seus colaboradores (Gorno-Tempini, 2011). Os critérios clínicos mais recentes de classificação incluem APP variante não fluente (APPnf), APP variante semântica (APPvs) e a APP variante logopênica (APPvl), (Anexo A) (Gorno-Tempini, 2011). Na maioria dos casos, a APP logopênica é uma forma atípica de DA (Warren, 2013) (Dubois, 2014).

A APPvs apresenta sintomas que resultam da degeneração assimétrica dos lobos temporais anteriores e amígdala (Ghosh, 2013). A perda semântica provoca anomia para pessoas, lugares e objetos; dificuldade de encontrar palavras; e prejuízo na compreensão da palavra. Anatomicamente, a variante semântica compromete o lobo temporal esquerdo e se manifesta principalmente pela perda linguística semântica, enquanto que o comprometimento dominante do lobo temporal direito leva a mudanças de comportamento. A variante que compromete o lobo temporal esquerdo é cerca de três vezes mais comum do que a variante do lobo temporal direito, observando-se lateralidade dos achados de acordo com o hemisfério dominante de linguagem (Gorno-Tempini, 2011). A compreensão individual das palavras é prejudicada, especialmente para palavras que não são rotineiramente usadas pelo paciente. A anomia tende a ser mais pronunciada para substantivos do que para verbos ou pronomes (Gorno-Tempini, 2011). Dislexia de superfície e disgrafia também são características da APPvs, com prejuízo para a leitura e a escrita. Os déficits em reconhecimento de objetos e pessoas vão além dos domínios visual, tátil, olfativo ou gustativo, pois pistas não ajudam no processo. Conforme a doença avança, ambos os lobos temporais se tornam envolvidos e os sintomas começam a se sobrepor. Além disso, sintomas comportamentais também podem aparecer, sobretudo, devido ao comprometimento do córtex orbitofrontal. Histopatologicamente, a APPvs está mais correlacionada às alterações patológicas do tipo DLFT-TDP (Gorno-Tempini, 2011). Na APPvnf os pacientes têm fala morosa, laboriosa, com produção lenta devido à omissão ou ao indevido uso da gramática (Gorno-Tempini, 2011). Agramatismo consiste tipicamente em frases curtas e simples, telegráficas e com ruptura gramatical (exemplo: “eu *pegar* caneta”). A compreensão das frases é claramente influenciada pela complexidade gramatical da sentença. A apraxia da fala é frequentemente comum e pode ser o sinal inicial da doença (Bang, 2015). Os pacientes apresentam tipicamente erros na

sonorização, falas inconsistentes, com distorções, exclusões, substituições, inserções ou transposições dos sons na fala, sendo muitas vezes erros conscientes (Gorno-Tempini, 2011). Alguns pacientes mantêm a escrita intacta apesar da presença de defeitos marcantes na verbalização. Compreensão e conhecimento de palavra única não são afetados, embora os pacientes possam ter uma anomia leve, que é geralmente mais pronunciada para verbos do que para substantivos. Anatomicamente, as anormalidades são encontradas na região frontoinsular posterior do hemisfério dominante para linguagem, com envolvimento, por exemplo, do giro frontal inferior, da ínsula, de áreas pré-motoras e motoras. Já histopatologicamente, na APPnf os distúrbios estão mais frequentemente relacionados com a DLFT-tau e, menos frequentemente, com a DLFT-TDP (Gorno-Tempini, 2011).

2.5.1 Variante Comportamental da Demência Frontotemporal

Na DFTvc, os sintomas mais precoces e pronunciados são as alterações de personalidade, comportamento, emoção e controle executivo. Sua marca registrada é a mudança na personalidade que se manifesta pela apatia com retraimento social, perda de empatia e espontaneidade, abulia, desinibição, impulsividade, embotamento emocional e mudança do padrão alimentar, além de incapacidade de aderir a rotinas, inflexibilidade e perda de atenção (Ghosh, 2013). Os critérios diagnósticos agruparam as características comportamentais em cinco principais (Rascovsky, 2011): 1) desinibição, 2) apatia/inércia, 3) perda de simpatia/empatia, 4) perseverações, comportamento estereotipado e compulsivo/ritualístico e 5) hiperoralidade/alterações de hábitos alimentares. A desinibição pode resultar na falta de tato social e comportamento socialmente inadequado. A apatia se manifesta como menor interesse no trabalho, *hobbies*, interação social e higiene pessoal, e pode ser confundida com depressão. Pode ser classificada em apatia motora, que se manifesta como diminuição do movimento, apatia afetiva que evidencia

indiferença, ou apatia cognitiva, que é a perda da vontade de se envolver em atividades orientadas a objetivos. Os pacientes mostram perda de simpatia e empatia para com seus familiares e amigos, e diminuição do interesse social e na capacidade de resposta às emoções (Ghosh, 2013). Também mostram comportamentos estereotipados, o que inclui movimentos repetitivos simples, comportamento ritualístico compulsivo e uso repetitivo de frases. É muito comum os pacientes desenvolverem compulsão por comida e aumentarem o seu consumo, principalmente de doces ou bebidas alcoólicas, o que, conseqüentemente, acarreta ganho de peso devido à hiperoralidade.

Além dessas características comportamentais, um sexto item foi incluído dentro dos critérios (Rascovsky, 2011): o perfil neuropsicológico com preservação da memória episódica e de habilidades visoespaciais, associada a disfunção executiva.

Neuroanatomicamente, a atrofia dos lobos frontal e temporal é o achado mais comum na DFTvc, embora haja heterogeneidade nas características da neuroimagem dos pacientes, com subtipos anatômicos como o predomínio das atrofia frontal, temporal, frontotemporal e temporofrontoparietal (Rohrer, 2011). Entretanto, uma combinação de atrofia cortical com atrofia de núcleos da base também pode ser vista em alguns pacientes (Ghosh, 2013).

Para aprimorar o diagnóstico e diferenciar a DFT de outras patologias, em 1998, foram propostos os critérios diagnósticos que dividiam a DFT em três subtipos. Entretanto, tais critérios apresentavam importantes limitações, sobretudo para a DFTvc (Ghosh, 2013). Assim, em 2011, os critérios diagnósticos para DFTvc foram revisados (Rascovsky, 2011) e a DFTvc foi classificada em possível, provável e definida. O diagnóstico de DFTvc possível exige, pelo menos, três das seis características clinicamente distintas - desinibição, apatia/inércia, perda de simpatia/empatia, perseverança/comportamentos compulsivos, hiperoralidade e disexecução. Já a DFTvc provável exige as características

clínicas e de neuroimagem. Além disso, DFTvc definida requer comprovação histopatológica ou de mutação patogênica.

Tabela 1: Consenso dos Critérios Internacionais para DFTvc (demência frontotemporal variante comportamental) (adaptado) (Rascovsky, 2011).

Consenso dos critérios internacionais para DFTvc
I- Doença neurodegenerativa
O seguinte sintoma deve estar presente para atender aos critérios para DFTvc
A- Mostra deterioração progressiva do comportamento e / ou cognição por observação ou história (conforme fornecido por um informante experiente).
II- Possível DFTvc
Três dos seguintes sintomas comportamentais / cognitivos (A – F) devem estar presentes para atender aos critérios. A averiguação exige que os sintomas sejam persistentes ou recorrentes, em vez de eventos únicos ou raros.
A- Precoce comportamento de desinibição [um dos seguintes sintomas (A.1 – A.3) deve estar presente]:
A.1- Comportamento socialmente inadequado
A.2- Perda de maneiras ou decoro
A.3- Ações impulsivas, precipitadas ou descuidadas
B- Apatia ou inércia precoces [um dos seguintes sintomas (B.1 – B.2) deve estar presente]:
B.1- Apatia
B.2- Inércia
C- Perda precoce de simpatia ou empatia [um dos seguintes sintomas (C.1 – C.2) deve estar presente]:
C.1- Resposta reduzida às necessidades e aos sentimentos de outras pessoas
C.2- Diminuição do interesse social, inter-relacionamento ou calor humano
D- Comportamento perseverante, estereotipado ou compulsivo / ritualístico precoce [um dos seguintes sintomas (D.1 – D.3) deve estar presente]:
D.1- Movimentos simples repetitivos
D.2- Comportamentos complexos, compulsivos ou ritualísticos
D.3- Estereotipia do discurso
E- Hiperoralidade e mudanças na dieta [um dos seguintes sintomas (E.1 – E.3) deve estar presente]:
E.1- Preferências alimentares alteradas

E.2- Compulsão alimentar, aumento do consumo de álcool ou cigarros
E.3- Exploração oral ou consumo de objetos não comestíveis
F- Perfil neuropsicológico: déficits executivos / de geração com relativa economia de memória e funções visuospaciais [todas os seguintes sintomas (F.1 – F.3) devem estar presentes]:
F.1- Déficit em tarefas executivas
F.2- Repartição relativa da memória episódica
F.3- Relativo prejuízo da habilidade visuospacial
III Provável DFTvc
Todos os sintomas a seguir (A – C) devem estar presentes para atender aos critérios.
A- Atende aos critérios para possíveis DFTvc
B- Apresenta declínio funcional significativo (por relato do cuidador ou conforme evidenciado pela Escala de Avaliação de Demência Clínica ou Atividades Funcionais)
C- Resultados de imagens consistentes com DFTvc [um dos seguintes (C.1 – C.2) deve estar presente]:
C.1- Atrofia temporal frontal e / ou anterior na RM ou TC
C.2- Hipoperfusão frontal ou temporal anterior ou hipometabolismo em PET ou SPECT
IV- FTDvc com patologia FTLD definitiva
O critério A e o critério B ou C devem estar presentes para atender aos critérios.
A- Atende aos critérios para possíveis ou prováveis DFTvc
B- Evidência histopatológica de FTLD na biópsia ou na autópsia
C- Presença de uma mutação patogênica conhecida
V- Critérios Exclusivos para DFTvc
Os critérios A e B devem ser respondidos negativamente para qualquer diagnóstico de DFTvc. O critério C pode ser positivo para possível DFTvc, mas deve ser negativo para provável DFTvc.
A- Padrão de déficit é melhor explicado por outro distúrbio não neurodegenerativo ou outros distúrbios médicos
B- Distúrbio comportamental é melhor explicado por um diagnóstico psiquiátrico
C- Biomarcadores fortemente indicativos de doença de Alzheimer ou outro processo neurodegenerativo

Além dos três fenótipos principais, a DFT pode estar associada a outras doenças, sobretudo à degeneração corticobasal (DCB), à paralisia supranuclear progressiva (PSP) e à doença do neurônio motor (DNM) (Boxer, 2013), (Bang, 2015).

A DCB é uma síndrome caracterizada por apraxia, perda sensorial cortical, mioclonia, bradicinesia, rigidez, tremor, distonia (Parmera, 2016). Mais raramente, pacientes podem desenvolver o fenômeno do membro alienígena, e apresentar movimentos involuntários

e personificação do membro. Pacientes com DCB podem desenvolver alterações de personalidade e disfunção executiva e apresentar à neuroimagem atrofia assimétrica que envolva as regiões frontoparietal, núcleos da base e pedúnculos cerebrais, com destaque para as regiões dorsais e também nos giros pré e pós-centrais (Ghosh, 2013). As placas astrocíticas são a característica neuropatológica mais característica na DCB, com a formação de depósitos de proteína tau 4R. Uma característica distinta da DCB é o extenso envolvimento da substância branca subcortical com depósitos de tau nos oligodendrócitos (Villemagne, 2015), (Parmera, 2016).

A PSP é uma rara síndrome neurodegenerativa de início insidioso e curso progressivo (Steele, 1964), (Boxer, 2017). Classicamente, é considerada uma doença esporádica, sem significativa tendência de histórico familiar (Kaat, 2011). Os achados clínicos mais comuns da PSP são parkinsonismo de predomínio axial associado à instabilidade postural com quedas precoces e frequentes, paralisia do olhar vertical para baixo, disfunção e declínio cognitivo, paralisia pseudobulbar e baixa ou inexistente resposta ao tratamento dopaminérgico (Respondek, 2016), (Boxer, 2017). Do ponto de vista histopatológico, é classificada como uma taupatia, no grupo das DLFT, com depósito de proteína tau em áreas limitadas do encéfalo, sobretudo tronco cerebral e núcleos da base, mas também em áreas corticais, como córtex pré-frontal (Williams, 2009), (Boxer, 2017). Patologicamente, a PSP é definida como o acúmulo de proteína tau e neurofibrilas principalmente no globo pálido, núcleos subtalâmicos, núcleo vermelho, substância negra, tegmento pontino, núcleo estriado, núcleo oculomotor, medula e núcleo denteado (Williams, 2009), (Boxer, 2017). A característica mais específica nos achados patológicos da PSP são as mechas astrocíticas em forma de estrela e os emaranhados de neurofibrilas que podem ser identificados pela imunomarcagem com anticorpos para tau (Boxer, 2017). Nos cérebros saudáveis de adultos, a concentração de 3R tau e 4R tau é semelhante, porém na PSP a

concentração da isoforma 4R aumenta e a relação 3R/4R declina (Williams, 2009), (Boxer, 2017). A ressonância magnética mostra atrofia simétrica do pedúnculo cerebelar superior e do mesencéfalo (Ghosh, 2013).

A DNM decorre de degeneração combinada do trato piramidal, das células do corno anterior da medula e do envolvimento seletivo de nervos cranianos bulbares (van Es, 2017). A DNM compõe um espectro de doenças, sendo a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) o fenótipo mais comum (van Es, 2017) e que é frequentemente associada à DFTvc e, mais raramente, em associação com APPvs e APPvnf (Goldstein, 2013). Nos casos de associação ELA-DFT, a ocorrência da expansão *C9ORF72* é comum, como demonstrado em recente estudo brasileiro (Cintra, 2018). Os estudos de neuroimagem mostram atrofia bifrontal variável (Ghosh, 2013).

2.6. Diagnóstico e Tratamento

O diagnóstico diferencial da DFT é árduo. Uma minuciosa avaliação clínica que caracterize a progressão das alterações comportamentais, desempenho nos testes neuropsicológicos, exames laboratoriais e de neuroimagem são ferramentas indispensáveis (Bang, 2015). Dentre os testes metabólicos, deve-se incluir função hepática e renal, hemograma completo, dosagem de vitamina B12 e hormônios da tireoide, para exclusão de causas reversíveis de demência. A avaliação do líquido cefalorraquidiano (líquor) pode ser feita em casos atípicos (de Souza, 2014). Também o estudo de provável intoxicação, marcadores inflamatórios e infecciosos devem ser realizados para descartar outras patologias como intoxicação por drogas ilícitas, doença autoimune e doença infecciosa. Os pacientes devem ser rastreados para apneia obstrutiva do sono. Hidrocefalia de pressão normal e outras síndromes afins podem mimetizar a DFTvc. A avaliação do líquido, com dosagem de proteínas Tau, P-Tau e beta-amiloide pode ser importante para diagnóstico diferencial com a DA (de Souza, 2014). História familiar de

demência, distúrbios do movimento ou psicose podem justificar aconselhamento genético e pesquisa de genes que causam DFT. Dentre os diagnósticos diferenciais mais frequentes, podem-se destacar os distúrbios psiquiátricos (Valente, 2019) e a DA (Ghosh, 2013).

Além de um diagnóstico laborioso, a significativa e dramática redução da expectativa de vida é real. A sobrevida varia muito, e o ritmo do declínio depende do fenótipo da doença (Rohrer, 2011). Os estudos clínicos sugerem que a DFTvc tem sobrevida de cerca de 9 anos e que a DFT associada à doença do neurônio motor tem pior prognóstico, pois evolui para o óbito em 2 a 3 anos a partir do início dos sintomas (Onyike, 2013).

Não há tratamento específico para a DFT. Assim, a terapêutica farmacológica (uso de antidepressivos e de antipsicóticos) objetiva o controle sintomatológico, como no caso de sintomas relacionados à impulsividade e à desinibição.

3 APATIA

“Apatia” deriva da palavra grega *pathos*, que significa paixão, acrescida da partícula de negação “a”, e é descrita como um estado de indiferença ou inércia (Massimo, 2015).

Primariamente, a apatia é definida como a falta de interesse ou de emoção e pode ser melhor conceitualizada como a perda ou diminuição de motivação (Marin, 1991). Ela ocorre quando os sistemas neurobiológicos que geram e controlam as ações voluntárias são alterados (Levy, 2006).

3.1. Aspectos Psiquiátricos

Apesar da ausência de um consenso, o termo apatia pode se referir tanto a um sintoma específico quanto a uma síndrome clínica em psiquiatria. A última edição do manual diagnóstico de transtornos psiquiátricos (Arlington, 2013) considera ao longo de quase todo o texto a apatia um sintoma que acompanha diversos transtornos primários, dentre eles depressão maior, esquizofrenia e intoxicações exógenas. Exceção se faz nas descrições dos transtornos neurocognitivos, quando o DMS-5 descreve a apatia como um agrupamento específico de sintomas, ou seja, uma síndrome (Arlington, 2013). Ademais, os manuais de psicopatologia também descrevem a apatia como sintoma, caracterizado pela diminuição da excitabilidade emocional, mas igualmente permitem a classificação sindrômica como redução motivacional em comportamentos dirigidos (Dalgarrondo, 2019). Em termos gerais e para fins classificatórios, quando a apatia ocorre em associação com outros transtornos psiquiátricos, a distinção entre sua apresentação como um sintoma ou como uma síndrome dependerá de avaliação clínica criteriosa. Usualmente, quando devida a um sofrimento emocional do paciente, déficits intelectuais ou alteração de nível da consciência, representa um sintoma. Caso contrário, deve ser considerada uma síndrome, podendo ocorrer sobreposta a outro diagnóstico sindrômico, requerendo assim um diagnóstico adicional (Marin, 1991).

Consequente, há um grande número de transtornos psiquiátricos, agudos ou crônicos, que se apresentam clinicamente dentro do espectro da apatia, ora como sintoma, ora como síndrome. As condições mais comumente relacionadas a esse espectro são: esquizofrenia, lesão do lobo frontal, depressão pós-psicose, lesão frontoparietal direita, lesão do giro do cíngulo e de áreas motoras suplementares, abstinência de anfetamina e de cocaína, doença de Parkinson e outros estados de hipoatividade dopaminérgica, dentre outras (Marin, 1991).

Portanto, há uma miríade de síndromes e transtornos relacionados à apatia, como causa, comorbidade ou diagnóstico diferencial (Marin, 1990). Dentre eles, pode-se destacar:

- *Delirium*: disfunção cerebral aguda caracterizada por alterações do estado de consciência, transitórias e flutuantes, acompanhadas de comprometimento cognitivo. De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quarta edição (DSM-IV-TR, sigla em inglês), todos os critérios a seguir devem estar presentes para se diagnosticar *delirium*: (1) perturbação da consciência, com redução da capacidade de direcionar, focalizar, manter ou deslocar a atenção; (2) alteração na cognição ou desenvolvimento de perturbação da percepção, que não é mais bem explicada por demência preexistente, estabelecida ou em evolução; (3) a perturbação desenvolve-se ao longo de um curto período de tempo e com tendência a flutuações no decorrer do dia; (4) existe evidência, a partir de história clínica, exame físico ou achados laboratoriais, de que a perturbação é devida a causas fisiológicas diretas de uma condição médica geral (Faria, 2013). Letargia, ausência de energia e sonolência são vistas em alguns pacientes delirantes e são outras características do *delirium* que podem sugerir apatia (Marin, 1990).

- Demência: é usualmente definida como um distúrbio cognitivo progressivo que leva à gradual perda da autonomia, comprometimento social e funcional significativo e

que estão presentes em espectro grande de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (DA) (Ljubenkov, 2016).

- Depressão: é uma síndrome em que a apatia pode ser um dos sintomas. Fenomenologicamente, a depressão inclui não apenas alterações do humor (tristeza, irritabilidade, falta da capacidade de sentir prazer, apatia), mas também vários outros aspectos, como alterações cognitivas, psicomotoras e vegetativas (Del Porto, 1999).

- Abulia: derivada do grego *boul*, ou vontade, é geralmente definida como falta de vontade ou de motivação ou, ainda, uma incapacidade de decidir. Na prática clínica, o diagnóstico é reservado para pacientes que estão acordados, mas que de alguma forma têm severamente prejudicada a capacidade de se comunicar, de iniciar atividades e de autorregular o próprio comportamento. Portanto, do ponto de vista conceitual, abulia e apatia estão em uma esfera motivacional de déficit emocional, e a abulia representa a mais grave porção dessa esfera. Essa relação é corroborada pelo fato de que a disfunção neurológica que causa apatia tende a produzir abulia quando essa disfunção é mais grave, assim como nos tumores do lobo frontal (Marin, 1990).

- Acinesia: é uma desordem caracterizada pela pobreza e pela lentidão da iniciação e da execução dos movimentos na ausência de déficits motores elementares, como a hemiplegia secundária a acidente vascular, por exemplo. Pode ser incluída na incapacidade de realização repetitiva dos movimentos e na dificuldade em desempenhar atividades motoras simultâneas, que variam desde a apresentação leve até a severa, com completa imobilidade (Imai, 1996). Acinesia é definida como uma desordem de movimento, sendo normalmente considerada distinta da apatia. A acinesia pode ser considerada um transtorno do comportamento na qual a apatia é a característica predominante (Marin, 1990).

3.2. Critérios Diagnósticos

Para melhorar a avaliação e o diagnóstico do paciente com apatia, foram propostos os critérios diagnósticos de apatia em 2010 (Tabela 2). O consenso avaliou diferentes transtornos neuropsiquiátricos para estimar a prevalência de apatia dentro dos critérios diagnósticos propostos, aferir a validade dos critérios por meio do Inventário Neuropsiquiátrico (NPI, *Neuropsychiatric Inventory*, sigla em inglês), identificar os critérios e subcritérios mais frequentes dentro de cada patologia específica e estimar a confiabilidade dos critérios diagnósticos (Mulin, 2011).

O cerne do critério diagnóstico de apatia estabelece que a característica principal da apatia deva estar presente por pelo menos quatro semanas (diminuição da motivação), que dois dos três componentes da apatia devam estar presentes (redução do comportamento, da atividade cognitiva ou da emoção no GDB), que haja déficits funcionais atribuídos à apatia, e que sejam excluídos transtornos que imitam a apatia (diagnóstico diferencial) (Chase, 2011).

Tabela 2: Critérios Diagnósticos de Apatia, Consenso de 2011.

Diagnostic Criteria for Apathy

For a diagnosis of Apathy the patient should fulfil the criteria **A, B, C and D**

A - Loss of or diminished motivation in comparison to the patient's previous level of functioning and which is not consistent with his age or culture. These changes in motivation may be reported by the patient himself or by the observations of others.

YES	NO	NA*

B - Presence of at least one symptom in at least two of the three following domains for a period of at least four weeks and present most of the time

Domain B1: Loss of, or diminished, goal-directed behaviour as evidenced by at least one of the following:

- Loss of self-initiated behaviour (for example: starting conversation, doing basic tasks of day-to-day living, seeking social activities, communicating choices)			
- Loss of environment-stimulated behaviour (for example: responding to conversation, participating in social activities)			

Domain B2: Loss of, or diminished, goal-directed cognitive activity as evidenced by at least one of the following:

- Loss of spontaneous ideas and curiosity for routine and new events (i.e., challenging tasks, recent news, social opportunities, personal/family and social affairs)			
- Loss of environment-stimulated ideas and curiosity for routine and new events (i.e., in the persons residence, neighborhood or community)			

Domain B3: Loss of, or diminished, emotion as evidenced by at least one of the following:

- Loss of spontaneous emotion, observed or self-reported (for example, subjective feeling of weak or absent emotions, or observation by others of a blunted affect)			
- Loss of emotional responsiveness to positive or negative stimuli or events (for example, observer-reports of unchanging affect, or of little emotional reaction to exciting events, personal loss, serious illness, emotional-laden news)			

C - These symptoms (A - B) cause clinically significant impairment in personal, social, occupational, or other important areas of functioning.

D - The symptoms (A - B) are not exclusively explained or due to physical disabilities (e.g. blindness and loss of hearing), to motor disabilities, to diminished level of consciousness or to the direct physiological effects of a substance (e.g. drug of abuse, a medication).

APATHY DIAGNOSTIC (according to A, B, C, D)

* NA = not applicable

3.3 Instrumentos de Avaliação

Várias escalas estão atualmente disponíveis para avaliar a gravidade da apatia em pacientes com doenças psiquiátricas e neurológicas. Infelizmente, todas se frustram pela incapacidade de serem totalmente validadas devido à falta de padrões diagnósticos universalmente aceitos. A maioria das escalas tem versões baseadas em informações fornecidas pelo paciente, pelo cuidador, por outro informante, ou pela opinião dos entrevistadores, sendo descritas abaixo (Chase, 2011):

- Escala de Avaliação da Apatia: é o instrumento mais frequentemente aplicado para detalhar e classificar a apatia. Apresenta três versões, além de apresentar uma versão abreviada. Utiliza o cuidador, o clínico e o próprio paciente como informantes. A escala é útil para discriminar apatia de depressão e de ansiedade, na avaliação do primeiro episódio de psicose e na estimativa dos efeitos das intervenções farmacêuticas (Chase, 2011).

- Escala de Apatia (Starkstein, 1992): é composta por 14 itens, cada um sendo avaliado de 0 a 3 pontos pelo familiar ou cuidador do paciente. A escala varia de 0 a 42 pontos e, se o valor for igual ou superior a 14 pontos, o paciente é considerado apático (Starkstein, 2009). É uma escala confiável, validada para o português, com forte correlação com a Escala de Avaliação da Apatia, com a avaliação da apatia pelo NPI e com Avaliação de Incapacidade na Demência (Guimaraes, 2009).

- Inventário de Apatia: com alta confiabilidade, fornece uma avaliação global de apatia, bem como avaliações individualizadas de seus componentes, como o embotamento emocional, falta de iniciativa e falta de interesse (Chase, 2011).

- Escala Graduada da Apatia de Lille: fornece uma avaliação global de apatia, bem como avaliações individualizadas de seus componentes (cognição, comportamento e afetividade). Foi desenvolvida para doença de Parkinson (DP) (Chase, 2011).

- Escala de Comportamento dos Sistemas Frontais: apresenta 46 itens de instrumentos para medir os efeitos comportamentais do dano cerebral frontal. Inclui uma pontuação total e pontuações em três subescalas: apatia (14 itens), desinibição (15 itens) e disfunção executiva (17 itens). A escala tem boa confiabilidade e validade na avaliação dos déficits psicológicos associados à disfunção de circuitos fronto-subcorticais (Chase, 2011).

Além dessas escalas específicas supracitadas, há instrumentos que utilizam itens de sua avaliação que também são utilizados para se analisar a apatia. Dentre essas, o inventário neuropsiquiátrico (NPI) é um dos mais empregados (Cummings, 1994). O NPI é utilizado para avaliar disfunção comportamental, inclusive a apatia, na demência. Um único item mede a frequência e a gravidade da apatia. A avaliação envolve perguntas de triagem e, caso haja resposta positiva, mais perguntas detalhadas são feitas. Serve como medida de triagem (Chase, 2011).

Outrossim, foi desenvolvido um teste que avalia a apatia nos próprios pacientes e que não apresentaria o viés dos instrumentos de avaliação respondidos pelos familiares ou cuidadores. O Teste Computadorizado de Apatia da Filadélfia (Massimo, 2015) foi desenvolvido para quantificar os componentes do GDB. Uma avaliação computadorizada mede o tempo de reação para os componentes de iniciação, planejamento e motivação do GDB (Massimo, 2015).

3.4. Aspectos Cognitivos

Do ponto de vista neurobiológico, a apatia decorre da interrupção do processo de comportamento direcionado a metas (GDB, *Goal Direction Behaviour*, sigla em inglês). Segundo Massimo (2015), o comportamento direcionado a metas (GDB) possui mais de um componente para seu processo e inclui, pelo menos, os componentes da (1) iniciação, (2) planejamento e (3) motivação. A apatia, se definida como a redução quantitativa da

auto-geração voluntária e intencional do GDB, faz parte dessa estrutura. O conceito central do GDB é a integração desses três componentes que influenciam a ação individual (Massimo, 2015).

A iniciação refere-se à capacidade de auto-gerar ou ativar ações. A falha ao executar esse processamento leva à apatia e produz uma resposta insatisfatória ao estímulo. Planejamento é a capacidade de elaborar planos de ação. Motivação é a habilidade de associar sinal de afeto, seja ele positivo ou negativo, com o valor na execução das ações. Cada processo do GDB tem sua participação independente; assim, o prejuízo em um desses constituintes conduziria à apatia (Massimo, 2015).

Levy & Dubois dividiram as síndromes apáticas em três componentes: "emocional", "cognitivo" e "comportamental" (figura 2) (Levy, 2006). Le Heron também propôs, em 2018, que o GDB é composto pelos elementos de ativação comportamental, cognitivo e afetivo/emocional, e considerou que a apatia pode estar relacionada a perturbações em circuitos do córtex frontal/núcleos da base, que serão descritos posteriormente (Le Heron, 2018).

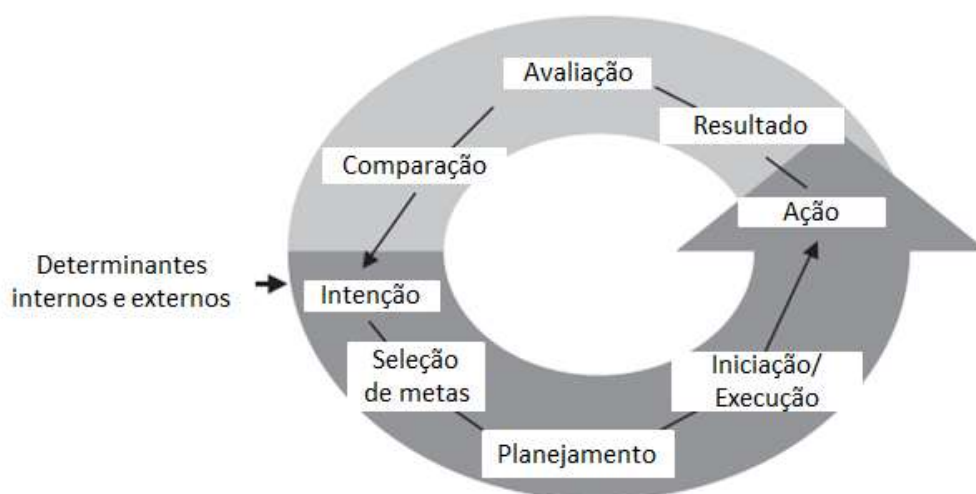


Figura 2: Modelo de organização do GDB “Goal Direction Behaviour” (comportamento dirigido a metas). Adaptado de (Levy, 2006).

Nesse modelo cognitivo proposto por Levy & Dubois, o prejuízo nos mecanismos do processamento afetivo-emocional leva à incapacidade de associar emoção/afeto com o comportamento, de decodificar com precisão o contexto afetivo que orienta o comportamento e de avaliar corretamente as consequências das ações em relação ao resultado positivo ou negativo. Do ponto de vista clínico, os sinais e sintomas realçados na avaliação clínica são embotamento emocional, perda de interesse para atividades de vida diária, situações ou estímulos que, anteriormente, eram considerados como motivadores (Levy, 2006).

Ainda de acordo com o modelo de Levy & Dubois, o prejuízo nos mecanismos do processamento cognitivo leva à incapacidade na elaboração de planos de ação. Os sinais e sintomas que sobressaem na avaliação clínica são a redução quantitativa de ações voluntárias associadas à inércia cognitiva, ou seja, embotamento no padrão no planejamento e organização de metas para o futuro, lentidão e aumento da latência de respostas após a estimulação. Há também deficiência em subconjuntos específicos das funções executivas associadas à inércia cognitiva (Levy, 2006).

Por fim, na dimensão comportamental do modelo de Levy & Dubois, o prejuízo nos mecanismos do processamento da auto-ativação leva a déficits nos pensamentos ou nos comportamentos auto-ativados. Clinicamente, os sinais e sintomas que se destacam são redução quantitativa das ações voluntárias, perda da ativação psíquica espontânea, falta de resposta emocional auto-gerada (vazio mental) e respostas emocionais de curta duração (Levy, 2006).

3.5. Aspectos Neurobiológicos e Fisiopatológicos

A fisiopatologia da apatia não é um fenômeno único, mas sim múltiplo. Neuroanatomicamente, a síndrome apática é uma das síndromes classicamente relacionadas à lesão ou disfunção do lobo frontal. É importante ressaltar, no entanto, que

o córtex frontal é uma região heterogênea, tanto do ponto de vista estrutural quanto funcional, compreendendo áreas motoras e não-motoras. As áreas não-motoras estão envolvidas no processo de determinação de diferentes aspectos do comportamento e são denominadas córtex pré-frontal dorsolateral, orbital e medial. De cada uma das áreas não motoras partem fibras paralelas, topograficamente segregadas, em direção ao estriado, constituindo os circuitos frontoestriatais, que são denominados a partir da região de origem. O circuito pré-frontal dorsolateral continua para o estriado dorsal, globo pálido e tálamo (O'Callaghan, 2014). O circuito orbital se estende para o estriado ventral, globo pálido e tálamo (O'Callaghan, 2014). O circuito medial origina-se na porção anterior do giro do cíngulo, na face medial do cérebro; projeta-se para o estriado ventral, que inclui o núcleo accumbens, e em seguida para o pálido ventral, terminando no núcleo anterior ventral do tálamo (Figura 3).

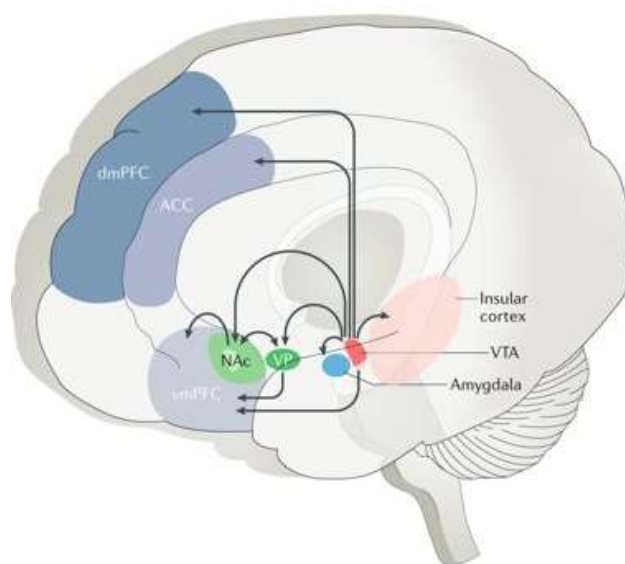


Figura 3: Circuitos neuroanatômicos da apatia. Adaptado de (Husain, 2018). Amígdala (amígdala), Insular cortex (córtex da ínsula), VTA (área ventral tegmental), dmPFC (córtex pré frontal dorsomedial), ACC (córtex anterior do cíngulo), NAc (núcleo accumbens), VP (globo pálido ventral).

A variedade de sintomas apáticos na demência sugere envolvimento diferencial de estruturas neuroanatômicas envolvidas nos três diferentes domínios de apatia (Harrison, 2016). O déficit de comportamento auto-gerado pode ser devido a lesões no córtex pré-frontal e nos núcleos da base, que afetam tanto os territórios associativos quanto os límbicos ou, em demência mais severa, afetam o corpo caloso e a cápsula interna (Harrison, 2016). A perda do comportamento cognitivo dirigido a metas envolve o córtex pré-frontal dorsolateral e os núcleos da base (por exemplo, núcleo caudado) (Harrison, 2016). A apatia também pode decorrer de disfunção límbica no córtex órbito-mesial frontal e nos núcleos da base (por exemplo, estriado ventral) (Harrison, 2016).

Em consonância, Levy & Dubois (2006) preconizam que cada componente do GDB na apatia possui um mecanismo próprio e, conseqüentemente, a localização da lesão ou da disfunção determina qual elemento está envolvido. No processamento afetivo/emocional, as localizações envolvidas são o córtex pré-frontal orbital e medial e território límbicos dos núcleos da base, como o núcleo estriado ventral e o globo pálido ventral. No processamento cognitivo, são córtex pré-frontal dorsolateral e território cognitivo dos núcleos da base como núcleo caudado, porção interna do globo pálido (lateral, medial e dorsal) e núcleo talâmico anterior. Mais especificamente, é importante a relação entre apatia e disfunção executiva. As funções executivas representam um conjunto de habilidades e princípios de organização necessários para a realização de atividades com objetivo definido. Tais habilidades incluem iniciação, planejamento e auto-regulação e dependem, para seu perfeito funcionamento, da integridade de estruturas pré-frontais dorsolaterais e de suas conexões estriatais, regiões cerebrais também relacionadas ao desenvolvimento de apatia (Teixeira-Jr, 2005).

Já no processamento de autoativação, as localizações acometidas são córtex pré-frontal medial (giro frontal superior medial/córtex do giro do cíngulo dorsal e ventral), grandes

lesões frontais e lesões de substância branca frontal, além dos territórios cognitivos e límbicos dos núcleos da base, como grandes regiões uni ou bilaterais do núcleo caudado, porção interna do globo pálido e tálamo dorsomedial (Levy, 2006).

Apesar da validade desse modelo neuroanatômico da apatia, cumpre observar que a apatia pode ocorrer na ausência de lesão estrutural flagrante. Assim, por exemplo, há apatia na DP, mesmo sem lesões diretas no estriado, globo pálido ou tálamo para levar a uma interrupção de um circuito funcional e conseqüente falha de ativação nos alvos pré-frontais. Assim, sugere-se que a apatia na DP seja decorrente da depleção de dopamina, neurotransmissor associado ao sistema de aprendizagem dependente da recompensa. Como o circuito de processamento de recompensa envolve o córtex pré-frontal orbital/circuito estriado ventral, a influência da dopamina no processamento de recompensa pode atuar por meio de uma modulação deste circuito e da via mesocorticolímbica (Levy, 2006). Assim, a depleção dopaminérgica pode levar à apatia.

3.6 Bases Neurais da Apatia na variante comportamental da Demência Frontotemporal

A DFTvc exibe atrofia cortical, enfatizando-se redução no córtex pré-frontal e em regiões temporais anteriores, em associação com atrofia de estruturas subcorticais, como do corpo estriado (Zamboni, 2008) (Eslinger, 2012). A apatia na DFTvc parece estar associada à atrofia da substância cinzenta na região frontomedial bilateralmente (incluindo as regiões anterior e dorsal do córtex do cíngulo e o córtex frontal orbitomedial); núcleos da base (*pallidum*, caudados, putâmens), regiões frontal inferior bilateral, temporal anterior bilateral e córtex pré-frontal dorsolateral direito também podem estar envolvidos (Zamboni, 2008), (Massimo, 2009), (Ducharme, 2018), (Le Heron, 2018), (Passamonti, 2018). Além disso, a apatia na DFTvc também está relacionada à ruptura da integridade da substância branca, (Powers, 2014), (Lansdall, 2018). No entanto, Links e

colaboradores demonstraram que não houve diferenças significativas nos volumes de substância cinzenta do corpo estriado e do tálamo entre os grupos DFT apático e não apático (Links, 2009). As Tabelas 3 e 4 compilam informações dos principais estudos de neuroimagem que investigaram as bases neurais da apatia na DFTvc.

Algumas questões permanecem em aberto. Alguns estudos foram realizados antes do último consenso diagnóstico de 2011 (Zamboni, 2008) (Massimo, 2009) (Day, 2013), o que pode prejudicar uma caracterização mais moderna dos casos selecionados. Outros estudos incluíram diferentes subtipos do espectro de DFT, como DFTvc e APPnf e / ou outras doenças neurodegenerativas nas mesmas análises, como a PSP, DA e DCB (Rosen, 2005) (Zamboni, 2008) (Massimo, 2009). A inclusão de diferentes variantes da DFT e de diferentes doenças neurodegenerativas nas mesmas análises pode representar um possível fator de confusão na interpretação dos dados comportamentais e de imagem, uma vez que cada transtorno apresenta sintomas comportamentais diferentes, com padrões distintos de atrofias.

Outra questão é que a maioria dos estudos anteriores não utilizou uma escala específica para avaliação de apatia, mas empregou ferramentas de rastreamento não específicas para sintomas comportamentais, como o Inventário Neuropsiquiátrico, a Escala de Comportamento de Sistemas Frontais e o Inventário Comportamental de Cambridge (Rosen, 2005) (Links, 2009) (Massimo, 2009) (Zamboni, 2008).

Por fim, outro ponto crítico é que nenhum dos estudos anteriores incluiu o grau de disfunção executiva como variável de correção nas análises de correlação, de modo que os correlatos de apatia reportados podem parcialmente corresponder a regiões implicadas na disfunção executiva que usualmente acompanha a DFTvc.

Tabela 3: Principais estudos de neuroimagem estrutural relacionados à apatia na DFT.

Autor, Ano	População	CrITÉrios DiagnÓsticos	Métodos	Medida de Apatia	Principais Resultados
(Rosen, 2005)	N = 148 (DS 23, APPvnf 13, DFT 39, DCB 12, PSP 9, DA 52)	Neary, 1998	Ressonância estrutural, 1.5T Método VBM, software SPM, Co-variáveis: sexo, idade, Mini mental	NPI: apatia, desinibição, transtorno alimentar e comportamento motor aberrante	Pontuação da apatia correlacionada com giro subgenual do cíngulo direito. Associando-se apatia, desinibição, transtornos alimentares e comportamento motor aberrante: porção ventral do córtex do cíngulo anterior direito e giro frontal superior ventromedial direito, córtex pré-frontal ventromedial direito, giro frontal médio lateral direito, a cabeça do núcleo caudado direito, córtex orbitofrontal direito e ínsula anterior direita.
(Zamboni, 2008)	N = 14 controles N = 62 (DFT, 48 DFTvc e 14 APP)	Neary, 1998	Ressonância estrutural, 1.5T Método VBM, software SPM Co-variável: sexo, idade e volume intracraniano total	Escala de comportamento dos sistemas frontais (FrSBe)	Apatia na DFT: atrofia no córtex pré-frontal dorsolateral direito, cíngulo anterior e o putâmen. Desinibição na DFT: hipocampo, amígdala e núcleo estriado ventral.
(Massimo, 2009)	N = 27 controles N = 40 (26 DFTvc e 14 APP)	Neary, 1998	Ressonância estrutural 1.5T Método VBM	NPI	Apatia mostra correlação com atrofia frontal medial bilateral, incluindo córtex do cíngulo anterior, córtex orbitofrontal, córtex pré-frontal dorsolateral direito.
(Links, 2009)	N = 21 controles N = 21 DFT	Não descreve critérios diagnósticos	Ressonância estrutural, 1.5T Método SABRE, software ANALYZE	NPI	DFT: 15 apáticos e 5 não apáticos. Não há diferenças na atrofia subcortical (núcleos da base) para DFT com ou sem apatia.
(Eslinger, 2012)	N = 16 controles N = 26 (12 DFTvc, 7 DA, 7 PNFA)	Neary, 1998	Ressonância estrutural 3T Método VBM, software SPM	Escala de Avaliação de Apatia (EAA)	Apatia: correlação com atrofia na região temporoparietal direita, região insular anterior esquerda, giro temporal póstero-inferior direito, núcleo caudado direito.

(Powers, 2014)	N = 34 controles N=11 DFTvc	Rascovsky, 2011	Ressonância 3T, DTI (tensor de difusão de imagem) e FA (anisotropia fracionada)	NPI	Apatia associada a severa redução da anisotropia fracionada na porção temporal do fascículo uncinado esquerdo.
(Massimo, 2015)	N = 17 controles N=18 DFTvc	Rascovsky, 2011	Substância Cinzenta: Ressonância estrutural 3T, Método VBM, software SPM Substância Branca: DTI (tensor de difusão de imagem) e FA (anisotropia fracionada), software ANTS e software SPM	Teste Computadorizado de Apatia da Filadélfia	Déficits de iniciação associados à diminuição da densidade da substância cinzenta no córtex do cíngulo anterior e FA reduzida no cíngulo, fascículo longitudinal inferior, fascículo uncinado, corpo caloso. Déficits de planejamento associados à diminuição da densidade da substância cinzenta no córtex pré-frontal dorsolateral e diminuição da FA no fascículo longitudinal superior. Déficits de motivação associados à diminuição da substância cinzenta no córtex orbitofrontal e córtex do cíngulo anterior e diminuição da FA no fascículo uncinado.
(Lansdall, 2017)	N = 27 controles N = 70 (22 PSP, 13 DCB, 14 DFTvc, 12 APPvs, outras APP 5)	Rascovsky, 2011	Ressonância estrutural 3T, Método VBM, software SPM	EAA, Escala de Impulsividade de Barratt	Os componentes da apatia e da impulsividade foram correlacionados com alterações distintas das substâncias cinzenta e branca, como regiões corticoespinhais e sistemas frontoestriatal e subcortical. Auto avaliação: deficiências nos tratos corticoespinhais, do centro semioval, através da coroa radiada, para a parte superior tronco cerebral. Avaliação do cuidador: 1) Habilidades e cuidados pessoais: sistemas frontoestriatal e tronco cerebral. Alterações na substância branca do tronco cerebral (medula, ponte e mesencéfalo inferior poupando em grande parte o tálamo e substância branca profunda ao giro frontal médio) e alterações substância cinzenta que se estendem do caudado, putâmen e tálamo para múltiplas regiões corticais, incluindo córtex pré-motor medial e lateral e pré-motor sensoriomotor, além de focos esparsos no córtex pré-frontal, parietal e occipital. 2) Mudança de comportamento: substâncias cinzenta e branca no polo temporal, polo frontal, córtex fronto-medial, córtex orbitofrontal e seus tratos de conexão.
(Lansdall, 2018)	N = 28 controles	Rascovsky, 2011	Ressonância estrutural, Método	1) Auto Avaliação: EAA, Escala de Impulsividade de	Apatia e impulsividade estão positivamente correlacionadas e estão presentes em todas as síndromes associadas ao DLFT.

	N = 69 DLFT (22 PSP, 14 DFTvc, 14 DCB, 11 APPvnf, 4 APPvs, 4 outras APP)		VBM, software SPM, DTI (tensor de difusão de imagem) e FA (anisotropia fracionada), MD (difusão média)	Barratt, Escala de Snaith- Hamilton Pleasure, Inventário-II de Depressão de Beck, Inventário de Motivação e Energia 2) Avaliação do cuidador: habilidades e cuidados pessoais e mudança de comportamento: EAA, NPI, Inventário de Comportamento de Cambridge	Mudança de comportamento pelo cuidador está associada a apatia e impulsividade ao metabolismo das regiões frontotemporais. Mudança de habilidades e cuidados pessoais pelo cuidador está associada a alterações generalizadas da substância branca no corpo caloso, coroa radiada, fascículo longitudinal superior e radiação talâmica.
(Sheelaku mari, 2019)	N = 20 controles N = 25 DFTvc	Rascovsky, 2011	Ressonância estrutural Software SPM8 Covariáveis: idade, sexo, volume intracraniano	Frontal System Behavioral Scale	Pacientes DFTvc apresentaram perda predominante de substância cinzenta e redução da anisotropia fracionada nos lobos frontal e temporal comparados aos controles. Apatia: redução volumétrica substância cinzenta frontal e estruturas temporais e límbicas. Desinibição: degeneração em áreas do sistema límbico temporal. Apatia: alterações na FA do fascículo fronto-occipital inferior. Desinibição: alterações na FA do fascículo longitudinal superior. Apatia e Desinibição: alterações nas áreas cerebrais frontal, temporal e límbica na DFTvc.

Tabela 4: Principais estudos de neuroimagem funcional relacionados à apatia na DFT.

Autor, Ano	População	Crítérios Diagnósticos	Métodos	Medida de Apatia	Principais Resultados
(Franceschi, 2005)	N = 18 DFT N = 24 controles	Neary, 1998	FDG-PET Co-variáveis: idade, escolaridade e duração da doença	NPI	Apatia associada a hipometabolismo no córtex pré-frontal dorsolateral bilateral, pólo frontal e córtex orbitofrontal e ínsula. Apatia e desinibição associadas ao hipometabolismo da ínsula e do tálamo bilaterais.
(Peters, 2006)	N = 23 controles N = 41 DFTvc	Neary, 1998	FDG-PET Co-variável: idade	NPI	Nenhuma associação de apatia com NPI como variável contínua. Indivíduos com apatia predominante (n = 13) apresentavam hipometabolismo córtex orbitofrontal medial posterior (giro reto) em comparação com controles.
(Le Ber, 2006)	N = 28 controles N = 68 DFTvc	Neary, 1998	SPECT Software: SPM2 Co-variáveis: idade, tempo de duração da doença	Inventário de comportamento com 70 itens	Apatia associada a hipoperfusão principalmente no giro frontal superior ventromedial, córtex anterior do cíngulo, córtex medial do cíngulo, área pré motora suplementar e córtex pré-frontal dorso lateral.
(McMurtray, 2006)	N = 74 DFTvc	Neary, 1998	SPECT	Inventário DFT codificado na Escala Likert de 5 pontos	Apatia associada a hipoperfusão frontal.
(Schroeter, 2011)	N = 54 (DA 19, DLFT, sendo 3 DFT, CCL, comprometimento cognitivo subjetivo e outros)	Neary, 1998	FDG-PET software SPM Co-variáveis: idade e gravidade da demência	NPI	Apatia associada ao hipometabolismo da área do tegmento ventral e giros temporal inferior e médio à esquerda. Apatia, desinibição e transtornos alimentares associados com córtex pré-frontal medial, córtex do cíngulo anterior, córtex do cíngulo médio e giro frontal superior anterior esquerdo.

(Farb, 2012)	N = 16 controles N = 16 DFT (8 DFTvc e 8 DS)	Neary, 1998	fMRI 3T de conectividade intrínseca, software SPM	Inventário de Comportamento Frontal	Apatia associada à hiperconectividade do córtex pré-frontal. Apatia associada ao aumento da conectividade do giro angular na apenas DFTvc
(Day, 2013)	N = 16 controles N = 15 DFT (5 DFTvc e 10 DS)	Neary, 1998	fMRI	Inventário de Comportamento Frontal	Não houve correlação entre gravidade da apatia e estado de atividade de repouso. Integridade da ínsula esquerda poderia predizer piora a curto prazo da apatia.
(Fernandez-Matarrubia, 2017)	N = 30 controles N = 42 DFTvc, 42 DA	DFTvc: Rascovsky, 2011 DA: Hyman, 2012	FDG-PET	Escala Graduada da Apatia de Lille	Apatia na DFTvc: córtex préfrontal lateral esquerdo, córtex fronto-medial, córtex cíngulo anterior, córtex orbitofrontal lateral e insular anterior. Apatia na DA: cíngulo anterior.

O presente estudo, assim, visa a investigar as bases neurais da apatia na DFTvc diagnosticada segundo critérios vigentes (Rascovsky, 2011) e empregando-se como covariável na análise uma medida de disfunção executiva e a duração dos sintomas, de modo a tentar melhor delimitar a base neural da apatia da DFTvc.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

O objetivo principal desta pesquisa é investigar as bases neurais da apatia na variante comportamental da demência frontotemporal por meio do estudo por neuroimagem estrutural, com método de volumetria baseada em voxels (VBM).

4.2 Objetivos específicos

1. Comparar pacientes com DFTvc com indivíduos controles saudáveis, em medidas volumétricas cerebrais, em ressonância magnética estrutural.
2. Correlacionar pontuação na escala de apatia com medidas volumétricas cerebrais de substância cinzenta, adotando-se correção pela disfunção executiva e a duração dos sintomas.

5. HIPÓTESE

A gravidade da apatia medida por uma escala específica (Escala de Apatia de Starkstein) estará relacionada à atrofia cerebral, notadamente nas regiões corticais, como giro do cíngulo.

6 MÉTODOS

O atual trabalho realizou um estudo transversal, de caráter translacional. Trata-se de estudo não-intervencionista (observacional).

6.1 População do Estudo

Utilizou-se uma amostra de conveniência, formada por pacientes com DFTvc atendidos no Ambulatório de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Também foram incluídos pacientes acompanhados por médicos assistentes do Hospital das Clínicas da UFMG. Esses pacientes fazem parte do projeto denominado “Cognição sócio-emocional: estudo clínico, de neuroimagem e de biomarcadores”, que visa a estudar a cognição sócio-emocional em pacientes com demência frontotemporal (DFT) e doenças relacionadas à degeneração lobar frontotemporal. A maioria da amostra já apresentava diagnóstico de DFTvc provável, ou seja, já apresentavam estudo de neuroimagem. Entretanto, todos os pacientes foram submetidos a um novo estudo de neuroimagem de acordo com protocolo específico da pesquisa.

Um grupo controle formado por pessoas voluntárias saudáveis foi recrutado na comunidade de Belo Horizonte por meio de convite e explanação sobre a proposta da pesquisa.

Todos os participantes foram informados sobre os objetivos da pesquisa e do caráter voluntário de sua participação. Todos participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido antes de se engajarem no estudo (Anexo E).

A seleção dos participantes procedeu-se de acordo com os critérios de inclusão e de exclusão apresentados a seguir.

6.1.1 Critério de inclusão para o grupo de pacientes:

- Homens e mulheres com diagnóstico provável de DFTvc, estabelecido segundo critérios consensuais (Rascovsky, 2011).
- Idade mínima de 40 anos.
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

6.1.2 Critérios de inclusão para o grupo controle saudável:

- Homens e mulheres sem queixas neurológicas, incluindo queixas cognitivas.
- Idade mínima de 40 anos.
- Assinatura do TCLE.
- Escore no Mini Exame do Estado Mental (MEEM) indicando normalidade para o nível de escolaridade do indivíduo (Brucki S, 2003).
- Pontuação na escala de apatia (EAS) inferior a catorze pontos, indicando a ausência de síndrome apática clinicamente significativa.

6.1.3 Critério de não-inclusão para os dois grupos:

- Antecedentes neurológicos e neurocirúrgicos: epilepsia, esclerose múltipla, trauma craniano grave, aneurisma cerebral, tumor cerebral (primário ou secundário).
- Transtorno psiquiátrico grave (transtorno afetivo bipolar, esquizofrenia, outros).

6.2 Instrumentos de Avaliação

Os participantes da pesquisa foram submetidos a uma avaliação clínica semiestruturada e a uma avaliação neuropsicológica com duração variável das sessões, entre 90 e 120 minutos. Tanto os participantes quanto seus cuidadores e /ou acompanhantes foram convidados a participarem da entrevista e do preenchimento do inventário com perguntas sobre o paciente.

A avaliação clínica semiestruturada foi realizada por médico neurologista especialista em doenças neurodegenerativas, do grupo de Neurologia Cognitiva da UFMG.

A bateria neuropsicológica foi realizada por neuropsicólogo experiente e priorizou, sobretudo, a avaliação cognitiva dos pacientes e as escalas para avaliação comportamental, devido ao caráter exploratório da pesquisa.

Além disso, todos os participantes da pesquisa foram submetidos à avaliação de neuroimagem por meio da realização de ressonância nuclear magnética do encéfalo em protocolo apropriado para análises volumétricas, inclusive os pacientes que já apresentavam estudo de neuroimagem que corroboravam para o diagnóstico de DFvc provável.

6.2.1 Avaliação Neuropsicológica

Os testes instrumentais de avaliações neuropsicológicas foram: MEEM, FAB, FAS e EAS. Os participantes também foram submetidos a outros testes, como de memória de trabalho (span de dígitos), de memória episódica visual (teste de figuras da bateria cognitiva breve (Nitrini, 1994), fluência de animais, além de uma bateria de cognição social (Bertoux, 2012), incluindo um teste de reconhecimento de emoções e um teste de teoria da mente (*faux-pas*). Os resultados desses últimos testes referem-se a funções cognitivas que fogem ao escopo do presente trabalho, não sendo apresentados aqui. A seguir, descrevemos os principais instrumentos cognitivos empregados neste estudo.

6.2.1.1 Mini Exame do Estado Mental (MEEM)

O MEEM é um instrumento desenvolvido por Folstein e McHugh, em 1975, que permite rastrear o comprometimento cognitivo, diferenciar pacientes com ou sem déficits, detectar perdas cognitivas em consequência da evolução de diversas doenças ou até mesmo monitorar resposta a algum tipo de tratamento (Folstein MF, 1975). O MEEM foi desenvolvido inicialmente com o objetivo de diferenciar pacientes psiquiátricos com quadros orgânicos das causas funcionais. Com o passar do tempo, a escala passou a ser utilizada como um instrumento para orientar a avaliação de pacientes com demência, sendo seu uso recomendado para a realização do diagnóstico de demência (Almeida, 1998) (Chaves, 2011).

O MEEM é composto por diversas questões agrupadas em sete categorias, com o objetivo de avaliar funções cognitivas específicas: orientação para tempo (5 pontos), orientação para local (5 pontos), registro de 3 palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), lembrança das 3 palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos), e capacidade construtiva visual (1 ponto). O score do MEEM pode variar de um mínimo de 0 até um total máximo de 30 pontos (Anexo B). A escala tem boa consistência interna e confiabilidade teste-reteste. Também se demonstrou que o instrumento de avaliação tem boa a excelente sensibilidade (75,6%) e especificidade (96,6%) para o diagnóstico de demência (Almeida, 1998).

Neste estudo foram adotados os pontos de corte de acordo com o nível de escolaridade, sugeridos por Brucki et colaboradores (Brucki S, 2003).

6.2.1.2 Bateria de Avaliação Frontal (FAB)

A FAB é um instrumento proposto para avaliação breve das funções executivas, que são processos mentais envolvidos na realização do comportamento direcionado por objetivos,

seja através de um ato mental ou motor. As funções executivas reúnem amplo grupo de habilidades cognitivas, envolvidas com planificação, flexibilidade cognitiva, tomada de decisão, controle inibitório, conceitualização, dentre outras. Funções executivas são frequentemente prejudicadas após lesões no lobo frontal ou nos núcleos da base (Beato, 2012).

A FAB consiste em 6 etapas (Anexo C) (Beato, 2012):

1. Similaridade (conceituação): raciocínio abstrato, avaliando a capacidade de conceituar e encontrar elos entre objetos da mesma categoria semântica.
2. Fluência Lexical (flexibilidade mental): capacidade de o indivíduo mudar de um tema para outro. É necessário inibir um comportamento e começar outro.
3. Série motora (programação): ao participante é exigido que realize a sequência motora de Luria; para tal, o indivíduo precisa organizar mentalmente o gesto e executar ações sucessivas.;
4. Instruções conflitantes (sensibilidade à interferência): o indivíduo tem que inibir um estímulo e executar um comando apropriado. Lesões no lobo frontal prejudicam a obediência ao comando verbal, fazendo com que o paciente tenda a imitar gestos do examinador;
5. Vai / não vai (controle inibitório): nesta etapa o paciente deve executar um comando diferente do anterior, de tal maneira a inibir uma instrução previamente válida;
6. Comportamento de preensão (autonomia ambiental): o reflexo de agarrar é obtido mantendo contato na palma da mão do indivíduo; nesta tarefa o paciente deve inibir tal reflexo (“*grasping*”).

A pontuação máxima para cada etapa é de 3 pontos e a pontuação total do teste é calculada ao se adicionar as pontuações das seis etapas (pontuação máxima = 18) (Beato, 2012). Quanto maior o escore, melhor o desempenho do indivíduo.

6.2.1.3 Teste de Fluência Verbal

O Teste de Fluência Verbal (FAS) é um teste de avaliação neuropsicológica que analisa a fluência fonêmica, solicitando-se ao participante pronunciar o maior número de palavras possível iniciando com as letras “F”, “A” e “S” no intervalo de tempo de 1 minuto cronometrado para cada letra (Zimmermann, 2014). É um teste sensível para avaliar funções do lobo frontal (Machado, 2009), pois reflete habilidades de fluência, iniciativa, flexibilidade, memória de trabalho e estabelecimento de estratégia.

6.2.1.4 Escala de Apatia de Starkstein

É um instrumento de avaliação de apatia com 14 perguntas para o cuidador do paciente, com a pontuação variando de 0 a 3 para cada pergunta. A escala pode ser aplicada em diferentes contextos clínicos. Os aspectos cognitivo-comportamentais são melhores avaliados nos itens 1, 2, 4, 5, 6, 7 e 8. Já os itens 3, 9, 10, 11, 12, 13 e 14 têm uma visão geral da apatia (Pedersen, 2012). A pontuação total varia de zero a 42 pontos. Quanto maior a pontuação, maior o grau de apatia. O ponto de corte é de 14 pontos, ou seja, acima deste valor o indivíduo é considerado apático (Starkstein, 1992) (Anexo D).

Sendo uma escala de hetero-avaliação, no presente estudo nós a adaptamos como questionário de auto-preenchimento para indivíduos do grupo controle.

6.2.3 Análises Estatísticas

O banco de dados e as análises estatísticas foram realizados por meio do programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versão 20.0.

As análises estatísticas foram feitas em três etapas:

1) Análises descritivas, com o objetivo de caracterizar as variáveis sociodemográficas (idade, sexo, escolaridade), cognitivas e comportamentais da amostra, descrevendo-as em termos de média, mediana, desvio-padrão, valores mínimo e máximo.

2) Análises comparativas, com o intuito de se comparar as variáveis dos dois grupos do estudo. Após constatação da distribuição não-normal da amostra (por análise qualitativa de histogramas e pelo teste de Shapiro-Wilk), o teste não-paramétrico de Mann-Whitney para amostras independentes (Hollander, 1999) foi utilizado para comparação dos dados contínuos entre os grupos controle e clínico (DFTvc). O teste exato de Fisher (Agresti, 2002) foi usado para comparar variáveis categóricas entre os grupos.

3) Análises de correlação, para verificar correlações entre as variáveis quantitativas. Foi utilizado o teste de Spearman (Hollander, 1999), que é não-paramétrico. A correlação de Spearman é uma medida limitada entre -1 e 1, de tal forma que, quanto mais próximo o coeficiente estiver de -1, maior a correlação negativa e, quanto mais próximo o coeficiente estiver de 1, maior a correlação positiva.

Para todas as análises, consideramos como significativos os resultados com $p < 0,05$.

6.2.2 Análises de Neuroimagem

Os participantes da pesquisa foram submetidos à avaliação de neuroimagem e realizaram ressonância nuclear magnética estrutural do encéfalo no Instituto Hermes Pardini, em Belo Horizonte – MG, com data e horário previamente agendados, em aparelho da marca Phillips, modelo Intera – Achieva 3T, número de série MR17176, ano de fabricação 2006. As sequências das imagens obtidas seguiram protocolo específico, sendo adquiridas sequências ponderadas em 3DT1 e DTI, sem a utilização de meio de contraste paramagnético (gadolínio) endovenoso e/ou intratecal e sem a utilização de sedação (Anexo G). Após a aquisição das sequências do protocolo, as imagens eram avaliadas pelo técnico/tecnólogo em radiologia que comandou o exame e por um membro da equipe do projeto *“Cognição sócio-emocional: estudo clínico, de neuroimagem e de biomarcadores”* para averiguar se as imagens estavam dentro dos padrões técnicos preconizados.

As imagens foram analisadas em duas etapas, sendo a primeira de pré-processamento e a segunda de análises volumétricas, seguindo protocolos já estabelecidos na literatura (Good, 2001b). A Figura 4 apresenta as diferentes etapas do processamento das análises de neuroimagem.

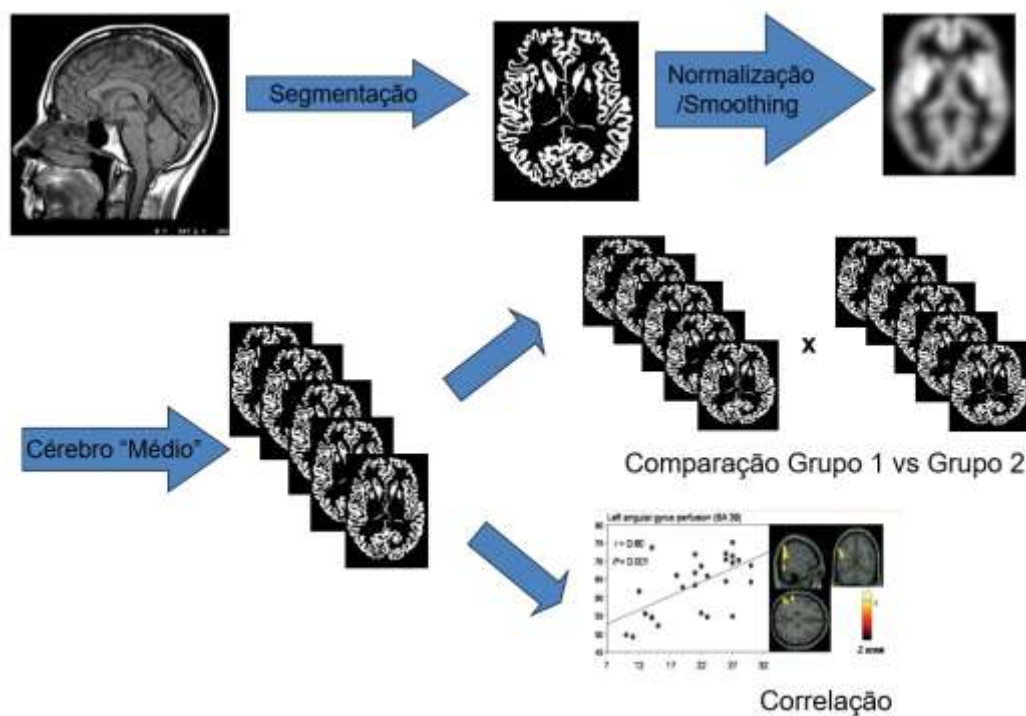


Figura 4: Análise volumétrica da neuroimagem.

1) Pré-processamento

As imagens geradas na aquisição da ressonância magnética são em formato *dicom*. Foi feita a conversão das imagens 3DT1 para o formato *nifti* com o uso do programa “*dicom2nii*”. Dentro desse programa, foi utilizada a extensão “*compress.fsl.nii.gz*” para a realização da conversão.

Após a conversão das imagens para o formato *nifti*, foi criada uma pasta dentro do programa FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslvbm/index.html>) onde foram efetuadas todas as demais etapas do processo de análise de neuroimagem de acordo com a técnica *Voxel Based Morphometry* (VBM) (Smith, 2004).

O primeiro passo realizado com o programa FSL foi a extração do cérebro das imagens fonte. Nesse momento, são retiradas todas as estruturas que não fazem parte do encéfalo como, por exemplo, a calota craniana. O parâmetro utilizado para a extração foi de 0,3. Este processo foi realizado dentro do subdiretório “*struc*” para cada participante que foi

devidamente identificado de forma anônima com um número, seguido das iniciais “CTR” para participantes do grupo controle ou “FTD” para os participantes com DFTvc, seguidas pelas iniciais dos nomes de cada participante. O tempo estimado de extração para cada participante nessa etapa foi de 8-9 minutos. Um subdiretório “*slicedir*” foi criado dentro do subdiretório “*struc*” contendo um endereço de *web* “*index.html*”, onde se tem a visão geral da extração. Ao final, os resultados foram cuidadosamente verificados, de modo a assegurar que a extração se deu de modo efetivo para todas as imagens. Caso alguma extração não tivesse sido feita de modo apropriado, a etapa era refeita para o indivíduo em questão.

O segundo passo foi a criação de *template* (modelo) específico para a amostra desta pesquisa, composta por cinco primeiros participantes do grupo controle (11_CTR_DJPS, 16_CTR_NHS, 21_CTR_TLSG, 24_CTR_MCGM e 26_CTR_CJM) e os cinco primeiros participantes do grupo DFTvc (19_DFT_RMFN, 25_DFT_MLAA, 32_DFT_JCM, 33_DFT_AJQG e 40_DFT_AC). Foram utilizadas as imagens segmentadas “GM” oriundas da extração com a extensão “*nii.gz*”. Os participantes selecionados foram nomeados no bloco de nota em arquivo “*.txt*” e salvos no subdiretório “*struc*” do programa FSL. Dado o comando para a criação *template*, foi criado então o “*template_GM_4D*” dentro do subdiretório “*struc*”. Nele, há um pequeno vídeo para ser checado na função de visualização do FLS (*fslview*). O número de volumes gerado é igual ao número de participantes inseridos nesse processo, no caso 10. Essa visualização é realizada para verificação da correta construção do *template*. O tempo estimado para cada participante nessa etapa foi de 8-9 minutos.

O terceiro passo foi a normalização das imagens. Nesta etapa, todas as imagens dos participantes incluídos no estudo são alinhadas nas mesmas referências espaciais do *template* do estudo. Esse é um processo de modulação para correção das imagens GM de

toda a amostra, que foi realizada dentro do subdiretório “*stats*” do programa FSL, concatenando as imagens para 4D e criando um subdiretório dentro da pasta “*stats*” denominado “*GM_merg*”. O tempo estimado para cada participante nessa etapa foi de 6-7 minutos.

Em seguida, foram feitas as matrizes de análises. A primeira matriz criada foi a de contraste de grupos com os participantes do grupo controle e do grupo DFTvc, tendo como covariável a idade. Foi feito o contraste (grupo controle – DFTvc) e o contraste inverso (DFTvc – grupo controle). Foi possível verificar que a matriz estava correta com a ferramenta “*viewdesign*” do programa FSL e que o gráfico foi plotado corretamente. A segunda matriz criada foi a de correlação, inserindo-se somente as imagens DFTvc. A variável de correlação (variável-resposta) foi a pontuação na Escala de Apatia de Starkstein. A idade em anos, o Mini Exame do Estado Mental, a duração da doença em anos e a pontuação na Bateria de Avaliação Frontal foram inseridas como co-variáveis de não-interferência. Foram programadas as correlações positiva e negativa.

2) Análises volumétricas

O quarto passo é a randomização das imagens, ou das análises propriamente ditas. A suavização das imagens (“*smoothing*”) foi realizada com 3 mm.

Na randomização, foram realizadas duas avaliações com o *General Linear Model* (GLM). A primeira visou a definir os padrões de atrofia do grupo DFTvc em relação aos controles. Para tanto, utilizou-se a matriz de contraste de grupos, explorando as diferenças nas intensidades da substância cinzenta entre grupo controle e os pacientes DFTvc, com teste não paramétrico baseado em 5.000 permutações.

A segunda análise objetivou estabelecer os correlatos neurais da pontuação no escore de apatia. Para tanto, utilizou-se a matriz de correlação explorando os escores da EAS e a intensidade de

substância cinzenta no grupo DFTvc, utilizando a idade, MEEM, a duração da doença e FAB como covariáveis em nossa análise para avaliarmos um substrato neural “mais puro” da apatia, sem a interferência da disfunção executiva.

O quinto passo foi a visualização dos resultados, que foi feita no “*fslview*”. Os mapas estatísticos TFCE FWE corrigidos com $p < 0,01$ para a análise do contraste de grupo e $p < 0,05$ para a análise de correlação foram utilizados. Em seguida, foi feita a extração de *clusters*, dentro da pasta “*stats*”, tendo como base os valores de “*p*” acima descritos. Apenas os *clusters* iguais ou maiores a 50 voxels foram considerados significativos.

7 RESULTADOS

7.1 Caracterização da Amostra

Foram incluídos vinte um pacientes com DFTvc do Ambulatório de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), que se enquadravam dentro dos critérios diagnósticos de DFTvc provável, segundo os critérios do consenso de 2011 (Rascovsky, 2011). Os participantes controles formaram um grupo de 22 pessoas.

7.1.1 Descrição Sociodemográfica

A Tabela 5 apresenta a comparação das variáveis sócio-demográficas de caracterização da amostra entre os grupos. Não houve diferença significativa (valores - $p > 0,05$) das variáveis sexo, idade e escolaridade entre os grupos controle e DFTvc.

Tabela 5: Comparação das variáveis de caracterização sócio-demográfica. Os valores são apresentados como média \pm desvio padrão (mínimo-máximo). DFTvc: Demência Frontotemporal variante comportamental.

Variáveis	Controles (n = 22)	DFTvc (n = 21)	Valor - p
Sexo (Feminino/Masculino)	15F/7M	9F/12M	0,064 ²
Idade	63,1 \pm 9,9 (48 - 91)	63,3 \pm 9,3 (51 - 83)	0,66 ¹
Escolaridade	12,7 \pm 2,7 (8 - 17)	12,5 \pm 2,7 (8 - 18)	0,79 ¹

¹ Teste Mann-Whitney, ² Teste Qui-Quadrado

7.1.2 Descrição Clínica

Os pacientes com DFTvc apresentaram sintomas neurológicos progressivos com início dos sintomas e duração da doença variáveis, de acordo com o acompanhamento ambulatorial.

- A duração da doença média foi 3,4 com desvio padrão de 1,9 e mediana de 3,4.

7.2 Dados Neuropsicológicos

A Tabela 6 apresenta os valores das variáveis cognitivas, bem como dados comparativos entre os dois grupos investigados. Pode-se destacar que:

- A diferença para os valores de MEEM entre os grupos foi significativa ($p < 0,001$), sendo a mediana do grupo DFTvc (24,40) significativamente inferior à do grupo controle (28,90).
- A diferença para o escore de FAS entre os grupos foi significativa ($p < 0,001$), sendo os valores para os quartis menores no grupo controle em relação ao grupo DFTvc.
- Houve diferença significativa ($p < 0,001$) para os valores de FAB entre os grupos, sendo a mediana do grupo controle (16,10) significativamente superior à mediana do grupo DFTvc (11,20).
- Houve diferença significativa ($p < 0,001$) dos escores para a escala de apatia entre os grupos, sendo que os quartis do grupo DFTvc foram maiores do que no grupo controle.

Assim, como esperado, os pacientes DFTvc têm pior eficiência cognitiva global e pior função executiva do que os indivíduos controles, diferindo também na pontuação da escala de apatia (Tabela 6).

Tabela 6: Comparação dos dados cognitivos e comportamentais entre os grupos. Os valores são apresentados como média \pm desvio padrão (mínimo-máximo). MEEM: Mini-Exame do Estado Mental, FAB: Bateria Rápida de Avaliação Frontal, FAS: Fluência verbal par as letras F.

	Controles (n = 22)	DFTvc (n = 21)	Valor - p
MEEM (/30)	28.9 \pm 1.0 (26-30)	24.4 \pm 3.9 (14-29)	< 0.0001 ¹
FAB (/18)	16 \pm 1.4 (13-18)	12.0 \pm 3.4 (5-18)	< 0.0001 ¹
FAS (F, A, S)	35.8 \pm 9.3 (18-54)	15.8 \pm 12.1 (0-41)	< 0.0001 ¹
EAS	7.3 \pm 3.4 (2-13)	26.3 \pm 7.8 (17-41)	< 0.0001 ¹

¹ Teste Qui-Quadrado

A Tabela 7 apresenta os resultados dos testes de correlação entre a escala de apatia e os testes neuropsicológicos (MEEM, FAB, FAS). A intensidade de apatia medida pela EAS não se correlacionou com a pontuação dos testes executivos e fluências lexicais.

Tabela 7: Correlações entre a escala de Apatia e os testes neuropsicológicos.

	MEEM	FAB	FAS
r	- 0.75	- 0.54	- 0.58
p	< 0.001	< 0.001	< 0.001

MEEM: Mini-Exame do Estado Mental, FAB: Bateria Rápida de Avaliação Frontal, FAS: Fluência verbal par aletras F, A e S; p: valor de p; r: rho de Spearman.

7.3 Resultados de Análises de Neuroimagem

Comparados aos controles, os pacientes com DFTvc apresentaram atrofia cerebral significativa (Figura 6), envolvendo várias regiões dos polos frontotemporais direito e esquerdo, ínsula bilateral (área de *Brodmann* [BA] 24), córtex do cíngulo bilateral e córtex orbitofrontal bilateral, (FWE, $p < 0,01$).

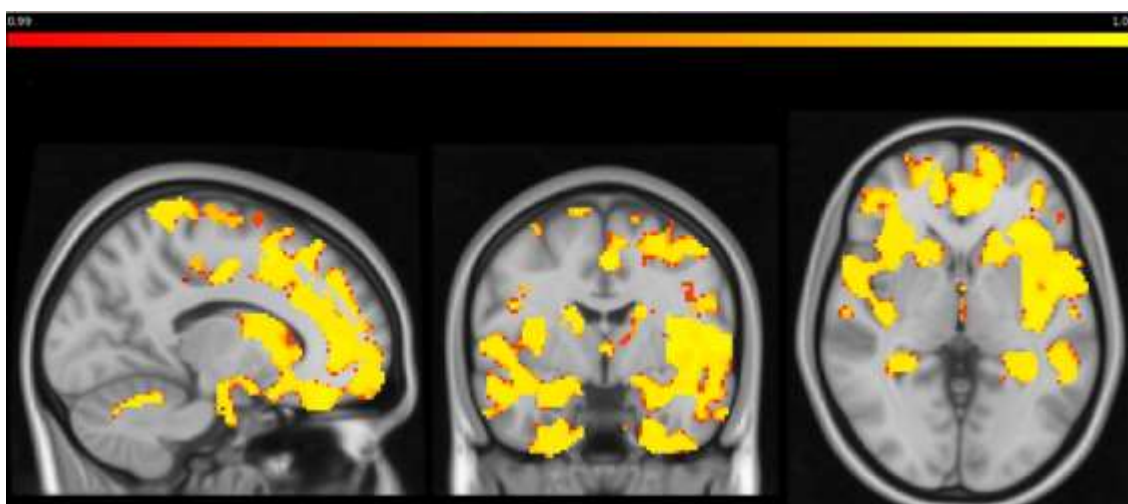


Figura 5: Contraste de Grupos (Controle x demência frontotemporal-variante comportamental). Family Wise Error corrigido, $p < 0,01$.

As análises de correlação produziram resultados significativos em um limiar corrigido pela FWE ($p < 0,05$). Os escores de apatia correlacionaram-se negativamente com os pólos frontais, giro frontal inferior esquerdo, cíngulo anterior, área subgenual e córtex orbitofrontal (Figura 7) (Tabela 8).

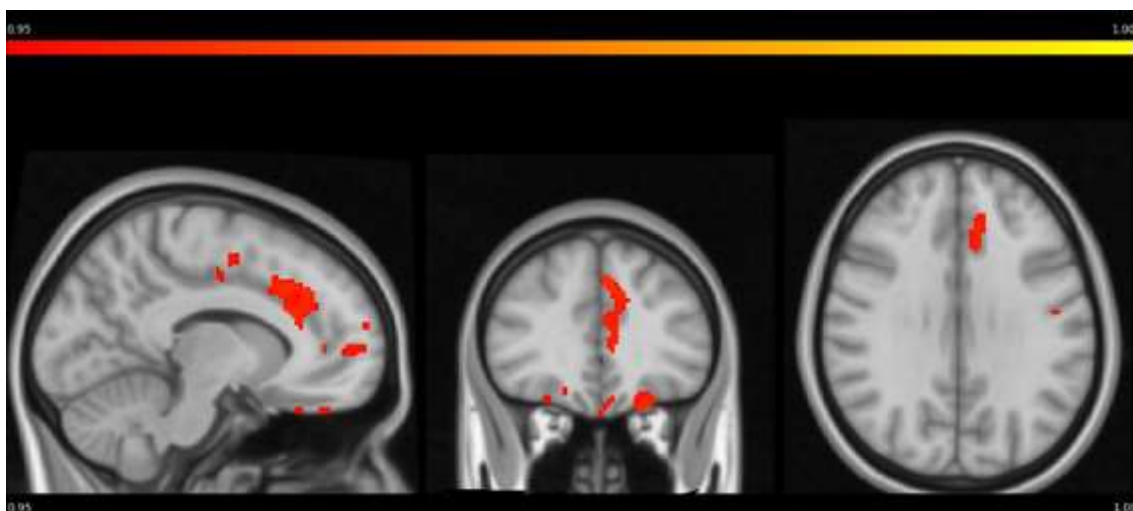


Figura 6: Correlação entre Escala de Apatia de Starkstein e volumes de substância cinzenta no grupo de demência frontotemporal-variante comportamental. Correlações são reportadas para $p < 0,05$, Family Wise Error corrigido.

Tabela 8: Coordenadas de Tailarach para clusters significativos (maiores que 50 voxels) nas correlações entre as pontuações da Escala de Apatia de Starkstein e volumes de substância cinzenta no grupo DFTvc.

Index	K	Z	Coordenadas MNI			Área Anatômica	Áreas de Brodmann (BA)
			X	Y	Z		
1	1393	0.967	24	48	-8	Polo Frontal Direito	BA10
2	694	0.964	-50	14	6	Giro Frontal Inferior Esquerdo	BA44
3	474	0.96	-8	24	36	Cíngulo e Paracíngulo Esquerdos	BA32
4	345	0.961	-28	50	-18	Polo Frontal Esquerdo	BA10
5	237	0.97	-44	0	-40	Giro Temporal Inferior Esquerdo	BA20
6	189	0.969	-32	8	-20	Polo Temporal e Córtex Orbitofrontal Esquerdos	BA38
7	117	0.959	-2	-44	-62	Tronco Cerebral	NA
8	84	0.957	30	-2	-44	Córtex Fusiforme Temporal Direito	BA20
9	82	0.959	-14	-36	-44	Tronco Cerebral	NA
10	56	0.959	54	49	18	Tronco Cerebral	NA

8 DISCUSSÃO

A apatia está presente em uma ampla gama de distúrbios neuropsiquiátricos e é uma característica comum em condições neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer, a DFT e a PSP - síndrome de Richardson (Le Heron, 2018). No presente estudo, foram investigados os correlatos neurais da apatia em pacientes com DFTvc provável com padrão típico de atrofia frontotemporal acentuada.

Deve-se pontuar que o presente estudo se distingue de alguns trabalhos prévios no que tange à seleção de pacientes. Muitos dos estudos de neuroimagem relacionados à apatia na DFT (Peters, 2006) (Schroeter, 2011) (Eslinger, 2012) pautaram-se nos critérios diagnósticos de Neary e colaboradores, de 1998, podendo assim, haver prejuízo na avaliação dos dados, visto que não estão embasados nos critérios diagnósticos vigentes (Rascovsky, 2011). O presente estudo, no entanto, fundamentou-se nos critérios diagnósticos atuais (Rascovsky, 2011).

A seleção dos pacientes do nosso estudo foi exclusivamente de DFTvc provável. Vários estudos prévios concatenaram diferentes doenças neurodegenerativas que tinham a apatia como um sintoma frequente e também mesclaram os diferentes subtipos clínicos da DFT em suas análises (Rosen, 2005) (Schroeter, 2011). Massimo e colaboradores em 2009, utilizando como instrumento de avaliação da apatia o NPI e os critérios diagnósticos de Neary e colaboradores de 1998, inseriram em sua análise de neuroimagem estrutural pacientes com DFTvc e APP (Massimo, 2009). Mais recentemente, os trabalhos do grupo de Cambridge (Reino Unido) analisaram correlatos comportamentais em um amplo grupo de pacientes com “DLFT”, como DCB, PSP, além da própria DFTvc (Lansdall, 2017), (Lansdall, 2018). Por conseguinte, pode haver uma contaminação das análises dos circuitos da apatia, possivelmente prejudicando a especificidade dos resultados, devido

aos diferentes subtipos clínicos da DFT. Aqui, incluímos apenas pacientes DFTvc provável, a fim de melhorar a especificidade de nossos achados. Além disso, também levamos em consideração a gravidade da doença como covariável na análise de neuroimagem.

Na primeira etapa da análise de neuroimagem, observamos atrofia significativa da substância cinzenta nos polos frontotemporais direito e esquerdo, ínsula bilateral, córtex do cíngulo bilateral e córtex orbitofrontal bilateral nos pacientes com DFTvc em comparação com o grupo controle. O envolvimento dessas regiões é classicamente reportado em pacientes com DFTvc (Massimo, 2009) (Schroeter, 2011), (Zamboni, 2008), (Bang, 2015), (Whitwell, 2011).

Comparado ao grupo controle, os pacientes DFTvc exibiram prejuízo nas medidas executivas e pontuações mais altas na EAS. A apatia clinicamente relevante estava presente em todos os nossos pacientes, de acordo com estudos anteriores que mostram que a apatia é observada na maioria dos pacientes com DFTvc (Le Heron, 2018). Fenótipos desinibidos puros na DFTvc são incomuns e a maioria dos pacientes DFTvc manifesta apatia isolada ou associada à desinibição (O'Connor, 2017). Le Ber e colaboradores demonstraram em 2006 que o fenótipo apático foi a manifestação inicial em 25% dos pacientes, sendo que 18% eram “desinibidos” e o restante apresentava perfil misto (Le Ber, 2006). No seguimento, a maior parte dos pacientes evoluiu ou para o fenótipo inerte ou para a forma mista (Le Ber, 2006); ou seja, a maioria dos pacientes com DFT manifesta apatia isolada ou associada à desinibição. Mais recentemente, dados australianos de uma série de 88 pacientes expandiram os subgrupos fenotípicos, reconhecendo-se um subtipo de apatia primária grave (n = 26 pacientes), subtipo de apatia grave com desinibição (n = 26), subtipo de apatia leve e desinibição (n = 27) e um subtipo

de desinibição primária grave (n = 9) (O'Connor, 2017). Assim, observa-se que, nessas duas amostras, desinibida pura correspondeu a 10% apenas da coorte australiana.

Outros estudos, porém, contestam a existência de perfis comportamentais tão circunscritos, afirmando que a coexistência de manifestações apáticas e desinibidas seria o mais comum na doença (Lansdall, 2017), (Lansdall, 2018), (Passamonti, 2018). De fato, apatia e impulsividade frequentemente estão ligadas pelos mesmos componentes, refletindo sua relação de sobreposição, coexistindo construtos multifatoriais e cada fator provavelmente refletindo diferentes bases anatômicas e/ou farmacológicas (Lansdall, 2017). Nosso estudo não permite esclarecer esse debate, não apenas pelo modesto número de participantes, como também por não termos feito uma avaliação quantitativa do comportamento desinibido/impulsivo. Porém, cumpre observar que, embora a apatia não tenha sido um critério de inclusão no grupo DFTvc, a apatia clinicamente significativa estava presente em todos os pacientes, em consonância com estudos que indicam que é um transtorno comportamental quase constante na DFTvc (Bak, 2010).

Na segunda etapa da análise de neuroimagem, encontramos que a gravidade da apatia foi negativamente correlacionada com os volumes de substância cinzenta em diferentes regiões pré-frontais, incluindo os pólos frontais, giro frontal inferior esquerdo, cíngulo anterior, área subgenua e córtex orbitofrontal, de acordo com estudos prévios no giro cingular direito, área subgenua, putâmen, *pallidum* e núcleos caudados. Tais regiões já haviam sido reportadas na implicação da fisiopatologia da apatia na DFT (Ducharme, 2018), (Fernandez-Matarrubia, 2017), (Eslinger, 2012), (Sheelakumari, 2019).

Em nossas análises, apatia e declínio executivo coexistiram nos pacientes com DFTvc. De acordo com os modelos atuais, a apatia tem um subcomponente cognitivo e/ou de planejamento (Ducharme, 2018), (Levy, 2006), que pode se sobrepor à disfunção executiva. No entanto, não encontramos correlação significativa entre EAS e os testes

executivos, como FAB e fluências lexicais. Como nosso principal achado, encontramos correlações significativas entre o escore de apatia e os pólos frontais, córtex do cíngulo e córtex orbitofrontal, que estariam implicados no pensamento abstrato (Bendetowicz, 2018), na tomada de decisão (Chand, 2017) e no controle inibitório (Volle, 2012), (Hornberger, 2011), respectivamente. Além das funções cognitivas, essas regiões também estão implicadas no processamento emocional (Fernandez-Matarrubia, 2018), cognição social (Bertoux, 2012) e comportamento adaptativo (Achneider, 2017), constituindo áreas multimodais envolvidas em diferentes processos neurobiológicos, como operações cognitivas e controle comportamental. Os diferentes aspectos da apatia na DFTvc (processos afetivo-emocionais, cognitivos/de planejamento e de autoativação/iniciação) podem refletir o dano desequilibrado nessas regiões-chave para o controle cognitivo e o comportamento interpessoal. De fato, a apatia no DFTvc pode ter manifestações clínicas distintas, como inércia, falta de motivação e indiferença afetiva (Rascovsky, 2011), (Fernandez-Matarrubia, 2018). É importante notar que não encontramos correlação dos escores de apatia com medidas volumétricas do córtex pré-frontal dorsolateral. É possível que a inclusão da pontuação da FAB como covariável no modelo de correlação justifique esse achado, visto que a FAB é um marcador de funções executivas associadas ao córtex pré-frontal dorsolateral (Guedj et al, 2008).

Criticamente, encontramos correlações entre a intensidade da apatia e duas importantes regiões do córtex pré-frontal, a saber, o córtex orbitofrontal e os cíngulos anterior e dorsal. Pesquisas experimentais em primatas e em seres humanos mostraram que a tomada de decisão baseada no esforço para recompensas depende dessas regiões (Fouragnan, 2019), (Le Heron, 2018). De maneira simplista, é concebido que o córtex orbitofrontal está envolvido no processamento e atualização de valores das opções disponíveis/escolhidas (Klein-Flugge, 2016). Enquanto isso, o cíngulo anterior está implicado nos

processamentos relacionados às ações direcionadas a metas (recompensa) (Fouragnan, 2019). O cíngulo dorsal representa um nó a jusante que integra os cíngulos orbitofrontal e anterior e está envolvido na tradução comportamental da tomada de decisão (Klein-Flugge, 2016). Em suma, nossos achados reforçam o papel dessas regiões nas manifestações de motivação da DFTvc.

Limites do estudo

Deve-se sublinhar as ressalvas deste estudo, pois a investigação em neuroimagem foi limitada à substância cinzenta em estruturas corticais e subcorticais, mas os sintomas comportamentais na DFTvc também dependem da integridade da substância branca (Eslinger, 2012). Recentemente, para identificar os correlatos da apatia e da impulsividade na substância branca das principais síndromes associadas à DLFT, Lansdall e colaboradores incluíram as variantes comportamentais e de linguagem da DFT, DCB e PSP e evidenciaram mudanças estruturais distintas na rede da substância branca associadas a diferentes componentes neurocomportamentais da apatia e da impulsividade em todo o espectro da DFLT (Lansdall, 2018). Técnicas mais modernas de investigação da substância cinzenta, como medidas de espessura cortical (Ridgway, 2012) ou de largura e profundidade de sulcos cerebrais (Hamelin, 2015) também poderiam identificar maior grau de detalhamento dos correlatos neurais da apatia na nossa amostra.

Não foi adotada uma medida multidimensional de apatia que permitisse a investigação de seus diferentes subcomponentes, como os domínios emocional, comportamental e cognitivo (Massimo, 2015). A inclusão de tal análise dimensional permitiria uma investigação mais sofisticada da fenomenologia apática e seus correlatos, como elegantemente feito em recente trabalho espanhol (Fernandez-Matarrubia, 2017).

Uma questão importante deste estudo é que a Escala de Apatia de Starkstein foi respondida pelo cuidador, e não pelo próprio paciente. Isso pode levar a erros de percepção dos sintomas pela pessoa afetada com a doença. No trabalho de Massimo (Massimo, 2015) os próprios pacientes responderam ao Teste Informatizado de Apatia da Filadélfia (PACT), o que eliminou o ponto de vista do cuidador. Contudo, cumpre observar que a EAS foi concebida como questionário de hétero-avaliação, já tendo sido assim utilizada em outros estudos (Funkiewiez, 2012). Considerando-se que a anosognosia é um sintoma marcante da DFTvc, escalas de auto-preenchimento podem não ser as mais adequadas para investigação de sintomas comportamentais da DFTvc.

Este trabalho é também limitado pelo pequeno número de pacientes. Contudo, convém mencionar que a DFTvc não é uma doença de alta prevalência, sendo que outros estudos publicados se valeram de números similares ou até menores de participantes (Links, 2009) (Powers, 2014).

Finalmente, o diagnóstico de DFTvc foi definido sob bases clínicas, sem confirmação patológica ou genética. Deve-se ressaltar, entretanto, que foram adotados critérios consensuais para selecionar pacientes (Rascovsky, 2011). Além disso, todos os pacientes tiveram um acompanhamento mínimo de 18 meses e o curso da doença estava de acordo com o diagnóstico.

Apesar dessas limitações, o presente estudo fornece evidências de que a apatia na DFTvc provável está relacionada a diferentes estruturas corticais e subcorticais, notadamente na região frontotemporal. Futuros estudos serão necessários para investigar os fundamentos neurobiológicos da apatia na DFTvc, com possíveis desfechos na avaliação e no manejo clínico dos pacientes.

8 CONCLUSÃO

Neste estudo que incluiu apenas pacientes com DFTvc segundo critérios atuais, que empregou uma escala específica de apatia e que adotou correção da análise pelo grau de disfunção executiva, encontrou-se que a gravidade da apatia na DFTvc correlacionou-se de modo negativo e significativo com os pólos frontais, giro frontal inferior esquerdo, cíngulo anterior, área subgenual e córtex orbitofrontal. Não observamos correlação com córtex pré-frontal dorsolateral, o que pode ser imputado pelo fato de termos considerado a disfunção executiva como variável no modelo de análise.

Sugere-se, em estudos futuros, aprofundar a investigação dos correlatos neurais da apatia na DFTvc com métodos mais modernos de neuroimagem, bem como contrastar as correlações observadas na DFTvc com aquelas encontradas em outras doenças neurodegenerativas que têm a apatia como sintoma comum. Assim, pode-se delinear o circuito neural da apatia nas diversas doenças, de tal forma a compreender melhor suas bases neurais.

Referências

- Achneider B., Koenigs, M.** Human lesion studies of ventromedial prefrontal cortex [Journal] // *Neuropsychologia*. - 2017. - Vol. 107. - pp. 84-93.
- Agresti A.** Categorical analysis [Journal]. - New York : [s.n.], 2002.
- Almeida Osvaldo P.** Mini-exame do estado mental e o diagnóstico de demência no Brasil [Journal] // *Arquivos de Neuropsiquiatria*. - 1998. - pp. 56(3-B) 605-612.
- Arlington V. A.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V) [Book]. - [s.l.] : AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013. - Fifth Edition .
- Bak T. H., Crawford, L. M., Berrios, G., Hodges, J. R.** Behavioral symptoms in progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia [Journal] // *The Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. - 2010. - pp. 1057-1059.
- Bang J., et al.** Frontotemporal Dementia [Journal] // *The Lancet*. - 2015. - Vol. 386. - pp. 1672-1682.
- Beato R., et al.** Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: normative data [Journal] // *Arq Neuropsiquiatr*. - 2012. - Vol. 70. - pp. 278-80.
- Bendetowicz D., et al.** Two critical brain networks for generation and combination of remote associations [Journal] // *Brain*. - 2018. - Vol. 141. - pp. 217-233.
- Bertoux M., et al.** Social Cognition and Emotional Assessment (SEA) is a marker of medial and orbital frontal functions: a voxel-based morphometry study in behavioral variant of frontotemporal degeneration [Journal] // *Journal of the International Neuropsychological Society*. - 2012. - Vol. 18. - pp. 972-985.
- Bertoux M., et al.** Social Cognition and Emotional Assessment differentiates frontotemporal dementia from depression [Journal]. - 2012. - Vol. 83. - pp. 411-6.
- Boxer A. L., et al.** Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches [Journal] // *Lancet Neurol*. - 2017. - Vol. 16. - pp. 552-563.
- Boxer A. L., et al.** Frontotemporal degeneration, the next therapeutic frontier: molecules and animal models for frontotemporal degeneration drug development [Journal] // *Alzheimers Dement*. - 2013. - Vol. 9. - pp. 176-188.
- Brucki S Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH** Suggestions for utilization of the Mini-Mental State Examination in Brazil [Journal] // *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. - 2003. - Vol. 61(3B). - pp. 777-781.
- Chand G. B, Dhamala M.** Interactions between the anterior cingulate-insula network and the fronto-parietal network during perceptual decision-making [Journal]. - [s.l.] : Neuroimage, 2017. - Vol. 152. - pp. 381-389.
- Chase T. N.** Apathy in Neuropsychiatric Disease: Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment [Journal] // *Neurotox Res*. - 2011. - Vol. 19. - pp. 266-278.
- Chaves M. L. F., et al** Cognitive, functional and behavioral assessment: Alzheimer's disease [Journal] // *Dement Neuropsychol*. - 2011. - Vol. 5. - pp. 153-166.
- Cintra V. P., et al.** The frequency of the C9orf72 expansion in a Brazilian population [Journal] // *Neurobiol Aging*. - 2018. - Vol. 66. - pp. 179.e1-179.e4.
- Cohen J.** Statistical power analysis for the behavioral sciences [Journal]. - New York : Academic Press, 1988. - 2nd.
- Constantinidis J., et al** Pick's disease: histological and clinical correlations [Journal] // *European Neurology*. - 1974. - Vol. 11. - pp. 208-217.

Cummings J. L., et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia [Journal] // *Neurology*. - 1994. - Vol. 44. - pp. 2308-14.

Dalgalarrodo P. Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais [Book]. - [s.l.] : Artmed, 2019. - Terceira edição.

Day G. S., et al. Salience Network Resting-State Activity Prediction of Frontotemporal Dementia Progression [Journal] // *JAMA Neurology*. - 2013. - Vol. 10. - pp. 1249-1253.

de Souza L. C., M. Sarazin, et al. Biological markers of Alzheimer's disease. [Journal] // *Arq Neuropsiquiatr*. - 2014. - Vol. 72. - pp. 227-231.

Del Porto J. A Conceito e Diagnóstico [Journal] // *Rev Bras Psiquiatr*. - 1999. - Vol. 21. - pp. 6-11.

Delay K., Brion, S., Escourolle, R. Limits and current knowledge of Pick's disease: its differential diagnosis [Journal] // *Annales Médicopsychologiques*. - Vol. 1. - pp. 609-634.

Delay K., Brion, S., Escourolle, R. Limits and current knowledge of Pick's disease: its differential diagnosis [Journal] // *Annales Médicopsychologiques*. - 1957. - Vol. 1. - pp. 609-634.

Dubois B., et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria [Journal] // *Lancet Neurol*. - 2014. - pp. 614-629.

Ducharme S., et al. Apathy: a neurocircuitry model based on frontotemporal dementia [Journal] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. - 2018. - pp. 389-396.

Eslinger P. J., et al. Apathy in frontotemporal dementia: Behavioral and neuroimaging correlates [Journal] // *Behavioural Neurology*. - 2012. - Vol. 25. - pp. 127-136.

Farb M. A. S., et al. Abnormal network connectivity in frontotemporal dementia: Evidence for prefrontal isolation [Journal] // *Cortex*. - 2012. - Vol. 49. - pp. 1856- 1873.

Faria R. S. B., Moreno, R. P Delirium na unidade de cuidados intensivos: uma realidade subdiagnosticada [Journal] // *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. - 2013. - Vol. 25. - pp. 137-147.

Fernandez-Matarrubia M., Matias-Guiu, J. A., Cabrera-Martin, M. N., et al. Different apathy clinical profile and neural correlates in behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease [Journal] // *Int J Geriatr Psychiatry*. - 2018. - Vol. 33. - pp. 141-150.

Fernandez-Matarrubia M., et al. Different apathy clinical profile and neural correlates in behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease [Journal] // *Int J Geriatr Psychiatry*. - 2017. - Vol. 33. - pp. 141-150.

Finger E. C. Frontotemporal Dementias [Journal] // *Continuum Journal*. - 2016. - Vol. 22. - pp. 464-489.

Folstein MF Folstein SE, McHugh PR "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. [Journal] // *Journal of Psychiatric Research*. - 1975. - Vol. 12(3). - pp. 189-198.

Fouragnan E. F., et al. The macaque anterior cingulate cortex translates counterfactual choice value into actual behavioral change [Journal] // *Nature neuroscience*. - 2019. - Vol. 22. - pp. 797-808.

Franceschi M., et al. Glucose Metabolism and Serotonin Receptors in the Frontotemporal Lobe Degeneration [Journal] // *Ann Neurol*. - 2005. - Vol. 57. - pp. 216-225.

Funkiewiez A., et al. The SEA (Social cognition and Emotional Assessment): a clinical neuropsychological tool for early diagnosis of frontal variant of frontotemporal lobar degeneration. [Journal] // *Neuropsychology*. - 2012. - Vol. 26. - pp. 81-90.

Ghosh S., et al. Clinical Subtypes of Frontotemporal Dementia [Journal] // *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. - 2013. - Vol. 0. - pp. 1-9.

Goldstein L. H. and Abrahams, S. Changes in cognition and behaviour in amyotrophic lateral sclerosis: nature of impairment and implications for assessment [Journal] // *Lancet Neurol.* - 2013. - Vol. 12. - pp. 368-380.

Good C. D., et al. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains [Journal] // *Neuroimage.* - 2001b. - Vol. 14. - pp. 21-36.

Gorno-Tempini M. L., et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants [Journal] // *Neurology.* - 2011. - Vol. 76. - pp. 1006-1014.

Guedj E., et al. Frontal Assessment Battery is a marker of dorsolateral and medial frontal functions: A SPECT study in frontotemporal dementia [Journal] // *Journal of the Neurological Sciences.* - 2008. - Vol. 273. - pp. 84-87.

Guimaraes H. C., et al. Brazilian caregiver version of the Apathy Scale [Journal] // *Dement Neuropsychol.* - 2009. - Vol. 3. - pp. 321-26.

Gustafson L., et al. Presenile dementia: Clinical symptoms, pathoanatomical findings and cerebral blood flow [Journal] // *Cerebral Vascular Disease.* - 1977. - pp. 5-9.

Hamelin L., et al. Sulcal morphology as a new imaging marker for the diagnosis of early onset Alzheimer's disease [Journal] // *Neurobiol Aging.* - 2015. - Vol. 36. - pp. 2932-2939.

Harrison F., et al. Apathy in Dementia: Systematic Review of Recent Evidence on Pharmacological Treatments [Journal] // *Geriatric Disorders.* - 2016. - Vol. 18. - pp. 2-12.

Hollander M., Wolfe, D. A. Nonparametric Statistical Methods [Book]. - New York : Jonh Wiley & Sons, 1999. - Vol. 2nd.

Hornberger M., Geng, J., Hodges, J. R. Convergent grey and white matter evidence of orbitofrontal cortex changes related to disinhibition in behavioural variant frontotemporal dementia [Journal]. - 2011. - Vol. 134. - pp. 2502-2512.

Husain M., Roiser, J. P. Neuroscience of apathy and anhedonia: a transdiagnostic approach [Journal] // *Nature.* - 2018. - Vol. 19. - pp. 470-484.

Imai H. Clinicophysiological Features of Akinesia [Journal] // *European Neurology.* - 1996. - Vol. 36. - pp. 9-12.

Kaat L. D., et al. Recent Advances in Progressive Supranuclear Palsy: A Review [Journal] // *Current Alzheimer Research.* - 2011. - Vol. 8. - pp. 265-302.

Kawagoe T., et al. Apathy and Executive Function in Healthy Elderly - Resting State fMRI Study [Journal] // *Frontiers in Aging Neuroscience.* - 2017. - Vol. 9.

Kertesz A. Pick complex-historical introduction [Journal] // *Alzheimer Dis Assoc Disord.* - 2007. - Vol. 21. - pp. S5-7.

Klein-Flugge M. C., et al. Neural Signatures of Value Comparison in Human Cingulate Cortex during Decisions Requiring an Effort-Reward Trade-off. [Journal] // *J Neurosci.* - 2016. - Vol. 36. - pp. 10002-10015.

Lansdall C. J., et al White matter change with apathy and impulsivity in frontotemporal lobar degeneration syndromes [Journal] // *Neurology.* - 2018. - Vol. 90. - pp. 1066-1076.

Lansdall C. J., et al. Apathy and impulsivity in frontotemporal lobar degeneration syndromes [Journal] // *Brain.* - 2017. - Vol. 140. - pp. 1792-1807.

Lansdall C. J., et al. White matter change with apathy and impulsivity in frontotemporal lobar degeneration syndromes [Journal] // *Neurology.* - 2018. - Vol. 90. - pp. 1066-1076.

Le Ber I., et al Demographic, neurological and behavioural characteristics and brain perfusion SPECT in frontal variant of frontotemporal dementia [Journal] // *Brain.* - 2006. - Vol. 129. - pp. 3051-3065.

Le Heron C., et al. Brain mechanisms underlying apathy [Journal] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* - 2018.

Legarde J., et al. Are Frontal Cognitive and Atrophy Patterns Different in PSP and bvFTD? A Comparative Neuropsychological and VBM Study [Journal] = 11 // Journal Plos One. - 2013. - Vol. 8. - pp. 1-10.

Levy R., Dubois, B. Apathy and the Functional Anatomy of the Prefrontal Cortex-Basal Ganglia Circuits [Journal] // Cerebral Cortex. - 2006. - Vol. 16. - pp. 916-928.

Links K. A., et al. Apathy is not Associated with Basal Ganglia Atrophy in Frontotemporal Dementia [Journal] // The American Journal of Geriatric Psychiatry. - 2009. - Vol. 17. - pp. 819-821.

Ljubenkov P. A., Geschwind, M. D. Dementia [Journal] // Semin Neurol. - 2016. - Vol. 36. - pp. 397-404.

Machado T. H., et al. Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task - FAS [Journal] // Dementia&neuropsychologia. - 2009. - Vol. 3. - pp. 55-60.

Marin R. S. Apathy: A Neuropsychiatric Syndrome [Journal] // Journal of Neuropsychiatry. - 1991. - Vol. 3. - pp. 243-254.

Marin R. S. Differential Diagnosis and Classification of Apathy [Journal] // AM J Psychiatry. - 1990. - Vol. 1. - pp. 22-30.

Massimo L., et al. Apathy in Frontotemporal Degeneration: Neuroanatomical Evidence of Impaired Goal-directed Behavior [Journal] // Frontiers in Human Neuroscience. - 2015. - Vol. 9. - pp. 1-10.

Massimo L., et al. Neuroanatomy of Apathy and Disinhibition in Frontotemporal Lobar Degeneration [Journal] // Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. - 2009. - Vol. 27. - pp. 96-104.

McMurtray A. M., et al. Variations in regional SPECT hypoperfusion and clinical features in frontotemporal dementia [Journal] // NEUROLOGY. - 2006. - Vol. 66. - pp. 517-522.

Merrilews F. et al. Characterization of Apathy in Persons with Frontotemporal Dementia and the impact on Family Caregivers [Journal] // Alzheimer Dis Assoc Disord. - 2013. - Vol. 27. - pp. 62-67.

Mesulam M. M Slowly progressive aphasia without generalized dementia [Journal] // Ann Neurol. - 1982. - Vol. 11. - pp. 592-598.

Mesulam M. M. Primary Progressive Aphasia [Journal] // Ann Neurol. - 2001. - Vol. 49. - pp. 425-432.

Miller B. L., et al. Diagnosis and Management of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia [Journal] // Biological Psychiatry. - San Francisco : [s.n.], 2014. - Vol. 75. - pp. 574-581.

Mingoti S. A. Análise de dados através de métodos de estatística multivariada: uma abordagem aplicada. [Book]. - Belo Horizonte : Editora UFMG, 2005.

Mulin E., et al. Diagnostic criteria for apathy in clinical practice [Journal] // International Journal of Geriatric Psychiatry. - 2011. - Vol. 26. - pp. 158-165.

Neary D. J., et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria [Journal] // Neurology. - 1998. - Vol. 51. - pp. 1546-1554.

Neary D., et al Frontal lobe dementia and motor neuron disease [Journal] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. - 1990. - Vol. 53. - pp. 23-32.

Nitrini R., et al. Neuropsychological tests of simple application for diagnosing dementia [Journal] // Arq Neuropsiquiatr. - 1994. - Vol. 52. - pp. 457-65.

O'Callaghan C., et al. Beyond and below the cortex: the contribution of striatal dysfunction to cognition and behaviour in neurodegeneration [Journal] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. - 2014. - Vol. 85. - pp. 371-8.

O'Connor C. M., et al. Behavioral-variant frontotemporal dementia [Journal] // *Neurology*. - 2017. - pp. 570-577.

Olney N. T. Frontotemporal Dementia [Journal] // *Neurol Clin*. - 2017. - Vol. 35. - pp. 339-374.

Onyike C. U., Diehl-Schmid, J. The Epidemiology of Frontotemporal Dementia [Journal] // *Int Rev Psychiatry*. - 2013. - Vol. 25. - pp. 130-137.

Parmera J. B., et al. Corticobasal syndrome: A diagnostic conundrum [Journal] // *Dement Neuropsychol*. - 2016. - Vol. 10. - pp. 267-275.

Passamonti L., et al. The neuroanatomical and neurochemical basis of apathy and impulsivity in frontotemporal lobar degeneration [Journal] // *Behavioral Sciences*. - 2018. - Vol. 22. - pp. 14-20.

Pedersen K. F., et al. Psychometric properties of the Starkstein Apathy Scale in patients with early untreated Parkinson disease [Journal] // *Am J Geriatr Psychiatry*. - 2012. - 20. - pp. 142-148.

Peelle J. E., et al. Adjusting for global effects in voxel-based morphometry: Gray matter decline in normal aging [Journal] // *NeuroImage*. - 2012. - Vol. 60. - pp. 1503-1516.

Perry D. C., J. A. Brown, et al. Clinicopathological correlations in behavioural variant frontotemporal dementia [Journal] // *Brain*. - 2017. - Vol. 140. - pp. 3329-3345.

Peters F., et al. Orbitofrontal Dysfunction Related to Both Apathy and Disinhibition in Frontotemporal Dementia [Journal] // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. - 2006. - Vol. 21. - pp. 373-379.

Poldrack R. A. Region of interest analysis for fMRI [Journal] // *SCAN*. - 2007. - Vol. 2. - pp. 67-70.

Powers J. P., et al. White Matter Disease Contributes to Apathy and Disinhibition in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia [Journal] // *Cognitive and Behavioral Neurology*. - 2014. - pp. 206-214.

Prado L. G. R., et al. C9ORF72 and the FTD-ALS spectrum: A systematic review of neuroimaging studies [Journal] // *Dement Neuropsychol*. - 2015. - Vol. 9. - pp. 413-421.

Rascovsky K., et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia [Journal] // *Brain*. - 2011. - Vol. 134. - pp. 2456-2477.

Respondek G., Högl, G.U. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy [Journal] // *Parkinsonism and Related Disorders*. - 2016. - Vol. 22. - pp. S34-S36.

Ridgway G. R., et al. Early-onset Alzheimer disease clinical variants: multivariate analyses of cortical thickness [Journal] // *Neurology*. - 2012. - Vol. 79. - pp. 80-84.

Rohrer J. D. Behavioral Variant Frontotemporal Dementia - Defining Genetic and Pathological Subtypes [Journal] // *Neuroscience*. - London : [s.n.], 2011. - Vol. 45. - pp. 583-588.

Rosen H. J., et al. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia [Journal] // *Brain*. - 2005. - Vol. 128. - pp. 2612-2625.

Schroeter M. L., et al. Dissociating behavioral disorders in early dementia—An FDG-PET study [Journal] // *Psychiatry Research: Neuroimaging*. - 2011. - Vol. 194. - pp. 235-244.

Seelaar H., et al. Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review [Journal] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. - 2011. - Vol. 82. - pp. 476-486.

Sheelakumari R. et al. Neuroanatomical correlates of apathy and disinhibition in behavioural variant frontotemporal dementia [Journal] // *Brain Imaging and Behavior*. - 2019.

Sheelakumari R., et al Neuroanatomical correlates of apathy and disinhibition in behavioural variant frontotemporal dementia [Journal] // *Brain Imaging Behav.* - 2019.

Smith S. M., et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL [Journal] // *Neuroimage.* - 2004. - Vol. 23 Suppl 1. - pp. S208-19.

Snowden J. S., et al. Semantic dementia: A form of circumscribed cerebral atrophy [Journal] // *Behavioural neurology.* - 1988. - Vol. 2. - pp. 167-182.

Starkstein S. E., et al. Reliability, validity and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease [Journal] // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* - 1992. - pp. 134-9.

Starkstein S. E., et al. The syndromal validity and nosological position of apathy in Parkinson's disease [Journal] // *Mov Disord.* - 2009. - Vol. 24. - pp. 1211-1216.

Steele J. C., Richardson, J. C., Olszewski J. Progressive Supranuclear Palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical supranuclear gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. [Journal] // *Archives of Neurology.* - 1964. - pp. 10:333-59.

Takada L. T. The Genetics of Monogenic Frontotemporal Dementia [Journal] // *Demente Neuropsychol.* - 2015. - 9. - pp. 219-229.

Teixeira-Jr A. L., Caramelli, P. Apatia na doença de Alzheimer [Journal] // *Rev Bras Psiquiatr.* - 2005.

The Lund and Manchester Groups Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia [Journal] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* - 1994. - Vol. 57. - pp. 416-8.

Todman D. Arnold Pick (1851-1924) [Journal] // *J Neurol.* - Vol. 256. - pp. 504-505.

Todman D. Arnold Pick (1951-1924) [Journal] // *J Neurol.* - 2009. - Vol. 256. - pp. 504-505.

Valente E. S., et al. Phenocopy syndrome of behavioral variant frontotemporal dementia: a systematic review [Journal] // *Alzheimers Res Ther.* - 2019. - Vol. 1.

van Es M. A., et al. Amyotrophic lateral sclerosis [Journal] // *Lancet.* - 2017. - Vol. 390. - pp. 2084-2098.

Villemagne V. L., et al. Tau imaging: early progress and future directions [Journal]. - 2015. - Vol. 14. - pp. 114-124.

Volle E. et al. Dissociation between verbal response initiation and suppression after prefrontal lesions [Journal]. - 2012. - Vol. 22. - pp. 2428-2440.

Warren J. D., et al. Frontotemporal Dementia [Journal] // *British Medical Journal.* - London : [s.n.], 2013. - Vol. 347. - p. 4827.

Whitwell J. L. and K. A. Josephs Neuroimaging in frontotemporal lobar degeneration - predicting molecular pathology [Journal] // *Nat Rev Neurol.* - 2011. - Vol. 8. - pp. 131-142.

Whitwell J. L., Josephs, K., A. Recent Advances in the Imaging of Frontotemporal Dementia [Journal] // *Curr Neurol Neurosci.* - 2012. - Vol. 12. - pp. 715-723.

Williams D. R., Less, A. J. Progressive Supranuclear Palsy: Clinicopathological Concepts And Diagnostic Challenges [Journal] // *Neurology.* - March 2009. - Vol. 8. - pp. 270-279.

Wong S., et al. Comparison of Prefrontal Atrophy and Episodic Memory Performance in Dysexecutive Alzheimer's Disease and Behavioral-Variant Frontotemporal Dementia [Journal] // *J Alzheimers Dis.* - 2016. - Vol. 51. - pp. 889-903.

Yarkoni T., et al. Large-scale automated synthesis of human functional neuroimaging data [Journal] // *Nature methods.* - 2011. - Vol. 8. - pp. 665-70.

Zamboni G., et al. Apathy and disinhibition in frontotemporal dementia [Journal] // *Neurology.* - 2008. - Vol. 71. - pp. 736-742.

Zimmermann N., et al. Unconstrained, Phonemic and Semantic Verbal Fluency: Age and Education Effects, Norms and Discrepancies [Journal] // *Psicologia: Reflexão e Crítica*. - 2014. - Vol. 27. - pp. 55-63.

ANEXO A: CLASSIFICAÇÃO DA AFASIA PROGRESSIVA PRIMÁRIA.

Adaptado de Gorno-Tempini, 2011 (Gorno-Tempini, 2011)

Critérios de inclusão e exclusão para o diagnóstico de APP: com base nos critérios de Mesulam (Mesulam, 2001)

INCLUSÃO: os critérios 1 a 3 devem ser respondidos positivamente

- 1- A característica clínica mais proeminente é a dificuldade de linguagem;
- 2- Esse déficit é a principal causa da deficiência nas atividades da vida diária;
- 3- A afasia deve ser o déficit mais proeminente no início dos sintomas e nas fases iniciais da doença;

EXCLUSÃO: os critérios 1 a 4 devem ser respondidos negativamente

- 1- Padrão do déficit é melhor explicado por outras patologias não neurodegenerativas ou outros distúrbios;
- 2- A perturbação cognitiva é melhor explicada por um diagnóstico psiquiátrico;
- 3- Memória episódica inicial proeminente, memória visual e memória visio perceptiva prejudicadas;
- 4- Distúrbio comportamental inicial e proeminente.

Características diagnósticas da APPvns

DIAGNÓSTICO CLÍNICO:

Pelo menos 1 dos seguintes recursos:

- 1- Agramatismo na produção da linguagem;
- 2- Esforço, fala inconsistente e interrompida devido apraxia da fala;

Pelo menos 2 de 3 dos seguintes recursos:

- 1- Compreensão da sintaxe complexa prejudicada;
- 2- Compreensão de palavra única prejudicada;

3- Reconhecimento de objeto prejudicado;

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM:

Ambos os critérios devem estar presentes:

1- Diagnóstico clínico da APPvns;

2- Imagem deve mostrar 1 ou mais achados:

a- Predominante atrofia posterior esquerda fronto-insular na ressonância magnética;

b- Hipoperfusão ou hipometabolismo em SPECT ou PET predominantemente posterior esquerda fronto-insular;

DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO:

Diagnóstico clínico (1) e critérios 2 ou 3 presentes:

1- Diagnóstico clínico de APPvns;

2- Evidência histopatológica específica de patologia neurodegenerativa;

3- Presença de uma mutação patogênica conhecida.

Características diagnósticas da APPvs

DIAGNÓSTICO CLÍNICO:

Os 2 principais recursos devem estar presentes:

1- Nomeação e confrontação prejudicadas;

2- Compreensão de palavra única prejudicada;

Pelo menos 3 dos seguintes recursos de diagnóstico devem estar presente:

1- Conhecimento de objeto prejudicado, particularmente para itens de baixa frequência ou baixa familiaridade;

2- Dislexia superficial ou disgrafia;

3- Repetição prejudicada;

4- Produção da fala prejudicada;

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM:

Ambos os critérios devem estar presentes:

- 1- Diagnóstico clínico da APPvs presente;
- 2- Imagem deve mostrar 1 ou mais achados:
 - a- Atrofia predominantemente anterior do lobo temporal na ressonância magnética;
 - b- Hipoperfusão ou hipometabolismo predominantemente temporal anterior em SPECT e PET;

DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO:

Diagnóstico clínico (1) e critérios 2 ou 3 presentes:

- 1- Diagnóstico clínico de APPvs;
- 2- Evidência histopatológica específica de patologia neurodegenerativa;
- 3- Presença de uma mutação patogênica conhecida.

Características diagnósticas da APPv1

DIAGNÓSTICO CLÍNICO:

Os 2 principais recursos devem estar presentes:

- 1- Recuperação de palavra única prejudicada em casos espontâneos de fala e de nomeação;
- 2- Repetição prejudicada de sentenças e frases;

Pelo menos 3 dos seguintes recursos de diagnóstico devem estar presentes:

- 1- Fonética errônea na fala espontânea;
- 2- Prejuízo na compreensão de palavra única e objeto conhecido;
- 3- Discurso de motor prejudicado;
- 4- Ausência de franco agramatismo;

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM:

Ambos os critérios devem estar presentes:

- 1- Diagnóstico clínico da APPv1 presente;

2- Imagem deve mostrar 1 ou mais achados:

a- Atrofia predominantemente perisylviana posterior esquerda e parietal na ressonância magnética;

b- Hipoperfusão ou hipometabolismo predominantemente perisylviana posterior esquerda e parietal em SPECT e PET;

DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO:

Diagnóstico clínico (1) e critérios 2 ou 3 presentes:

1- Diagnóstico clínico de APPv1;

2- Evidência histopatológica específica de patologia neurodegenerativa;

3- Presença de uma mutação patogênica conhecida.

ANEXO B: MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

1. Orientação (1 ponto por cada resposta correcta)

Em que ano estamos? _____
Em que mês estamos? _____
Em que dia do mês estamos? _____
Em que dia da semana estamos? _____
Em que estação do ano estamos? _____

Nota: _____

Em que país estamos? _____
Em que distrito vive? _____
Em que terra vive? _____
Em que casa estamos? _____
Em que andar estamos? _____

Nota: _____

2. Retenção (contar 1 ponto por cada palavra correctamente repetida)

"Vou dizer três palavras; queria que as repetisse, mas só depois de eu as dizer todas; procure ficar a sabê-las de cor".

Pêra _____
Gato _____
Bola _____

Nota: _____

3. Atenção e Cálculo (1 ponto por cada resposta correcta. Se der uma errada mas depois continuar a subtrair bem, consideram-se as seguintes como correctas. Parar ao fim de 5 respostas)

"Agora peço-lhe que me diga quantos são 30 menos 3 e depois ao número encontrado volta a tirar 3 e repete assim até eu lhe dizer para parar".

27_ 24_ 21_ 18_ 15_

Nota: _____

4. Evocação (1 ponto por cada resposta correcta.)

"Veja se consegue dizer as três palavras que pedi há pouco para decorar".

Pêra _____
Gato _____
Bola _____

Nota: _____

5. Linguagem (1 ponto por cada resposta correcta)

a. "Como se chama isto? Mostrar os objectos:

Relógio _____
Lápis _____

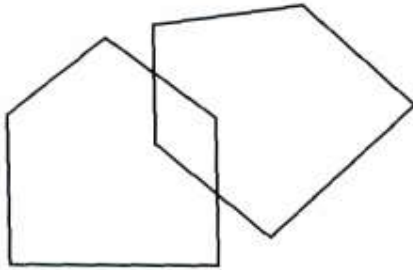
Nota: _____

b. "Repita a frase que eu vou dizer: O RATO ROEU A ROLHA"

Nota: _____

6. Habilidade Construtiva (1 ponto pela cópia correcta.)

Deve copiar um desenho. Dois pentágonos parcialmente sobrepostos; cada um deve ficar com 5 lados, dois dos quais intersectados. Não valorizar tremor ou rotação.



Cópia:

Nota: ____

TOTAL(Máximo 30 pontos): ____

Considera-se com defeito cognitivo:

- analfabetos ≤ 15 pontos
- 1 a 11 anos de escolaridade ≤ 22
- com escolaridade superior a 11 anos ≤ 27

ANEXO C: BATERIA DE AVALIAÇÃO FRONTAL (FAB), versão brasileira (Beato, 2012)

1. Similaridades (conceituação)

“De que maneira eles são parecidos?”

“Uma banana e uma laranja”.

(Caso ocorra falha total: “eles não são parecidos” ou falha parcial: “ambas têm casca”, ajude o paciente dizendo: “tanto a banana quanto a laranja são...”; mas credite 0 para o item; não ajude o paciente nos dois itens seguintes).

“Uma mesa e uma cadeira”.

“Uma tulipa, uma rosa e uma margarida”.

Escore (apenas respostas de categorias [frutas, móveis, flores] são consideradas corretas).

- Três corretas: 3
- Duas corretas: 2
- Uma correta: 1
- Nenhuma correta: 0

2. Fluência lexical (flexibilidade mental)

“Diga quantas palavras você puder começando com a letra ‘S’, qualquer palavra exceto sobrenomes ou nomes próprios”.

Se o paciente não responder durante os primeiros 5 segundos, diga: “por exemplo, sapo”. Se o paciente fizer uma pausa de 10 segundos, estimule-o dizendo: “qualquer palavra começando com a letra ‘S’”. O tempo permitido é de 60 segundos.

Escore (repetições ou variações de palavras [sapato, sapateiro], sobrenomes ou nomes próprios não são contados como respostas corretas).

- Mais do que nove palavras: 3
- Seis a nove palavras: 2
- Três a cinco palavras: 1
- Menos de três palavras: 0

3. Série motora (programação)

“Olhe cuidadosamente para o que eu estou fazendo”.

O examinador, sentado em frente ao paciente, realiza sozinho, três vezes, com sua mão esquerda a série de Luria “punho-borda-palma”.

“Agora, com sua mão direita faça a mesma série, primeiro comigo, depois sozinho”.

O examinador realiza a série três vezes com o paciente, então diz a ele/ela: “Agora, faça sozinho”.

Escore

- Paciente realiza seis séries consecutivas corretas sozinho: 3
- Paciente realiza pelo menos três séries consecutivas corretas sozinho: 2
- Paciente fracassa sozinho, mas realiza três séries consecutivas corretas com o examinador: 1
- Paciente não consegue realizar três séries consecutivas corretas mesmo com o examinador: 0

4. Instruções conflitantes (sensibilidade a interferência)

“Bata duas vezes quando eu bater uma vez”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

“Bata uma vez quando eu bater duas vezes”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada:

2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

- Nenhum erro: 3
- Um ou dois erros: 2
- Mais de dois erros: 1
- Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

5. Vai-não vai (controle inibitório)

“Bata uma vez quando eu bater uma vez”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

“Não bata quando eu bater duas vezes”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

- Nenhum erro: 3
- Um ou dois erros: 2
- Mais de dois erros: 1
- Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

6. Comportamento de preensão (autonomia ambiental)

“Não pegue minhas mãos”.

O examinador está sentado em frente ao paciente. Coloca as mãos do paciente, com as palmas para cima, sobre os joelhos dele/dela. Sem dizer nada ou olhar para o paciente, o examinador coloca suas mãos perto das mãos do paciente e toca as palmas de ambas as mãos do paciente, para ver se ele/ela pega-as espontaneamente. Se o paciente pegar as mãos, o examinador tentará novamente após pedir a ele/ela: “Agora, não pegue minhas mãos”.

Escore

- Paciente não pega as mãos do examinador: 3
- Paciente hesita e pergunta o que ele/ela deve fazer: 2
- Paciente pega as mãos sem hesitação: 1
- Paciente pega as mãos do examinador mesmo depois de ter sido avisado para não fazer isso: 0

**ANEXO D: ESCALA DE APATIA DE STARKSTEIN – versão brasileira
(Guimaraes, 2009)**

1. Ele/ela está interessado em aprender coisas novas?	de jeito nenhum (3)	um pouco (2)	mais ou menos (1)	muito(0)
2. Há alguma coisa que interesse a ele/ela?	de jeito nenhum (3)	um pouco (2)	mais ou menos (1)	muito(0)
3. Ele/ela aparenta estar preocupado(a) com a sua condição?	de jeito nenhum (3)	um pouco (2)	mais ou menos (1)	muito(0)
4. Ele(a) se esforça nas coisas que faz?	de jeito nenhum (3)	um pouco (2)	mais ou menos (1)	muito(0)
5. Ele(a) está sempre procurando alguma coisa para fazer?	de jeito nenhum (3)	um pouco (2)	mais ou menos (1)	muito(0)
6. Ele/ela tem planos ou metas para o futuro?	de jeito nenhum (3)	um pouco (2)	mais ou menos (1)	muito(0)
7. Ele/ela tem motivação?	de jeito nenhum (3)	um pouco (2)	mais ou menos (1)	muito(0)
8. Ele/ela tem disposição para as atividades diárias?	de jeito nenhum (3)	um pouco (2)	mais ou menos (1)	muito(0)
9. Alguém tem que dizer a ele/ela o que fazer a cada dia?	de jeito nenhum (3)	um pouco (2)	mais ou menos (1)	muito(0)
10. Ele(a) está indiferente às coisas?	de jeito nenhum (3)	um pouco (2)	mais ou menos (1)	muito(0)
11. Ele/ela está despreocupado(a) com muitas das coisas?	de jeito nenhum (3)	um pouco (2)	mais ou menos (1)	muito(0)
12. Ele/ela necessita de um empurrão para iniciar as coisas?	de jeito nenhum (3)	um pouco (2)	mais ou menos (1)	muito(0)
13. Ele /ela aparenta estar nem feliz nem triste, simplesmente no meio termo?	de jeito nenhum (3)	um pouco (2)	mais ou menos (1)	muito(0)
14. Você o(a) considera apático?	de jeito nenhum (3)	um pouco (2)	mais ou menos (1)	muito(0)
Total (0-42):				

ANEXO E: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Este documento tem como objetivo convidá-lo(la) para participar do projeto de pesquisa intitulado “Cognição sócio-emocional: estudo clínico, de neuroimagem e de biomarcadores”. Este documento fornece informações sobre esta pesquisa a fim de obter o seu consentimento para participar do estudo.

A pesquisa busca avaliar as funções emocionais em pacientes portadores de doenças neuropsiquiátricas, como a doença de Alzheimer, a demência frontotemporal e a esclerose lateral amiotrófica, em comparação com indivíduos saudáveis. Este estudo permitirá conhecer melhor as funções mentais emocionais e identificar suas alterações em doenças neuropsiquiátricas e ajudará no diagnóstico dessas doenças.

As funções emocionais são avaliadas por meio de testes neuropsicológicos que investigam o reconhecimento de emoções (por exemplo, alegria, tristeza, raiva), a capacidade de identificar emoções em outras pessoas e a influência das emoções na tomada de decisões simples.

Além da avaliação clínica e neuropsicológica, este estudo prevê também a realização de exames de sangue (coleta de cerca de 20 mL de sangue para dosagem de marcadores inflamatórios), além de ressonância magnética do crânio.

Todas as informações coletadas neste estudo têm garantia de sigilo médico e estarão sob a responsabilidade dos coordenadores do projeto (Dr. Leonardo Cruz de Souza e Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira Jr).

Não há para o(a) senhor(a) nenhum benefício direto na participação no estudo, a não ser a contribuição pessoal para a pesquisa biomédica. Não é prevista qualquer compensação financeira pela sua participação.

Não há risco de prejuízos à saúde relacionada à participação neste estudo. Os eventuais riscos estão associados ao desconforto e à fadiga causados pela entrevista médica e pelo exame de ressonância magnética. Há o risco de pequeno hematoma no local de punção venosa para coleta de sangue, o que será minimizado por cuidados na punção que será feita por um coletor experiente.

O(A) senhor(a) não está abrindo mão de seus direitos legais ao assinar esse termo. A recusa em participar deste estudo não implicará em qualquer prejuízo de relacionamento médico ou pessoal.

Em qualquer etapa deste estudo, o(a) Sr.(Sra.) terá acesso aos profissionais responsáveis pelo projeto para esclarecimento de eventuais dúvidas pelo telefone (31) 3409-8073. Os profissionais responsáveis são: Dr. Leonardo Cruz de Souza e Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira Jr. A Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG poderá ser contatada pelo telefone (31) 3409-4592 ou no endereço Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II – 2º andar – Sala 2005 – Campus Pampulha – Belo Horizonte, MG, Brasil – CEP 31270-901.

As informações obtidas serão analisadas juntamente com as de outros participantes. A identificação dos participantes não será divulgada em nenhuma circunstância.

O(A) Sr. (Sra.) tem o direito à privacidade e ao sigilo e os profissionais irão tomar as devidas precauções para proteger a confidencialidade dos seus registros. Seu nome, bem como qualquer outra informação que possa permitir sua identificação, não aparecerá em nenhuma apresentação ou publicação resultantes deste estudo.

Cabe ao participante decidir sobre a opção de participar ou não deste estudo. O (A) participante deve ter ciência de que, a qualquer momento, ele(a) pode retirar o seu consentimento de participação, sem que isso implique em perda de direitos pré-existentes ou prejuízo na assistência médica.

Este Termo de Consentimento é feito em duas vias, sendo que uma permanecerá em poder do(a) participante e a outra será arquivada pelo pesquisador responsável.

Confirmo que fui devidamente esclarecido(a) sobre os propósitos e os procedimentos deste estudo e, livremente, aceito participar deste estudo.

Nome por extenso:

Assinatura:

Local e data:

Declaro que pessoalmente expliquei ao participante os propósitos e procedimentos deste estudo.

Nome por extenso:

Assinatura:

Local e data:

ANEXO F: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 17850513.2.0000.5149

Interessado(a): Prof. Antônio Lúcio Teixeira Júnior
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 21 de agosto de 2013, o projeto de pesquisa intitulado "**Cognição sócio-emocional: estudo clínico, de neuroimagem e de biomarcadores**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO G: PROTOCOLO DE AQUISIÇÃO DE IMAGENS 3DT1

Sequência T1	
Multi-transmit	yes
FOV FH (mm)	256
FOV RL (mm)	256
FOV AP (mm)	180
Voxel size FH (mm)	1
Voxel size RL (mm)	1
Voxel size AP (mm)	1
Recon voxel size (mm)	1
Fold-over suppression	no
Slice oversampling	default
Reconstruction matrix	256
Stacks	1
slices	180
slice orientation	coronal
fold-over direction	RL
fat shift direction	F
Stack Offc, AP (P=+mm)	1,05345964
Stack Offc, RL (L=+mm)	-1
Stack Offc, FH (H=+mm)	-11,0838118
Ang, AP (deg)	-3,27772236
Ang, RL (deg)	0,063797198
Ang, FH (deg)	1,75550485
Scan type	Imaging
Scan mode	3D
technique	FFE
Contrast enhancement	T1
Acquisition mode	cartesian

Fast Imaging mode	TFE
shot mode	multishot
TFE factor	256
3D free factor	no
startup echoes	default
shot interval	shortest
profile order	linear
turbo direction	Y
Echoes	1
partial echo	no
shifted echo	no
TE	shortest
Flip angle (deg)	8
TR	shortest