

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

LUCIANO INÁCIO MARIANO

**ESTUDO NEUROPSICOLÓGICO E DE NEUROIMAGEM ESTRUTURAL DA
APATIA E COGNIÇÃO SOCIAL NA DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL E NA
DOENÇA DE ALZHEIMER**

BELO HORIZONTE

2023

LUCIANO INÁCIO MARIANO

**ESTUDO NEUROPSICOLÓGICO E DE NEUROIMAGEM ESTRUTURAL DA
APATIA E COGNIÇÃO SOCIAL NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA
DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL E DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de doutor em Neurociências

Área de concentração: Neurociências clínicas

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Cruz de Souza

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Caramelli

Belo Horizonte

2023

043

Mariano, Luciano Inácio.

Estudo neuropsicológico e de neuroimagem estrutural da apatia e cognição social na demência frontotemporal e na doença de Alzheimer [manuscrito] / Luciano Inácio Mariano. – 2023.

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

Orientador: Leonardo Cruz de Souza. Coorientador: Paulo Caramelli.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Neurociências.

1. Neurociências. 2. Apatia. 3. Demência Frontotemporal. 4. Doença de Alzheimer. 5. Neuroimagem. I. Souza, Leonardo Cruz de. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8



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

FOLHA DE APROVAÇÃO

Estudo neuropsicológico e de neuroimagem estrutural da apatia e cognição social na demência frontotemporal e na doença de Alzheimer

LUCIANO INÁCIO MARIANO

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

Profa. Eneida Mioshi

University of East Anglia

Prof. Florindo Stella

UNESP

Prof. Lucas Porcello Schilling

PUC-RS

Profa. Sarah Teixeira Camargos

UFMG

Prof. Leonardo Cruz de Souza - Orientador

UFMG

Belo Horizonte, 31 de março de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Lucas Porcello Schilling, Usuário Externo**, em 31/03/2023, às 10:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Leonardo Cruz de Souza, Professor do Magistério Superior**, em 02/05/2023, às 09:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sarah Teixeira Camargos, Membro de comissão**, em 02/05/2023, às 18:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Florindo Stella, Usuário Externo**, em 05/05/2023, às 09:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eneida Mioshi Hornberger, Usuária Externa**, em 06/05/2023, às 14:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2145673** e o código CRC **57C41703**.

[...]

*Esta dança que danço me dá
Forças vivas para alentar
A mensagem que trago em meu ser
Toda a gana que tenho em viver*

*Minha dança é de negro
Quero ver meu pé sangrar
Quebro meu cativo
Com um canto que é milenar*

*Canto um canto de adoração
Canto um canto de meditação
Canto um canto de libertação
Canto o canto das massas, eu sei*

*Oh, eu sou Ilê do Malê
Ilê do Malê
Oh, eu sou Ilê do Malê
Ilê do Malê, filho de rei
Eu sou Ilê do Malê
Ilê do Malê, filho de rei
Eu sou Ilê do Malê
Ilê do Malê*

*Cante e dance meu povo
Que o mundo está pra mudar
A mudança é preciso
É tempo do rei reinar*

*Cante com peito e coração
Cante e faça cantar multidão
Cante e dance, seja onde for
Cante e faça como fez o avô*

*Minha dança é de negro
Quero ver meu pé sangrar
Quebro meu cativo
Com o canto que é milenar...*

[Trecho de “Filho de Rei” - Canção de Mateus Aleluia e Pastoras do Rosário]

AGRADECIMENTOS

Ao rascunhar os meus agradecimentos retomei os que fiz quando do meu mestrado e notei uma grande semelhança. Creio que coisas axiológicas são axiológicas mesmo e, portanto, perdurarão. É por isso que novamente começo agradecendo aos meus pais, Antônio e Perpétua, pelo incomensurável apoio nesses anos todos, verdadeiros bastiões de carinho, afeto e caráter. Quero saudar aqui minhas avós, dona Carmelinda e dona Maria do Socorro, e na figura delas cumprimentar meus ancestrais, em profundo respeito e admiração pelos caminhos mais desvalidos e estoicamente honrosos que trilhamos para chegar até aqui.

Aos meus irmãos, Ronailton e Suzan, e às minhas sobrinhas, Sofia e Júlia, por me entenderem – ou ao menos tentarem – e por saberem que a distância e as muitas ausências são físicas, mas jamais afetivas. Reconheço neles um carinho diário e tácito, como todas as coisas que nos nutrem no mais básico e no mais essencial. Na figura deles saúdo minha grande família itabirana.

Aos meus muitos amigos que compuseram apoio sonante nesse percurso. Particularmente, agradeço à Renata Caetano pela amizade de décadas, pelos cafés de décadas, e pelo carinho atemporal. À Clarisse Friedlaender, pelos memes!, mas sobretudo pelo dedicado amparo para que eu pudesse fazer tantas coisas ao mesmo tempo (e poder dizer às pessoas que eu faço tantas coisas ao mesmo tempo). À Michele Ferreira, amiga que navegou nas mesmas águas dos aflitos do doutorado, e me ajudou a manter a sanidade, o humor e a leveza. Especiais agradecimentos também aos outros muitos amigos, nomeando aqui apenas alguns: Cassiana Corradi, Flávia Simão & Lucas Ed., Monique Araújo, Lafaiete Moreira & Giselle Guimarães [& Helena!], Juliana Giosa, Júlia Fonseca, que estão presentes, cada qual ao seu tempo, mas geralmente com bom vinho e bom humor. Obrigado por ouvirem muitas lamúrias e ajudarem a acertar o curso.

Ao meu orientador, Leonardo Cruz de Souza, que me ensinou um mundo de coisas, mundo, mundo, vasto mundo de coisas incontáveis, inenarráveis e veneráveis. Sua amizade, caro Leo, me comove profundamente, creia-me.

Ao meu coorientador, Paulo Caramelli, por sua generosidade, sagacidade e indelével apoio, que me recebeu em seu grupo e permitiu uma transformação no meu percurso. Nessa linha, não posso deixar de registrar meus agradecimentos ao prof. Antônio Lúcio Teixeira Júnior, motor primário de meu (re)ingresso à universidade.

Aos colegas, amigos e professores do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento da UFMG que são muitos e, assim, muito me ensinaram, me acudiram e me ajudaram a me tornar um profissional e uma pessoa melhor.

Aos membros do grupo “Os Frontais” pelas mensagens inspiradoras e carinhosas.

À Caroline Araújo pela paciência e instrução nas batalhas burocráticas. Ao Thiago Maciel pela incrível ajuda com as análises de neuroimagem.

À FRACTAL Núcleo de Avaliação Psicológica, por tudo que ela representa e a todos que nela depositam sua confiança e seu admirável empenho.

Ao Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais (CEFET-MG) e à Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), instituições que mudaram o curso de minha vida, me possibilitaram alçar voos nunca antes pensados e soldaram em mim o respeito à Educação.

Ao *Global Brain Health Institute* (GBHI), ao *Atlantic Institute* e à *Alzheimer’s Association*, por me tratarem com tamanho respeito e generosidade, permitindo que meu trabalho pudesse alcançar cenários diversos e escalar em proporção inesperada.

Por fim, mas seguramente não menos importante, aos pacientes e seus familiares. Não há palavras suficientes para reconhecer o valor da contribuição de vocês para o progresso da pesquisa e, acima de tudo, me faltam palavras para expressar a admiração pela força cotidiana e o exemplo perene.

RESUMO

A apatia é uma das principais alterações neuropsiquiátricas das demências e afeta dimensões, como as motoras, emocionais e cognitivas. A ocorrência de apatia dificulta o diagnóstico diferencial entre as diferentes causas demenciais. O objetivo geral desta tese é investigar a interface entre apatia e cognição social na variante comportamental da demência frontotemporal (DFTvc) e na doença de Alzheimer (DA), investigando também seus correlatos neurais.

Nesse trabalho, foram incluídos pacientes com DFTvc, DA e indivíduos controles cognitivamente saudáveis. Os grupos foram pareados por idade, sexo, escolaridade e tempo de doença (no caso dos pacientes). Todos foram submetidos à avaliação neuropsicológica e ao exame de ressonância nuclear magnética (RNM) de 3 Tesla. A avaliação de apatia foi feita pela Escala de Apatia de Starkstein (EAS).

No ESTUDO 1 foram incluídos 22 pacientes com DFTvc, 20 pacientes com DA e 23 controles. O objetivo foi determinar a acurácia diagnóstica (DFTvc vs. DA) da versão reduzida da Bateria de Cognição Socioemocional (“Mini-SEA”) na presença de apatia. Os resultados mostraram boa acurácia para o diagnóstico diferencial entre DA e DFTvc (AUC = 0,87), independentemente da presença de apatia.

O ESTUDO 2 investigou os correlatos neurais da apatia em um grupo de pacientes com DFT (n=20), DA (n=19) e também indivíduos controle cognitivamente saudáveis (n=20). As imagens foram processadas utilizando-se o programa FreeSurfer e dados de espessura cortical foram adquiridos para 68 regiões cerebrais. As medidas foram correlacionadas com o escore da EAS em modelo de regressão linear multivariada. Na DA, o modelo encontrou apenas o córtex entorrinal esquerdo ($F(1,31) = 5,17$; $p = 0.030$; $R^2 = 0.527$) estatisticamente associada à apatia. Já o modelo para DFTvc identificou mais regiões, a saber: córtex orbitofrontal lateral direito ($F(1,30) = 5,69$; $p=0,009$; $R^2=0,804$), córtex cingulado anterior rostral direito ($F(1,29) = 4,96$; $p=0,003$; $R^2=0,856$); córtex orbitofrontal lateral esquerdo ($F(1,28) = 4,68$; $p=0,042$; $R^2=0,877$), córtex do giro pré-central esquerdo ($F(1,27) = 4.35$; $p=0,027$; $R^2=0,897$), e o córtex do giro pós-central esquerdo ($F(1,26) = 3.99$; $p=0,019$; $R^2=0,917$). Esses resultados demonstram que um mesmo construto está associado a múltiplas regiões cerebrais, o que reforça sua multidimensionalidade.

Palavras-chave: apatia, doença de Alzheimer, demência frontotemporal, neuroimagem, FreeSurfer.

ABSTRACT

Apathy is one of the main neuropsychiatric changes in dementia and affects different behavioral dimensions, such as motor, emotional and cognitive. The occurrence of apathy hinders the differential diagnosis between the different causes of dementia. The main objective of this thesis is to investigate the interface between apathy and social cognition in the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD) and Alzheimer's disease (AD), also investigating their neural correlates.

In this work, patients with bvFTD, AD and cognitively healthy controls were included. The groups were matched by age, sex, education and disease duration (in the case of patients). All subjects were submitted the neuropsychological assessment and 3 Tesla magnetic resonance imaging (MRI). Apathy was assessed using the Starkstein Apathy Scale (SAS).

In STUDY 1, 22 bvFTD patients, 20 AD patients and 23 controls were included. The objective was to determine the diagnostic accuracy (DFTvc vs. AD) of the reduced version of the Socio-Emotional Cognition Battery ("Mini-SEA") in the presence of apathy. The results enjoyed good accuracy for the differential diagnosis between AD and bvFTD (AUC = 0.87), regardless of apathy.

STUDY 2 investigated the neural correlates of apathy. Images were processed using the FreeSurfer program and cortical thickness data were acquired for 68 brain regions. The measures were correlated with the SAS score in a regression model. In AD, the multivariate linear regression model found that the left entorhinal cortex ($F(1,31) = 5.17$; $p = 0.030$; $R^2 = 0.527$) was the only region statistically associated with apathy. The model for bvFTD identified more regions that statistically complied with the apathy score, namely: right lateral orbitofrontal cortex ($F(1,30) = 5.69$; $p=0.009$; $R^2=0.804$), right rostral anterior cingulate cortex ($F(1,29) = 4.96$; $p=0.003$; $R^2=0.856$); left lateral orbitofrontal cortex ($F(1,28) = 4.68$; $p=0.042$; $R^2=0.877$), left precentral gyrus cortex ($F(1,27) = 4.35$; $p=0.027$; $R^2= 0.897$), and the left post-central gyrus cortex ($F(1,26) = 3.99$; $p=0.019$; $R^2=0.917$). These results demonstrate that the same concept or symptom is associated with multiple brain regions, which reinforces its multidimensionality.

Keywords: apathy, Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, neuroimaging, FreeSurfer.

LISTA DE FIGURAS

Study 2: Supplementary Figure 1: Receiver Operator Curve (ROC) analysis for SAS-C score in the clinical groups (AD x bvFTD).....	109
--	-----

LISTA DE TABELAS

STUDY 2 Table 1: Demographical, clinical, neuropsychological, and behavioural results ...	93
STUDY 2 Table 2: Multiple regression outcomes for apathy and brain regions - AD+Controls	94
STUDY 2 Table 3: Multiple regression outcomes for apathy and brain regions - bvFTD+Controls.....	95
STUDY 2 - Supplementary table 1: Results for receiver operator characteristics curve analysis for apathy in the clinical groups (AD vs bvFTD).....	98
STUDY 2 - Supplementary table 2: Spearman Correlation between Apathy score and brain regions in the Control group.....	99
STUDY 2 - Supplementary table 3: Spearman Correlation between Apathy score and brain regions in the bvFTD group	101
STUDY 2 - Supplementary table 4: Spearman Correlation between Apathy score and brain regions in the AD group.....	103
STUDY 2 - Supplementary table 5: Spearman Correlation between Apathy score and brain regions in the AD+Control group	105
STUDY 2 - Supplementary table 6: Spearman Correlation between Apathy score and brain regions in the bvFTD+Control group	107

LISTA DE ABREVIATURAS

APP: Afasia primária progressiva

APPvnf: Afasia primária progressiva variante não-fluente

APPvs: Afasia primária progressiva variante semântica

AT(N): Modelo Amilóide - Tau - Neurogeneração

BCB: Bateria Cognitiva Breve

BPSD: Sintomas psicológicos e comportamentais da demência (do inglês *Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia*)

CCA: Córtex cingulado anterior

CCL: Comprometimento cognitivo leve

COF: Córtex orbitofrontal

CPF: Córtex pré-frontal

CS: Cognição social

DA: Doença de Alzheimer

DAS: Escala Dimensional de Apatia (do inglês *Dimensional Apathy Scale*)

DAvc: Doença de Alzheimer variante comportamental

DFT: Demência frontotemporal

DFTvc: Demência frontotemporal variante comportamental

DFT-DNM: Espectro demência frontotemporal e doença do neurônio motor

DLFT: Degeneração lobar frontotemporal

DN: Doenças neurodegenerativas

DNM: Doença do neurônio motor

DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais – 5ª edição

DSM-5-TR: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais – 5ª edição revisada

EAA: Escala de avaliação de apatia

EAS: Escala de apatia de Starkstein

ELA: Esclerose lateral amiotrófica

ENF: Emaranhados neurofibrilares

FAB: Bateria de avaliação frontal (do inglês *Frontal Assessment Battery*)

FDT: Teste dos Cinco Dígitos (do inglês *Five Digit Test*)

FE: Funções executivas

IA: Inventário de Apatia

IWG: *International Working Group*

LARS: Escala de Apatia de Lille (do inglês *Lille Apathy Rating Scale*)

MBI: Comprometimento comportamental leve (do inglês *Mild Behavioural Impairment*)

Mini-SEA: Bateria de Avaliação de Cognição Socioemocional - versão reduzida (do inglês *Social Emotional Assessment*)

MMSE: Mini Exame do Estado Mental (do inglês *Mini Mental State Examination*)

NPI: Inventário neuropsiquiátrico (do inglês *Neuropsychiatric Inventory*)

PET-FDG: Tomografia por emissão de pósitrons com radiofármaco fluorodesoxiglicose (do inglês *Positron emission tomography with radiopharmaceutical fluorodeoxyglucose*)

PQt: Pontuação Quantitativa do Teste de Hayling – Parte B

PQl: Pontuação Qualitativa do Teste de Hayling – Parte B

PSP: Paralisia supranuclear progressiva

SN: Sintomas neuropsiquiátricos

SPECT: *Single photon emission computed tomography*

TDM: Transtorno depressivo maior

TFP: Teste de faux-pas

TNL: Transtorno Neurocognitivo Leve

TNM: Transtorno Neurocognitivo Maior

ToM: Teoria da mente (do inglês *Theory of Mind*)

VBM: Morfometria baseada em voxels (do inglês, *Voxel Based Morphometry*)

SUMÁRIO

PRÓLOGO	17
1. INTRODUÇÃO	19
1.1. Doenças neurodegenerativas	19
1.1.1. Doença de Alzheimer	21
1.1.2. Demência frontotemporal variante comportamental	26
1.2. Apatia e instrumentos de avaliação	31
1.4. Apatia e depressão	40
1.5. Cognição social (CS)	42
2. RELEVÂNCIA & JUSTIFICATIVA	49
3. OBJETIVOS	50
3.1. Objetivo geral	50
3.2. Objetivos específicos:	50
4. MÉTODOS	51
4.1. Participantes:	51
4.1.1. Pacientes:	51
4.1.2. Controles	51
4.1.3. Critérios de exclusão:	52
4.2. PROCEDIMENTOS	53
4.2.1. Avaliação neuropsicológica	53
4.2.2. Análise estatística	60
4.2.3. Análise de neuroimagem	61
4.3 Aspectos éticos	62
5. RESULTADOS	63
5.2. Estudo 1:	63
5.3. Estudo 2 (em preparação – manuscrito preliminar)	75
6. CONCLUSÃO	110
7. ETAPAS FUTURAS E PERSPECTIVAS	110
8. REFERÊNCIAS	112
9. ANEXOS	122
9.1. Anexo 1: Termo Consentimento Livre e Esclarecido	122
9.2. Anexo 2: Decisão Comitê de Ética	124
9.3. Anexo 3: Escala de Apatia de Starkstein – Versão Cuidador	125
9.4. Anexo 4: Escala de Apatia de Starkstein – Versão Autorrelato	126
9.5. Anexo 5: Teste de Faux Pas (versão paciente).	127

PRÓLOGO

Ao se falar sobre o tema da apatia, é costumeiro que se remonte à etimologia da palavra, “*apátheia*” ou “*a páthos*”, que vem do grego, e significa a ausência de paixão, ou seja, a falta de um engenho que faça as coisas girar e irem adiante. Essa é uma tradição honrosa de se recuperar, certamente.

Não obstante, uma das coisas que mais me impressiona diante dos pacientes apáticos, especialmente os profundamente apáticos, é entender onde está o espírito daquela pessoa. Falta àquela pessoa paixão, ou seja, há uma “*a páthos*”, mas e então, o que exatamente se esvaiu? Qual paixão exatamente? O espírito todo? Sua alma? Decerto que não...

Retomando alguns escritos, reencontrei-me com o conceito de *conatus*, do grande filósofo holandês Baruch Spinoza (1632 – 1677). Spinoza sempre foi um filósofo de profundo interesse para mim, embora eu não tenha muito arcabouço para tratar dos campos filosóficos. O que me chama a atenção nos escritos spinozianos é sua simplicidade e profundez ao mesmo tempo. Com uma visão de mundo monista desde o início, Spinoza acabou por sofrer uma série de aflições, sendo mesmo expulso do meio judaico. Sua falta? Edificar uma teoria e uma ética com uma visão em que Deus, ou a Natureza, estava em tudo e que tudo guarda a oportunidade de expressar o todo.

Seguramente, não vou me aventurar a tratar de Spinoza, porque, reitero, não tenho essa capacidade. Mas a ideia de *conatus* me parece particularmente interessante na apatia. A palavra *conatus*, em si, vem do latim e significa “esforço” (algo que chamará a atenção do leitor atento no campo da apatia). O *conatus* seria “a potência do ser”, ou seja, uma potência perene e em busca de se realizar. Nos contextos mais oportunos, o *conatus* aumenta, a potência do ser acresce, e isso é o que caracterizaria algo como bom. Nos contextos mais adustos, o *conatus* reduz, a potência do ser decresce, e isso é o que caracterizaria algo como ruim. Há aí uma série

de princípios éticos, mas o melhor que eu posso recomendar é a leitura direta dos tomos da Ética do nobre filósofo de origem sefardita.

Rememoro apenas a ideia do *conatus* estando ali diante do paciente apático. Onde está sua potência? Terá sido perdida? Na ótica de Spinoza não, isso não é possível. A mim também me parece impossível que uma força latente e potente, tão original, se perca. Estamos diante de um *conatus* que não se realiza, de uma potência *possível*, mas que não se converte em si mesmo, em sua máxima potência *potente*. E, penso eu, é justamente por isso que aqui estamos estudando o fenômeno da apatia. Porque para além dos achados neuropsicológicos, das estruturas cerebrais, da espessura do córtex orbitofrontal ou qualquer outra região, para muito além e, melhor dizendo, para muito antes, há ali uma potência. E essa é a única ótica que faz, ao apagar das luzes, valer a pena buscar entender o que aconteceu com essa potência.

Só faz sentido ler todas essas páginas se, no fim, tentaremos ser ocasião para expressão máxima da potência do outro, na busca do melhor para nosso (coletivo) *conatus*. Afinal, carregamos a mesma fagulha. E uma pequena parte que apaga em um, apaga em nós todos. Igualmente, uma pequena potência que se ilumina em um, se realiza em todos nós.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Doenças neurodegenerativas

As doenças neurodegenerativas (DN) são afecções do sistema nervoso cujo denominador comum é a perda neuronal em regiões específicas e que, paulatina e progressivamente, conflui para outras regiões, concorrendo para o agravamento do quadro (CHI; CHANG; SANG, 2018). Quando essas doenças comprometem o funcionamento cognitivo e produzem declínio funcional, ou seja, um prejuízo da capacidade de realizar as tarefas do dia a dia e/ou de autocuidado, faz-se o diagnóstico de síndrome demencial.

Os estudos das demências vêm de longa data e os avanços nos campos decorrem tanto de feitos tecnológicos, como desenvolvimento e aperfeiçoamento de técnicas de neuroimagem, quanto de mudanças conceituais, que refletem o entendimento da natureza evolutiva das doenças. Um exemplo desse último desenvolvimento, é o próprio conceito de comprometimento cognitivo leve (CCL) proposto por Petersen e cols. (PETERSEN et al., 2001, 2018). No estágio de CCL, tem-se uma alteração cognitiva leve, muitas vezes circunscrita a algum(ns) domínio(s) cognitivo(s), mas sem comprometimento significativo da funcionalidade.

O conceito de CCL, portanto, emerge do entendimento de que os quadros demenciais são o resultado avançado de uma cadeia de eventos anteriores que ocorrem no cérebro. E essa cadeia de eventos pode advir de uma série de fatores, de sorte que o CCL e as síndromes demenciais têm múltiplas etiologias (PETERSEN et al., 2018). Na prática clínica, essa variabilidade incorre em fenomenologias e prognósticos igualmente diversos.

Uma parcela de pacientes com CCL cursa com evolução para demência e a clínica dessa condição guarda natural relação com a patologia subjacente ao CCL. Cerca de 50% dos quadros

de CCL evoluem para o estágio de demência da doença de Alzheimer (DA) (ALZHEIMER'S ASSOCIATION REPORT, 2021).

Como o presente trabalho versa sobre a Demência frontotemporal (DFT), é oportuno mencionar também o termo comprometimento *comportamental* leve (MBI¹, do inglês *mild behavioural impairment*), proposto por Taragano e colaboradores (2009).

O MBI surge na senda de compreender os estágios iniciais da DFT, quando os marcadores clássicos ainda não estão satisfeitos, mas existem alterações comportamentais de relevo. Tal qual o CCL, o MBI configura um estágio de transição entre a condição saudável e a de declínio cognitivo de tipo demencial. Para além disso, o conceito valoriza a *aquisição* de sintomas neuropsiquiátricos, ou seja, o MBI é uma condição que representa uma mudança no padrão comportamental usual da pessoa e não se aplicaria, inicialmente, àqueles que já têm padrão psiquiátrico ao longo da vida (ISMAIL et al., 2016). É nessa ótica que a alteração comportamental representaria um pródromo da demência frontotemporal (DFT).

Atualmente, já se sabe que o conceito de MBI está associado ao próprio CCL, uma vez que distúrbios comportamentais podem coocorrer com déficits cognitivos (KASSAM et al., 2022) e não mais se restringe à DFT, mas à própria patologia da DA, de maneira que a presença de MBI representa um risco aumentado de conversão de um quadro leve para um estágio demencial em geral (JOHANSSON et al., 2021; RUTHIRAKUHAN et al., 2022; MIAO et al., 2022).

Ainda falando de terminologias, a 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), publicada em 2013, propôs uma mudança na terminologia de demências, sugerindo o uso do termo Transtorno Neurocognitivo Maior (TNM) (AMERICAN

¹ A fim de se evitar confusões com a abreviação de “comprometimento comportamental leve”, que em português coincidiria com CCL, optou-se por adotar a abreviação inglesa.

PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). A ideia era tanto reforçar o caráter neurobiológico por trás das condições patológicas, quanto também reduzir o estigma associado a essas doenças. A 5ª edição revisada do DSM-5 (DSM-5-TR) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022) persiste com entendimento similar. Outrossim, para o CCL há a proposta do termo Transtorno Neurocognitivo Leve (TNL), o que reforça a gradação entre o TNL e o TNM.

A proposta do DSM-5 é louvável, mas não tem encontrado guarida nas publicações, já que o termo “demência” tem largo lastro histórico e na literatura especializada. De toda sorte, hoje sabe-se cada vez mais que “demência” é um conceito abrangente e o avanço do conhecimento tem permitido maior clareza e detecção de doenças e cursos patológicos muitos anos antes.

Dois tipos de síndromes demenciais nos interessam nesse trabalho: a DA e a demência frontotemporal variante comportamental (DFTvc), que são mais detidamente explanadas adiante.

1.1.1. Doença de Alzheimer

A DA é a principal causa de demência em todo o mundo, com prevalência de 5,3% das pessoas de 65 a 74 anos, 13,8% das pessoas de 75 a 84 anos e 34,6% das pessoas com 85 anos ou mais (ALZHEIMER’S ASSOCIATION REPORT, 2021). No Brasil, estudos de prevalência mostram um índice maior de diagnóstico de demência em populações mais jovens, com prevalência de 7,3% de quadros demenciais já entre as idades de 60 a 64 anos (CÉSAR et al., 2016). O precário acesso da população aos serviços de saúde faz com que fatores se acumulem e, muitas vezes, o diagnóstico nem seja devidamente feito em nosso contexto (FETER et al., 2021).

A DA tem intensa repercussão na qualidade de vida da pessoa afetada, nos seus familiares e na sociedade em geral (PFEIFER et al., 2013). Do ponto de vista clínico, a DA é tipicamente associada a um padrão de déficit de memória episódica, especialmente para fatos e informações recentes, que piora com o progredir do tempo e não pode ser explicado por outra condição de saúde geral ou mental (DUBOIS et al., 2014). Tal apresentação amnésica típica ocorre em cerca 70% dos casos (MURRAY et al., 2011; DUBOIS et al., 2014).

Embora a memória seja ainda um dos grandes marcadores clínicos da DA, perturbações específicas desse domínio cognitivo não são mais obrigatórias para o diagnóstico da doença, avanço já assimilado tanto pelo DSM-5 (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013) quanto pela 11ª edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-11) (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2019). De fato, atualmente se reconhece a ocorrência de formas não-amnésicas da DA, tais como a atrofia cortical posterior, a afasia logopênica e a variante comportamental/disexecutiva da DA (DAvc), que não apresentam comprometimento preponderante da memória episódica (WARREN; FLETCHER; GOLDEN, 2012; OSSENKOPPELE et al., 2022).

Apenas para registro sumário das apresentações clínicas dessas condições, na atrofia cortical posterior predominam déficits de processamento visual, com preservação da acuidade visual em si (SCHOTT; CRUTCH, 2019). Já a afasia logopênica é caracterizada por déficits primários da produção de linguagem e por uma redução da memória fonológica de curto prazo (RAMANAN et al., 2022), e a DAvc é caracterizada por uma série de sintomas neuropsiquiátricos (ex. apatia, agitação e ansiedade, mas também desinibição, irritabilidade, etc) que mimetizam inclusive a fenomenologia da DFTvc (OSSENKOPPELE et al., 2022). Ainda para fins de registro, anota-se que a degeneração corticobasal pode também ter patologia de tipo DA, mas é um quadro neurodegenerativo raro com predomínio de múltiplos sintomas

cognitivos – como déficits disexecutivos, viso-espaciais, de linguagem expressiva, dentre outros – e também sintomas motores extrapiramidais (CONSTANTINIDES et al., 2019).

Os marcadores patológicos da DA são as placas amiloides e os emaranhados neurofibrilares (ENF) compostos pela proteína Tau (SCHELTENS et al., 2021), ambos resultados de uma progressiva e paulatina mudança na homeostase do parênquima cerebral. A título histórico, é oportuno destacar que as placas amiloides estão no berço da DA, uma vez que foram descritas pelo próprio Dr. Alois Alzheimer (1864 – 1915) após analisar os tecidos cerebrais de sua notória paciente Auguste Deter (1850 – 1906), nos idos de 1907 (DROUIN; DROUIN, 2017) .

O peptídeo precursor da beta-amiloide tem função fisiológica no crescimento e no reparo neuronal, mas, por razão ainda desconhecida, esse precursor sofre uma modificação na sua conformação, o que resulta em um processo de agregação de proteínas. Inicialmente, são formados monômeros e oligômeros, passando por profibrilas e formações fibrilares filamentosas (HAMPEL et al., 2021). Essas últimas, então, vão se agregando e formam o núcleo denso das placas amiloides, as quais se situam no meio extracelular. Cumpre observar que as placas amiloides, também conhecidas como placas senis, são lesões complexas, visto que são também compostas por degeneração de dendritos e ativação microglial no seu entorno.

Segundo o modelo da cascata amiloide, a amiloidose (acúmulo de peptídeo beta-amiloide ($A\beta_{42}$) no tecido cerebral) é o evento patológico inicial da DA, ocorrendo seja por uma produção exagerada do peptídeo, seja por sua degradação insuficiente (HAMPEL et al., 2021; SCHELTENS et al., 2021). Como supramencionado, a teoria da cascata amiloide possui relevante lastro histórico e ainda é o modelo fisiopatológico mais comumente aceito para a DA, mas tal teoria tem sido desafiada por estudos clínicos e modelos animais (MULLANE; WILLIAMS, 2020). De toda sorte, propostas mais atualizadas têm se dedicado a entender se o

modelo seria mais válido para formas autossômicas do que para as esporádicas, ou mesmo proposto que o modelo amiloide é um dos diversos mecanismos que integram uma série de alterações da homeostase e que cursam para a apresentação da DA (TSE; HERRUP, 2017; MULLANE; WILLIAMS, 2020; LEVIN et al., 2022).

Há evidências de que a presença da proteína beta-amiloide é também necessária para a formação dos ENF de proteína Tau (NIZYNSKI; DZWOLAK; NIEZNANSKI, 2017; HAMPEL et al., 2021). A proteína Tau tem como função fisiológica a manutenção da dinâmica dos microtúbulos durante a maturação e o crescimento dos neurônios (GUO; NOBLE; HANGER, 2017). No entanto, aparentemente, a presença das placas amiloides aumenta mecanismos de fosforilação da proteína Tau, por meio da ativação da enzima GSK3 β , modificando sua forma e função, desestabilizando as atividades microtubulares e provocando morte neuronal. O conjunto de proteínas Tau alteradas, sobretudo as fosforiladas, acaba por se agregar como filamentos dentro do citoplasma e do núcleo neuronal, e não nas típicas regiões axonais, concorrendo para a perda da homeostase neuronal e sua posterior falência. Embora os ENF também tenham sido reportados pelo Dr. Alois Alzheimer, em 1907, é mais que oportuno mencionar os trabalhos do Dr. Oskar Fischer (1876 – 1942), pioneiro no estudo de alterações patológicas associadas à neurodegeneração (GOEDERT, 2008).

Todo esse conjunto de fatores que provocam morte celular engendra um ciclo vicioso de dano cerebral, o qual resulta nos padrões de atrofia das regiões afetadas. Sabe-se hoje que esse mecanismo se inicia cerca de duas décadas antes do surgimento dos sinais clínicos dos pacientes (LEUZY et al., 2019). Em 2009, Dubois e cols. (2009) já faziam discussões a respeito de como o conceito de CCL era heterogêneo demais para satisfatoriamente diagnosticar a presença de DA precoce e vaticinavam a importância de manter o uso de marcadores clínico-cognitivos, como o déficit de memória episódica em testes específicos para avaliar o

armazenamento e a evocação espontânea – componentes marcadamente associados à atividade hipocampal (EKSTROM; RANGANATH, 2018) – e a presença de alterações de neuroimagem e de marcadores líquóricos das proteínas beta-amiloide e tau.

O avanço no entendimento da patologia da DA tem produzido debates interessantes acerca do tipo de critério diagnóstico que se deve adotar, uma vez que os substratos fisiopatológicos ocorrem décadas antes da emergência do quadro sintomático padrão (JACK et al., 2010). Em 2016, Jack e colaboradores (2016) publicaram a proposta do modelo AT(N), que se baseia numa abordagem exclusivamente biológica para o diagnóstico de DA. Por esse modelo, o “A” corresponde à patologia amiloide; o “T”, à patologia Tau fosforilada, e o “N” aos processos de neurodegeneração, que podem ser documentados, por exemplo, por meio de exames de neuroimagem indicando atrofia em regiões cerebrais específicas ou por biomarcadores periféricos de lesão neuronal, como os neurofilamentos de cadeia leve.

O modelo AT(N) possui uma série de méritos, principalmente por criar um consenso baseado em biomarcadores mais objetivamente mensuráveis, mas não foi imune a críticas, como as feitas pelo Grupo Internacional de Trabalho sobre DA (*International Working Group – IWG*) (DUBOIS et al., 2021). O IWG descreve limitações ainda vigentes na especificidade dos biomarcadores em diagnosticar DA e que a inobservância de sintomas clínicos condizentes com a doença pode levar a condições de delicado diagnóstico, por exemplo, quando se há marcadores positivos, mas não há sinal de declínio cognitivo. Ademais, outros autores também têm argumentado que o uso exclusivo de biomarcadores para definição diagnóstica requereria alto grau de precisão metodológica nas dosagens biológicas envolvidas, óbice ainda não de todo solucionado, visto que há grande variabilidade nas dosagens de marcadores líquóricos, por exemplo. Por fim, o uso de biomarcadores deve ser analisado com cuidado em contexto de

dificuldade de acesso a tecnologias de altas complexidade e custo, como é o caso dos países de baixa e média-renda (PARRA et al., 2021).

Em função de sua recenticidade, é natural aguardar avanços e aprimoramentos do modelo AT(N). De toda forma, uma metanálise com 83 estudos com dados de sangue periférico e análise de biomarcadores pertencentes ao modelo AT(N) demonstrou variabilidade na mensuração de marcadores consoante as metodologias de dosagem adotadas (ex. ELISA ou SIMOA), mas com o diagnóstico diferencial entre pacientes e controles feito com acurácia suficiente para admitir a continuidade desse tipo de investigação (KOYCHEV et al., 2021). Também há dados prospectivos compilados em revisão sistemática e metanálise que mostram dosagem periférica de biomarcadores capaz de estimar e prever risco de progressão para demência devida à DA, sendo que alterações da razão tau/A β 42 a que possui um dos maiores níveis de risco de conversão de CCL para DA (RR: 5,15; Intervalo de Confiança (95%): 1,60 – 16,57) (LI et al., 2022).

1.1.2. Demência frontotemporal variante comportamental

A DFTvc é uma condição que afeta componentes comportamentais, executivos e de linguagem, sendo uma das principais causas de demência, principalmente abaixo de 65 anos de idade (ONYIKE; DIEHL-SCHMID, 2013). Dados de prevalência de DFT no Brasil indicam índices de 0,17 e de 0,18% (CUSTODIO et al., 2013).

A DFTvc traz grande dificuldade diagnóstica, já que é usualmente confundida com transtornos psiquiátricos primários (WOOLLEY et al., 2011; DUCHARME et al., 2020) e com apresentações atípicas de DA (OSSENKOPPELE et al., 2022).

Fazendo jus a seu nome, a DFTvc é uma condição marcada por alterações comportamentais, usualmente notadas por desinibição social. Em 2011, Katya Rascovksy e colaboradores publicaram os critérios diagnósticos vigentes na atualidade. São propostos seis eixos de análise, sendo cinco deles de natureza comportamental e um neuropsicológico.

Os critérios comportamentais são: (i) desinibição comportamental, como comportamento inadequado, impulsivo e perda do decoro; (ii) apatia ou inércia; (iii) perda da empatia ou da simpatia, como a redução do interesse social ou da resposta emocional às necessidades alheias; (iv) presença de comportamento perseverativo, estereotipado ou comportamento ritualístico; e, (v) hiperoralidade e mudanças da alimentação, como mudança da preferência alimentar, compulsão alimentar, alcoólica ou tabagista, exploração oral de objetos não-comestíveis.

Já o critério neuropsicológico propõe déficit em tarefas executivas, relativa preservação da memória episódica e das funções viso-espaciais. Apesar dessa proposta, já se sabe que pacientes com DFTvc podem apresentar déficits mnemônicos de mesma magnitude que pacientes com DA (HORNBERGER; PIGUET, 2012). Trabalho recente publicado por nosso grupo também documenta prejuízo de memória episódica em pacientes com DFTvc (RESENDE et al., 2021).

Do ponto de vista cognitivo, a cognição social (CS) é o domínio que sofre maior dano na DFTvc, embora se deva reconhecer que ainda existem limitações metodológicas no estudo dessa função cognitiva (DODICH et al., 2021). Em linhas gerais, a CS organiza e regula o funcionamento mental (cognitivo e emocional) e comportamental, de maneira que sejam adequados ao contexto (SCHURZ et al., 2021). A CS será mais bem descrita em seção adiante.

Embora se possa pensar que a magnitude das alterações comportamentais da DFTvc seja intensa o suficiente para diferenciá-la da DA, estudos têm demonstrado sobreposição

neuropsicológica entre os quadros mais leves, como demonstrado por nosso próprio grupo (MARIANO et al., 2020)². Para além disso, como discutido anteriormente, uma parcela de pacientes com DA possui notável alteração comportamental, configurando a DAVc (OSSENKOPPELE et al., 2022).

Os critérios diagnósticos propõem três níveis de classificação de DFTvc: (i) DFTvc *possível*, feito quando três ou mais dos sintomas estão presentes de maneira persistente ou recorrente; (ii) DFTvc *provável*, quando há perda funcional clinicamente significativa (documentada por um cuidador ou por uma escala específica), e pela presença de achados de neuroimagem compatíveis com atrofia frontal ou temporal anterior em neuroimagem estrutural, ou hipoperfusão ou hipometabolismo em regiões frontais e/ou temporal anterior em neuroimagem funcional; e, (iii) "DFTvc com patologia de Degeneração Lobar Frontotemporal (DLFT) definida" quando os critérios para possível ou provável são satisfeitos e há evidências histopatológicas (em biópsia ou análise post-mortem) ou presença de uma mutação genética conhecida.

A DFTvc é um dos tipos de apresentação clínica das DFT, termo amplo que aglutina doenças cuja patologia tem predileção por regiões dos lobos frontais e temporais (especialmente nas regiões mais anteriores do lobo temporal) (BANG; SPINA; MILLER, 2015). Atualmente, a DFT é considerada uma síndrome clínica, que se subdivide nas formas com acometimento predominante da linguagem, designadas pelo termo afasia primária progressiva (APP), seja na variante semântica (APPvs), seja na variante não-fluente (APPvnf), e na forma com

² Para esclarecimento: essa publicação **não** se trata do artigo que compõe o Estudo 1 da sessão de resultados. A citação "Mariano et al., 2020" se refere ao artigo produzido durante o mestrado (Disinhibition in Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease: A Neuropsychological and Behavioural Investigation. Journal of the International Neuropsychological Society, v. 26, n. 2, p. 163–171, fev. 2020). Embora o artigo do mestrado tenha sido publicado online em 2019, sua publicação oficial se deu em 2020, mesmo ano da publicação do artigo do Estudo 1.

acometimento predominante do comportamento, a DFTvc, tema de interesse do presente estudo. A DFTvc é a apresentação mais comum de todos os fenótipos da síndrome.

Na neuroimagem, a DFTvc é usualmente notada por atrofia detectáveis ao exame de ressonância magnética ou por hipometabolismo em exames funcionais, como PET-FDG (Tomografia por emissão de pósitrons com radiofármaco fluorodesoxiglicose, do inglês *Positron emission tomography with radiopharmaceutical fluorodeoxyglucose*). Regiões no lobo frontal que são mais comumente alteradas incluem o córtex pré-frontal (CPF) lateral, medial, e, principalmente, o orbitofrontal (COF), além do córtex cingulado anterior (CCA), e do córtex insular adjacente (WHITWELL, 2019). Alterações de neuroimagem estrutural ou funcional também são importantes para o diagnóstico diferencial de condições psiquiátricas das neurodegenerativas como a DFTvc.

Do ponto de vista histopatológico, a DFTvc é classificada entre as degenerações lobares frontotemporais (DLFT), um amplo grupo patológico que integra as DFT e entidades clínicas com predomínio de sintomas motores, como a DFT associada à doença do neurônio motor (DNM) (espectro DFT-DNM), a síndrome corticobasal e a paralisia supranuclear progressiva (PSP) (MACKENZIE et al., 2010; RIEDL et al., 2014). Essas duas últimas são casos de parkinsonismo atípico.

Do ponto de vista fisiopatológico das DLFT, referências na área têm indicados mecanismos associados a duas grandes famílias (MACKENZIE et al., 2010; DICKSON et al., 2011; BAHIA; TAKADA; DERAMECOURT, 2013): (i) o subgrupo fisiopatológico DLFT-Tau, cuja alteração da proteína Tau modifica os mecanismos de estabilidade dos microtúbulos e de sobrevivência neuronal, como explanado anteriormente na DA; (ii) subgrupo fisiopatológico não relacionado à taupatia.

O subgrupo DLFT-Tau, por sua vez, se subdivide nos tipos 3R e 4R, referindo-se às isoformas da proteína Tau, que pode conter três sítios de ligação de microtúbulos (3R) ou quatro sítios (4R).

Já o subgrupo “não-taupatia” se subdivide em DLFT-TDP, DLFT-FET e DLFT-UPS. A DLFT-TDP envolve a presença de alteração da proteína 43 de ligação ao DNA de resposta transativa (*TDP-43 kDa transactive response DNA binding protein*). A DLFT-FET refere-se às proteínas da família FET, a saber *fused-in-sarcoma*, Ewing sarcoma e proteína de ligação à TATA; e, por fim, a DLFT-UPS, cuja alteração incide no sistema ubiquitina-proteassoma, responsável pela função de identificação e degradação de proteínas mal-conformadas.

Embora cerca da metade dos casos de DFT seja esporádica, cerca de 40% têm história familiar positiva para alguma síndrome demencial, doença psiquiátrica ou sintomas motores, de modo que pelo menos 10% dos casos têm um fator autossômico dominante (OLNEY; SPINA; MILLER, 2017). Dentre as entidades clínicas, o espectro DFT-DNM é o com maior herdabilidade e a APPvs aquele com menor herdabilidade.

Nas formas genéticas, vale a menção de três genes mais bem descritos na DFT: o *C9orf72* (cromossomo 9), o GRN (cromossomo 17) e o MAPT (cromossomo 17), sendo o primeiro o mais frequente de todos. O conhecimento acerca da função do gene *C9orf72* está em franca expansão, com evidências sugerindo envolvimento em mecanismos de autofagia, inflamação e neurodegeneração, dentre outras possibilidades fisiológicas (SMEYERS; BANCHI; LATOUCHE, 2021). Já o gene GRN codifica a proteína progranulina e o MAPT codifica a proteína tau associada a microtúbulos.

Cada um desses genes tem associação mais clara com algum fenótipo clínico (OLSZEWSKA et al., 2016; SIRKIS et al., 2019), como o *C9orf72* mais associado à DFT e à DNM, especificamente a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). Em termos patológicos, o

substrato TDP-43 está mais associada ao *C9orf72* (MACKENZIE et al., 2010) e também ao gene GRN. Nesse último, o fenótipo comportamental é o mais comum, inclusive com manifestação apática e retração social.

Por fim, o gene MAPT naturalmente cursa com a patologia DLFT-Tau, com fenótipo clínico predominantemente frontotemporal, mas também com algumas manifestações parkinsonianas (OLSZEWSKA et al., 2016).

Em termos de biomarcadores, o cenário na DFTvc é bem menos fértil que na DA. O modelo AT(N) discutido para a DA, acaba por não se aplicar às patologias mais típicas da DFTvc e é utilizado mormente para excluir a possibilidade de DA, mas sem corroborar hipótese de DFTvc. Os avanços nos estudos sobre diversos marcadores de integridade neuronal e mecanismos de neuroinflamação têm prometido avanços no campo, como, por exemplo, alguns achados de neurofilamentos de cadeia leve (SWIFT et al., 2021; GENDRON et al., 2022). Alguns marcadores têm sido desenhados mais especificamente para as formas genéticas, como é o caso das formas associadas ao gene *C9orf72* de DFTvc (KRISHNAN et al., 2022).

1.2. Apatia e instrumentos de avaliação

A apatia é uma das principais alterações comportamentais nas DN em geral (CUMMINGS et al., 2015) e, nas síndromes demenciais, é um expoente dentre os chamados sintomas psicológicos e comportamentais da demência (BPSD, do inglês *Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia*) – ou, mais simplesmente, de sintomas neuropsiquiátricos (SN) (CEREJEIRA; LAGARTO; MUKAETOVA-LADINSKA, 2012).

Ao longo dos anos, o entendimento acerca da apatia vem ganhando diferentes colorações, o que reforça a pluralidade do fenômeno. E os diferentes instrumentos criados refletem justamente as diferentes perspectivas e dimensões adotadas pelos autores.

Duas grandes matrizes teóricas são encontradas dentre os estudos e instrumentos de apatia: a primeira inaugurada por Marin (1990) e que se baseia numa análise clínica-comportamental e se vale de uma abordagem psicométrica; e a outra, proposta por Levy & Dubois (2006) que se baseia sobretudo em achados e mecanismos neurocientíficos a respeito do comportamento motivado ou proposital (RADAKOVIC et al., 2015; RADAKOVIC; ABRAHAMS, 2018; DICKSON; HUSAIN, 2022).

Diferentes instrumentos tentam captar e dimensionar o sintoma apático, cada qual com suas potencialidades e limitações. Por exemplo, o Inventário Neuropsiquiátrico (NPI – *Neuropsychiatric Inventory*) (CUMMINGS, 1997), frequentemente empregado no campo das DN, avalia 12 (doze) sintomas neuropsiquiátricos diversos, sendo a apatia um deles. O construto da apatia no NPI não segue teóricas específicas ou consensos diagnósticos mais atualizados, além de não permitir o estudo das diferentes dimensões de apatia. Ainda assim, trata-se de um instrumento recorrentemente utilizado por clínicos e pesquisadores, com boa capacidade para estimar a frequência, a intensidade e o impacto do sintoma para o familiar/cuidador.

A tabela 1 sumariza os diferentes instrumentos de avaliação de apatia, as dimensões que cada um avalia e fornece outros dados relevantes para documentar a riqueza do campo. A presente tese toma por liberdade não entrar na minudência de todos os instrumentos citados, principalmente porque alguns não compõem o repertório na pesquisa em DA e DFT, principalmente no Brasil, onde não existem versões disponíveis.

Tabela 1: Instrumentos de avaliação de apatia

INSTRUMENTOS MULTIDIMENSIONAIS				
Escala de Apatia	Autor(es)	Tipos de administração	Número de itens	Dimensões avaliadas
Escala de Avaliação de Apatia (EAA)	Marin et al. (1991)	EAA-A: autorrelato EAA-C: clínico EAA-I: informante	18	Cognitiva Comportamental Emocional
Escala de Apatia de Starkstein (EAS)	Starkstein; Mayberg; 1992	EAS-A: Autorrelato EAS-C: cuidador	14	Cognitiva-emocional Geral
Inventário de Apatia (IA)	Robert et al. (2002)	Autorrelato e informante	3	Cognitiva Comportamental Emocional
Escala de Apatia e Irritabilidade (EAI)	Burns et al., 1990	Entrevista com informante	5	Cognitiva Comportamental
Apatia em Pessoas institucionalizadas com Demências	Lanctôt et al., 2017	Entrevista com informante	26	Cognitiva Comportamental Emocional
Escala de Classificação de Apatia (Lille Apathy Rating Scale – LARS)	Sockeel, 2006	Entrevista de autorrelato, dados do cuidador	33	Cognitiva Comportamental Emocional Auto-conhecimento
Escala de Apatia Dimensional	Radakovic e Abrahams (2014)	Autorrelato	24	Cognitiva Comportamental Emocional
Índice de Motivação de Apatia	Ang et al., 2017	Autorrelato	18	Cognitiva-emocional Emocional Social
Classificação de apatia ambiental Pearson	Jao et al., 2016	Observação clínica	12	Cognitiva Comportamental Emocional
INSTRUMENTOS UNIDIMENSIONAIS				
Escala de Apatia	Autor(es)	Tipos de administração	Número de itens	Dimensões avaliadas
Inventário Neuropsiquiátrico	Cummings et al. (1997)	Entrevista com informante	1 item para apatia. Em caso afirmativo, outras questões avaliam frequência e intensidade	Geral
Escala Comportamental de Sistema Frontal (FrSBe)	Grace et al., 1999	Autorrelato, entrevista clínica e dados do informante	46 itens, sendo 14 para apatia	Geral
Escala de Classificação de Apatia em Demência (DAIR)	Strauss, Sperry, 2002	Paciente com informante e paciente	16 itens	Geral

Fonte: Adaptado de Dickson, Husain, 2022

No início da década de 1990, os seminais trabalhos de Marin e de seu grupo (MARIN, R., 1990; MARIN; BIEDRZYCKI; FIRINCIOGULLARI, 1991) conceituam a apatia como uma alteração dos mecanismos motivacionais, alteração essa que poderia ser expressa em diferentes dimensões, particularmente a cognitiva, a comportamental e a emocional. A apatia comportamental se verificaria pela redução da produtividade, a apatia cognitiva se expressaria pela redução de metas e objetivos e a apatia emocional seria expressa por uma redução emocional reduzida diante de condições eliciadoras de respostas emocionais (DICKSON; HUSAIN, 2022). É na esteira desse entendimento que surge a Escala de Avaliação de Apatia (EAA), questionário composto por 18 itens e que avaliaria as três dimensões do modelo teórico de Martin.

Em 2001, Sergio Starkstein e colaboradores (2001) operacionalizam os conceitos de Marin e propõem uma série para o diagnóstico de apatia na DA, enfatizando a perda da motivação em relação ao funcionamento padrão prévio. A partir da EAA, os autores derivam uma nova escala, a Escala de Apatia de Starkstein (EAS). A EAS avalia duas principais dimensões, uma geral de apatia e uma mais específica, que mescla componentes cognitivos e comportamentais.

Uma mudança mais significativa no campo surge em 2006, quando Levy e Dubois (2006) acrescentam uma nova matriz teórica baseada em dados neurocientíficos acerca do comportamento motivado. Os autores valorizam o termo "comportamento direcionado a objetivos" ou "comportamento proposital" (*goal-directed behaviour*) como um eixo diagnóstico para melhor caracterizar o quadro apático. A definição reflete uma perspectiva "cognitivista" da apatia, relacionando os sintomas a déficits nas funções executivas (FE), como resolução de problemas e planificação. Assim, os autores derogam a terminologia "falta de motivação", que julgam inespecífica e dão preferência às manifestações comportamentais

observáveis e quantificáveis. A despeito desse interessante movimento, os autores não desenvolvem um instrumento em particular para avaliar apatia.

A Escala de Apatia de Lille (LARS – *Lille Apathy Rating Scale*) (SOCKEEL, 2006) surge como um expoente de avaliação da apatia. A LARS mantém a tradição da EAA e adota uma perspectiva multidimensional de apatia, mas difere dos outros instrumentos ao incluir mais itens e mais dimensões, de modo que seus 33 itens avaliam quatro dimensões: a cognitiva, a comportamental, a emocional e a autoconsciência, essa última refletindo o grau de entendimento do respondente em relação a sua própria condição (o que poderia figurar como um *proxy* da mensuração de anosognosia).

Inúmeros outros instrumentos de avaliação de apatia são publicados ao longo do tempo, adotando uma perspectiva dimensional e, em geral, tridimensional, embora Radakovic e colaboradores (2015) discutam como ainda existem muitas limitações dos instrumentos quanto a validade e confiabilidade, o que os leva a questionar a acurácia diagnóstica das ferramentas disponíveis.

Radakovic & Abrahams, em 2014, publicaram a proposta de uma Escala Dimensional de Apatia (DAS – do inglês *Dimensional Apathy Scale*) (RADAKOVIC; ABRAHAMS, 2014) cujo objetivo seria operacionalizar os pressupostos teóricos neurocientíficos de Levy & Dubois (2006). Posteriormente, em 2018 os mesmos autores consolidariam o próprio modelo teórico de apatia dimensional nas DN fundamentado no instrumento (RADAKOVIC; ABRAHAMS, 2018). A DAS avalia as dimensões cognitiva, comportamental e emocional, mas a cognitiva especificamente se debruça sobre mecanismos executivos, que envolvem planejamento, organização e atenção, e o comportamental é devotado a componentes de iniciação, seja de iniciar uma atividade motora em si, seja de iniciar um pensamento.

A escolha do respondente também influencia no tipo de instrumento escolhido. A apatia pode ser mensurada a partir de uma auto-avaliação da pessoa, do relato de um familiar/cuidador, ou mesmo da impressão de um clínico treinado. Cada qual possui seu nível de particularidade, sensibilidade e especificidade. Nas síndromes demenciais, em que uma parcela dos pacientes é acometida de anosognosia (ROSEN, 2011; WILSON et al., 2016), é frequente a preferência por avaliações feitas por terceiros, evitando a ascendência indesejada dessa condição.

Para além das escalas de avaliação, consensos diagnósticos também são compõem o histórico da apatia. Em 2009, há a publicação de um primeiro consenso clínico da apatia na DA e em outras doenças neuropsiquiátricas (ROBERT et al., 2009). No documento, o termo motivação ainda é empregado para caracterizar a alteração comportamental apática e três são os eixos diagnósticos, a saber: (i) *perda ou redução de comportamentos propositais*, seja pela perda de comportamento autoiniciado (ex. iniciar uma conversa, realizar atividades de vida diária, procurar atividades sociais), seja pela perda de comportamentos estimulados pelo ambiente (ex. responder a uma conversa, participar em atividades sociais); (ii) *perda ou redução de comportamentos cognitivos propositais*, como ter ideias espontâneas ou manter curiosidade acerca do meio, ou ter menos ideias ou curiosidade a partir da estimulação ambiental; (iii) *perda ou redução emocional*, como sensação de emoções mais vagas ou ausentes, afeto mais embotado, baixa responsividade emocional a eventos ou estímulos positivos ou negativos, como afeto invariável e baixa reação emocional.

A despeito dos critérios, nenhum instrumento específico foi operacionalizado nessa época, haja vista que o Inventário de Apatia (IA) de Robert e colaboradores fora desenvolvido anteriormente, em 2002, e contemplava três dimensões: cognitiva, comportamental e emocional (ROBERT et al., 2002). A ausência de um instrumento pode ser um fator limitador para o desenvolvimento da área, visto que a pleora de diferentes instrumentos nos diversos estudos

dificulta a análise comparativa dos dados publicados na literatura especializada. Também vale a menção ao fato de que o primeiro eixo dos critérios de 2009 mescla uma dimensão de apatia social, dimensão essa que vem se provando como de maior interesse, como se discute mais abaixo.

Em 2018, há uma revisão dos critérios diagnósticos para apatia (ROBERT et al., 2018), que permanece como a referência mais atualizada até o momento. Nesse documento, há formal retirada do termo "motivação" em face do reconhecimento de que ele não permitia a correta quantificação da alteração comportamental. Por conseguinte, há a implementação definitiva da terminologia "atividade comportamental direcionada a eventos - ou atividade proposital" (*goal-directed behaviour activity*). Uma vez mais, a despeito dos avanços propostos pelo critério, não há uma recomendação formal de um instrumento específico para avaliação da apatia.

Os eixos propostos pelo consenso de 2018 são: (i) *comportamento e cognição*, no qual são valorizadas as alterações do nível global de atividade, a resistência em persistir em atividades mentais desafiadoras, a dificuldade em fazer escolhas e tomar decisões, e a falta de interesse e de reação a eventos externos ou, ainda, a estar menos interessado na sua própria imagem ou condição; (ii) *emoção*, que envolve a redução ou perda de resposta emocional para eventos pessoais ou estimulados pelo ambiente, a baixa preocupação com o efeito de seu comportamento nos demais, a perda de empatia e a menor expressividade emocional; (iii) *interação social*, caracterizada pela perda da iniciativa social espontânea ou estimulada, notada pelo menor engajamento ou pouca persistência em conversações, e por uma predileção pelo isolamento social.

Ainda seguindo as orientações do consenso, a caracterização do quadro apático exige a presença de comprometimento em pelo menos duas das dimensões supramencionadas, que os

sintomas provoquem perda funcional e não sejam explicados por outra condição ou agente específico, como medicações ou mudanças ambientais.

No Brasil existem três instrumentos traduzidos e adaptados para avaliar apatia: (I) NPI (CAMOZZATO et al., 2008); a EAS (GUIMARÃES et al., 2009) e o Inventário de Apatia (IA) (STELLA et al., 2013). Dentre esses, o IA é o único que contempla especificamente três dimensões de apatia: esvaziamento afetivo, falta de iniciativa e falta de interesse.

No presente trabalho, a EAS foi o instrumento de escolha e está disponível nos Anexos 2 e 3. A escolha se baseou na praticidade do questionário, que é um dos mais frequentemente usados na prática clínica, e, forçoso dizer, pela inviabilidade de iniciar nova coleta de dados no decurso da pandemia de COVID-19.

1.3. Apatia nas demências

A apatia é a alteração comportamental mais frequente na DA, com estimativas de prevalência de até 77% mesmo em estágios leves (LEUNG et al., 2021). A apatia também tem índices elevados DFTvc, com índices de pelo menos 70% dos pacientes com o sintoma em zona clinicamente significativa (COLLINS; HENLEY; SUÁREZ-GONZÁLEZ, 2020), sendo, inclusive, parte dos critérios diagnósticos (RASCOVSKY et al., 2011). Apenas a título de ilustração, os dados do próprio artigo com os critérios diagnósticos de DFTvc, de Rascovksy e cols. (2011), mostram que 84% dos pacientes com DFTvc com patologia DFTvc confirmada apresentavam apatia clinicamente significativa.

Em um estudo espanhol de base comunitária, García-Martin e cols. (2022) investigam a presença de sintomas neuropsiquiátricos na população idosa diagnosticada com demência,

independentemente da etiologia. Mesmo que 35,6% dos participantes estivessem em estágio leve ou inicial da doença, 98,4% da amostra apresenta algum tipo de sintoma neuropsiquiátrico, sendo que 84,5% da amostra tem um sintoma considerado como clinicamente significativo ($NPI \geq 4$ no cálculo frequência x intensidade). Dentre os sintomas pesquisados, a apatia é o mais frequente tanto em termos absolutos (69,8%) quanto em relação aos que atingem o limiar de significância clínica adotado ($NPI \geq 4$) (37,2%). Ao lado da agitação, a apatia também é o sintoma mais intenso na percepção dos acompanhantes.

Uma revisão sistemática identifica que o percentual de pacientes com DFTvc que apresentam apatia clinicamente significativa varia de 73-100%, sendo o sintoma neuropsiquiátrico mais frequente nessa doença (COLLINS; HENLEY; SUÁREZ-GONZÁLEZ, 2020). No entanto, anota-se também a presença de ansiedade e depressão em faixas muito elevadas no mesmo grupo.

Até meados dos anos 2000, vigora na literatura a noção de que a DFTvc teria dois polos fenomenológicos dicotômicos, a saber, a forma desinibida e a forma apática. Embora essa concepção tenha sido respaldada por dados clínicos (LE BER et al., 2006), estudos mais recentes demonstram que sintomas apáticos e desinibidos coexistem na DFTvc e em outras doenças associadas à DLFT (LANSDALL et al., 2017a, 2017b; PASSAMONTI; LANSDALL; ROWE, 2018). De fato, é infrequente a ocorrência de desinibição isolada na DFTvc, mas apatia isolada ainda é um fenótipo reconhecido (O'CONNOR et al., 2017). Ressalte-se, contudo, que a maior parte dos pacientes manifesta sintomas desinibidos e apáticos simultâneos (O'CONNOR et al., 2017), dificultando bastante o diagnóstico clínico.

A tipologia de apatia também varia em relação ao estágio da doença. Wei e cols. (2020) mostram que, nas fases iniciais da doença, os pacientes com DFTvc apresentam mais frequentemente uma apatia de tipo emocional, ao passo que nas fases mais avançadas, a apatia

emocional deixa de diferir os grupos, mas pacientes com DA exibem um índice mais elevado de apatia de tipo executiva. Usando a metodologia morfometria baseada em voxels (*voxel based morphometry* - VBM) para análise de volumetria cerebral, os autores ainda documentam que as regiões cerebrais diferem conforme o tipo de apatia, com a apatia emocional envolvendo regiões cerebelares, giro pós-central, giro supramarginal, giro frontal inferior e amígdala. A apatia executiva teve maior relação com regiões do COF, o giro temporal medial, e o polo temporal.

1.4. Apatia e depressão

É comum que o comportamento apático seja interpretado como “tristeza” ou “introspecção” e assim confundido com transtornos de humor. Essa particularidade reflete uma impressão de que os profissionais de saúde, e mesmo familiares/cuidadores, ainda carecem de entender a relevância de quantificar sintomas neuropsiquiátricos, especialmente de apatia. Objetivamente, trabalhos como o de Benoit e colaboradores (2012), estudo transversal de caráter epidemiológico 734 pacientes com DA, ressaltam a dificuldade de distinção entre as duas condições persiste. A prevalência de apatia na amostra foi de 41,6% conforme os critérios de Robert et al. (2009), com sobreposição de apatia e depressão em 32,4% dos pacientes. A apatia pura estava presente em 9,2% da amostra.

Por mais que haja uma aparente sobreposição sintomatológica entre apatia e depressão, os critérios diagnósticos do DSM-5-TR (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022) para transtorno depressivo maior (TDM) incluem apenas um item cuja descrição guarda similitude à manifestação apática: “redução do interesse em todas ou quase todas as atividades”. Os demais descritores valorizam o caráter cognitivo-emocional da depressão: pessimismo,

desesperança, ruminação, percepção e ideação distorcida da realidade, ideação de morte, entre outros (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022). Ao contrário do paciente deprimido, que está em constante debate e sofrimento internos, o paciente apático raramente parece se incomodar ou sofrer com sua restrição comportamental e outros esvaziamentos psicoafetivos.

A distinção entre apatia e depressão é altamente relevante já que definem cursos evolutivos diferentes entre si (CEREJEIRA; LAGARTO; MUKAETOVA-LADINSKA, 2012; MUKHERJEE et al., 2017; COLLINS; HENLEY; SUÁREZ-GONZÁLEZ, 2020). Em idosos isso fica mais marcante, já que a emergência de sintomas apáticos de maneira preponderante é mais sugestiva de processos neurodegenerativos do que de um transtorno psiquiátrico primário (JANG et al., 2020).

Ademais, nos quadros demenciais, a chance de conversão de CCL para demência devida à DA aumenta na presença de sintomas apáticos. Como exemplo, Palmer e cols. (2010) estudaram o risco de conversão de CCL-amnésico para demência da DA ao longo de quatro anos, usando o NPI para mensurar os sintomas neuropsiquiátricos. Os achados mostram que 37% dos pacientes com diagnóstico de depressão e 10,7% de apatia. Para entender o risco particular da apatia para as taxas de conversão, os autores ajustaram o modelo considerando idade, sexo, educação, capacidade cognitiva de base, funcionalidade e presença de depressão, e encontram um risco sete vezes maior de desenvolvimento de demência na DA em pacientes apáticos do que nos não-apáticos. De fato, de acordo com o modelo, cada ponto adicional nos escores de apatia no NPI aumenta em cerca de 30% o risco de desenvolvimento de demência. Já pacientes com diagnóstico ou sintomatologia depressiva não tem risco aumentado de desenvolvimento de demência devida à DA, consoante os dados disponíveis.

Estudos de neuroimagem funcional também indicam a dissociação entre depressão e apatia, ressaltando a carência de dados acerca da neurobiologia da depressão de início tardio. Em adultos jovens, há indícios correlacionando hiperatividade do córtex do CCA sub-genua e depressão (ROLLS et al., 2019). Em contraste, a apatia nas demências, tem-se documentado hipoatividade ou atrofia do CCA (LE HERON; APPS.; HUSAIN, 2018; LE HERON et al., 2019). Na DFTvc, um estudo do nosso grupo indicou correlação entre atrofia pré-frontal medial e a intensidade da apatia (GONÇALVES et al., 2020).

Outro dado útil é a dissociação clínica evolutiva dos quadros apático e depressivo. A depressão na demência costuma ter curso mais flutuante e responde às intervenções terapêuticas, ainda que parcialmente (GUTSMIEDL et al., 2020). Por outro lado, o curso da apatia costuma ser estável ou mesmo piorar com o passar do tempo (GROSSMAN et al., 2021). Muito dificilmente um paciente apático deixará de sê-lo, e as intervenções farmacológicas têm resultado limitado para melhorar o quadro (VAN DYCK et al., 2021), pelo menos na DA. Esse padrão, porém, pode vir a se modificar com a emergência de novas drogas modificadoras de doença, como terapias anti-amiloide ou anti-tau.

1.5. Cognição social (CS)

Como o tema de nosso primeiro estudo envolve componentes de CS, crê-se relevante separar um espaço para apresentar tópicos gerais desse domínio. A definição de CS é difícil, já que esse campo está em franca expansão e refinamento. Além disso, enfoques e tonalidades da CS variam conforme o campo de interesse, pois existem dados tanto para indivíduos saudáveis quanto para diversos transtornos do desenvolvimento (ex. autismo), transtornos psiquiátricos (ex. esquizofrenia) e, ainda, para as DN (HENRY et al., 2016; BOADA et al., 2020).

De modo geral, a CS é um conjunto de processos relacionados à identificação de estímulos relevantes para entender o funcionamento social, seus agentes e suas (inter)relações, atuando na organização e regulação de funções mentais e do próprio comportamento considerando o contexto (HAPPÉ; COOK; BIRD, 2017). É mister admoestar que o campo da CS envolve uma pluralidade semiológica e conceitual, de sorte que terminologias e conceitos podem variar entre áreas e autores. É à luz dessas ressalvas que se pode, aqui, considerar que a CS envolve a percepção e processamento de pistas ambientais, a construção de uma pragmática social e o entendimento dos sentimentos e dos pensamentos alheios (FISKE, 1993; MOGAN; FISCHER; BULBULIA, 2017; QUESQUE; ROSSETTI, 2020).

Schurz e colaboradores (2021) fazem uma profunda e robusta revisão integrativa e metanálise de dois termos/conceitos que são protagonistas no campo da CS: (i) empatia, que se referiria a uma capacidade de entender outrem por vias afetivas; e, (ii) teoria da mente (ToM, do inglês *Theory of Mind*), que se referiria à representação cognitiva dos estados mentais alheios. Em algumas referências, a ToM também é denominada como "mentalização".

Os autores se debruçam sobre estudos neuroanatômicos funcionais para extrair clusters explicativos acerca de processos e subprocessos envolvidos na CS. O modelo integrativo, formulado como um Modelo Hierárquico da CS, indica a presença de três grandes clusters de CS: (i) cluster cognitivo, cuja atividade mais intensa se associou ao CCA e o CPF medial, além de atividades também no giro temporal superior posterior direito, e no lóbulo parietal inferior; (ii) cluster emocional, cuja atividade mais intensa se associou ao giro frontal inferior, insula direita e polo temporal, giro pré e pós-central, assim como o giro supramarginal; (iii) cluster intermediário, que detém tanto componentes cognitivos quanto emocionais, cujos correlatos neuroanatômicos envolvem grandes porções bilaterais dos lobos temporais, desde o giro

temporal superior posterior até o lobo temporal anterior. Convergências com os dois outros clusters foram detectadas na insula esquerda e no giro frontal inferior.

O Modelo Hierárquico da CS proposto por Schurz e colaboradores (2021) é interessante porque parte justamente de estudos de neuroimagem funcional para criação de um modelo, que é, posteriormente, confrontado com achados decorrentes de dados psicométricos de testes e tarefas de CS. À luz desses achados, os autores têm dados suficientes para verificar, via análise estatística, se um testes está mais associado ao cluster cognitivo, ao emocional ou ao intermediário, independentemente se o teste foi descrito *a priori* como sendo de um polo cognitivo ou do emocional. Os autores encontram substrato para uma das confusões conceituais persistentes no campo, em que provas de ToM, que seriam teoricamente de fundo cognitivo, acabam solicitando ao respondente a prospecção de estados afetivos, de tal forma que os substratos conceitual e anatômico dessas provas incidem também no campo intermediário ou de empatia.

Como o campo é vasto, para não extrapolar o escopo primário dessa tese de doutoramento, discute-se abaixo os dois componentes pertencentes à Bateria de Cognição Social Versão Abreviada (Mini-SEA, do inglês *Mini-Socioemocional Assessment*): reconhecimento de emoções faciais e de ToM, deixando a recomendação ao leitor da leitura da proposta integrativa de Schurz e colaboradores (2021) para compreensão mais ampla de outros processos atinentes à CS.

O reconhecimento de emoções é uma faculdade perceptiva multimodal relacionada à capacidade de analisar e detectar as expressões emocionais expressas por outra pessoa, inferindo estados emocionais e mentais (CONNOLLY et al., 2020). Isso pode ser feito colhendo-se inúmeros sinais contextuais, como a postura, tom de voz, e, em grande medida, pelas expressões faciais.

O reconhecimento de emoções faciais tem diferentes funções, tanto evolutivas quanto interacionais, uma vez que se trata de um artifício complexo, mas eficaz, na comunicação social (JACK; SCHYNS, 2015), permitindo um rápido entendimento de um dado momento, ainda que esse entendimento possa não ser sempre acurado.

Park e cols. (2017) avaliam respostas emocionais em pacientes com CCL, DA e DFT e sua correlação com neuroimagem estrutural a partir do método de VBM. De modo geral, os dados de neuroimagem indicaram que emoções negativas se correlacionam com os giros temporal superior e medial-inferior e as positivas se associam aos giros pré e pós-central. Além disso, o grupo DFT foi menos competente na detecção das emoções comparativamente aos demais. Uma metanálise sobre o tema mostra que déficits de reconhecimento de emoções parecem ser um padrão muito mais específico para DFTvc do que para DA, inclusive sugerindo o emprego dessa testagem rotineiramente (BORA; VELAKOULIS; WALTERFANG, 2016).

Outro trabalho para investigar os substratos neurais da identificação de emoções em pacientes com os três tipos de DFT (DFTvc, APPvs, APPvnf), também usando método VBM, mostra alguns dados esperados, como a associação entre a ínsula e o reconhecimento da emoção “medo”, mas informações adicionais interessantes, como a associação de “nojo” mais particularmente com ínsula esquerda, “raiva” com o giro temporal medial e superior do hemisfério esquerdo, e “tristeza” com cingulado subcaloso à esquerda (KUMFOR et al., 2013).

Outro estudo com pacientes com diferentes tipos de DFT mostra déficits de reconhecimento emocional em todos os grupos clínicos, DFTvc, APPvnf e APPvs (KUMFOR et al., 2011). No entanto, os autores se valem de caricaturas para enfatizar a expressão da emoção, verificando se essa acentuação facilita a correta identificação da emoção em questão. Nesse cenário, tanto pacientes com DFTvc e APPvnf tiveram ganho de performance, o que não ocorre no grupo APPvs. Os autores discutem, então, que esse grupo pode ter falhas mais

primárias do reconhecimento emocional, com um comprometimento em nível tal que mesmo o auxílio não converte para melhora objetiva. Já para os grupos DFTvc e APPvnf, os autores propõem que tanto um déficit de reconhecimento emocional, quanto de mecanismos emocionais possam compor as falhas observadas.

Já a ToM se refere a um conjunto de operações mentais que possibilitam que uma pessoa seja capaz de entender, refletir e imaginar o que se passa na mente de outra pessoa (QUESQUE; ROSSETTI, 2020). Trata-se, portanto, de uma presunção, motivo pelo qual se cunha o termo “teoria”, pois envolve tanto uma formulação abstrata, teórica, acerca do que se passa na mente de outrem, e que não pode, efetivamente, ser comprovada, pois não há como factualmente se acessar o conteúdo psicológico de uma pessoa. A ToM pode ser feita a respeito de estados mentais em uma via “cognitiva”, como inferir ou imaginar pensamentos, ou em via “emocional”, imaginando ou ponderando acerca dos sentimentos e afetos de outrem (KANSKE et al., 2015; PRECKEL; KANSKE; SINGER, 2018; SCHURZ et al., 2021).

Como um *continuum*, naturalmente a atividade da ToM não é expressa apenas nos seus polos, mas também numa intercambialidade constante e adaptativa entre eles a depender das contingências.

Do ponto de vista neuroanatômico, a ToM envolve grandes redes cerebrais, como o córtex pré-frontal medial, o lobo parietal inferior, o giro do cíngulo anterior e posterior, a junção temporoparietal, a amígdala e o sulco temporal superior (SCHURZ et al., 2014; SCHURZ; PERNER, 2015; ZENG et al., 2020; ORSO et al., 2022; DE SOUZA et al., 2022).

Vale aqui uma breve, mas oportuna, menção aos chamados “neurônios espelho”, descritos pela primeira vez em 1992 (DI PELLEGRINO et al., 1992) em experimentos animais e que com o passar dos anos receberam essa nomenclatura ao se documentar a resposta de

regiões pré-motoras diante da observação de uma atividade feita por outrem (RIZZOLATTI et al., 1996; GALLESE et al., 1996).

Ao longo dos anos, concrece o entendimento e a importância a respeito dos neurônios-espelho, de sorte que já se sabe do envolvimento dessas células não apenas na mimetização cerebral de ações observáveis, mas também da participação em mecanismos associados à CS, como o processamento emocional, a tomada de decisão, os mecanismos de recompensa, e crenças (BONINI et al., 2022). Regiões como o CCA, CPF e amígdala são centros que compõem as diversas redes de neurônios-espelho, as quais comungam o substrato neuroanatômicos da CS.

A pluralidade de regiões descritas para a ToM depende tanto dos diferentes conceitos quanto da operacionalização dos instrumentos elegidos para mensurá-la. No nosso campo de interesse, o Teste de Faux-Pas (TFP) (BARON-COHEN et al., 1999; BERTOUX et al., 2014) é um dos principais instrumentos para avaliação de ToM para diferenciar DA e DFTvc. O TFP está disponível no Anexo 5.

Desenvolvido originalmente por Valerie Stone e Simon Baron-Cohen (BARON-COHEN et al., 1999), o TFP integra a Bateria de Avaliação de Cognição Socioemocional (SEA – *Social Emotional Assessment*) e sua versão reduzida, Mini-SEA (FUNKIEWIEZ et al., 2012; BERTOUX et al., 2014). O TFP, em geral, solicita ao participante que leia e analise uma série de histórias, tentando verificar se existem gafes na interação social decorrentes de uma ToM errônea, como não entender a situação, o que outra pessoa quis dizer ou a intencionalidade do ato.

Um estudo de perfusão cerebral baseada em *single photon emission computed tomography* (SPECT), focado em regiões do CPF medial em pacientes DFTvc, detecta que

elementos mais rostrais (Área de Brodmann 10) estão relacionadas ao desempenho no TFP (BERTOUX et al., 2014).

Um estudo com neuroimagem estrutural de pacientes com DFTvc, PSP e indivíduos controles, mostra que escores de ToM se associam a regiões temporais e frontais bilaterais, como o CCA anterior, giro supramarginal e giro angular (DE SOUZA et al., 2022).

2. RELEVÂNCIA & JUSTIFICATIVA

Considerando-se que a apatia está presente tanto na DFTvc quanto na DA, dificultando o diagnóstico diferencial entre elas, torna-se necessária a documentação da magnitude de apatia em cada doença e das potenciais sobreposições cognitivas, bem como ampliar o entendimento da circuitaria neuroanatômica subjacente.

No projeto original desta tese, havíamos previsto a constituição de uma ampla coorte de pacientes, a qual seria avaliada com um protocolo que incluiria avaliações fenomenológicas detalhadas da apatia (usando-se a escala de Apatia de Lille (LARS – *Lille Apathy Rating Scale*) (SOCKEEL, 2006) e de outros aspectos neuropsiquiátricos e cognitivos, que permitiriam uma investigação mais ampla e aprofundada da interface entre apatia e alterações cognitivo-comportamentais na DA e na DFTvc. Contudo, intervieram duas circunstâncias que nos levaram a redirecionar o escopo deste doutorado, a saber:

- 1) A pandemia do SARS-CoV-2/COVID-19, que impediu a constituição de nova coorte de pacientes, da maneira como inicialmente prevista.
- 2) A realização do programa *Atlantic Fellow* pelo *Global Brain Health Institute (GBHI)*, entre 2020-2021. Tal programa é constituído de intensa carga horária de cursos, aulas e atividades e, embora tenha propiciado ao doutorando uma formação científica de excelência, concorreu para o interlúdio na coleta e análise de dados;

Diante dessas contingências, optamos por reestruturar o projeto, explorando o banco de dados e pacientes que coletamos essencialmente por ocasião do Mestrado e já publicizados (MARIANO et al., 2020).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Investigar os correlatos cognitivos e anatômicos da apatia na DA e na DFTvc.

3.2. Objetivos específicos:

- 1) Investigar se a apatia influencia a acurácia diagnóstica de medidas de CS na DA e na DFTvc;
- 2) Correlacionar os dados de apatia com parâmetros de neuroimagem estrutural, especificamente espessura cortical.

4. MÉTODOS

4.1. Participantes:

4.1.1 Pacientes:

Para o presente estudo, foi utilizada amostra de conveniência, conforme os seguintes critérios de inclusão:

- Diagnóstico de demência devida à DA provável, conforme critério diagnóstico do National Institute of Aging (MCKHANN et al., 2011) ou diagnóstico de CCL devido à DA (ALBERT et al., 2011).
- Diagnóstico de DFTvc provável conforme o consenso diagnóstico de Rasovsky e cols. (2011).
- Assinatura do termo de consentimento livre esclarecido (Anexo 1).

4.1.2. Controles

Foram incluídos controles cognitivamente saudáveis, emparelhados por idade, sexo e escolaridade com os grupos de pacientes, cujos critérios de inclusão foram:

- Idade igual ou maior a 55 anos.
- Desempenho cognitivo medido pelo Mini Exame do Estado Mental (MMSE) compatível com a média esperada para a idade e escolaridade (CARVALHO; CARAMELLI, 2007), sendo considerado normal escore total até -1 desvio padrão (DP) da norma.

- Ser alfabetizado.
- Assinatura do termo e consentimento livre esclarecido (Anexo 1)

4.1.3. Critérios de exclusão:

- Presença de outro quadro neurodegenerativo que não são do interesse, como demência vascular, demência com corpos de Lewy.
- Antecedente de transtorno psiquiátrico grave (transtorno afetivo bipolar, esquizofrenia).
- Comorbidades sistêmicas graves (insuficiência renal grave, cardiopatia avançada, entre outros) que impedissem a participação no estudo.
- Antecedentes neurológicos ou neurocirúrgicos: epilepsia, esclerose múltipla, trauma craniano grave, aneurisma cerebral, tumor cerebral (primário ou secundário).

O tamanho da amostra (n) para o Estudo 1 e para o Estudo 2 teve pequena variação já que alguns participantes não puderam coletar dados de neuroimagem. A Tabela 2 contém os números da amostra por estudo e grupo de participante.

Tabela 2: Tamanho amostral por estudo

Grupo/Estudo	Tamanho amostral (n)	
	Estudo 1	Estudo 2
Controles	23	20

DA	20	19
DFTvc	22	20

Fonte: dados da pesquisa

4.2 Procedimentos

A coleta de dados da presente tese foi conduzida no Ambulatório de Neurologia Cognitiva e do Comportamento no Anexo Bias Fortes do Hospital das Clínicas Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). Os participantes do estudo foram selecionados a partir dos atendimentos e dos diagnósticos clínicos conduzidos por equipe especializada. Variáveis demográficas e clínicas foram coletadas, juntamente a pacientes e acompanhantes.

4.2.1. Avaliação neuropsicológica

Todos os participantes foram avaliados de acordo com o mesmo protocolo de avaliação neuropsicológica:

4.2.1.1. Mini-Exame do Estado Mental (MMSE) ((FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975; BRUCKI et al., 2003)): exame de rastreio para determinação da capacidade cognitiva, avaliando orientação temporal, orientação espacial, atenção, memória, habilidades visuais-construtivas e linguagem. Quanto maior a pontuação, melhor o estado cognitivo do participante, variando de 0 a 30 pontos.

4.2.1.2. Bateria de Avaliação Frontal (FAB – Frontal Assessment Battery) (DUBOIS et al., 2000; BEATO et al., 2012): Instrumento de rastreio das funções executivas/frontais. Os seis aspectos contemplados pela FAB são: conceptualização, fluência verbal fonológica, planejamento e monitoramento motor (praxia motora), atenção seletiva, controle inibitório e apreensão.

Consiste em seis itens, com pontuação de 0 a 3 por item, perfazendo um total de 18 pontos. Quanto maior a pontuação, melhor a performance executiva do participante.

4.2.1.3. Tarefas de fluência verbal: avaliam elementos executivos de iniciação, flexibilização e monitoração. Consistem em solicitar ao participante que fale durante um minuto o máximo de palavras que conseguir evocar iniciando por uma determinada letra, na versão fonológica, ou por uma determinada categoria, na versão semântica. Não são computados nomes próprios e/ou palavras derivadas. No presente estudo, utilizou-se a forma “FAS” para avaliar a forma fonológica, solicitando palavras iniciadas por cada uma das letras “F”, “A” e “S”, obtendo-se como resultado final a soma do total produzido por letra (MACHADO et al., 2009). Na forma semântica, a categoria “animais” foi utilizada como condição para a produção e aceitação das palavras (BRUCKI; ROCHA, 2004).

Quanto maior o número de palavras produzidas por minuto, melhor o desempenho na tarefa, que não tem pontuação pré-estabelecida.

4.2.1.4. Teste de Memória de Figuras (TMF) – Componente da Bateria Cognitiva Breve (BCB) (NITRINI et al., 2007): Avalia memória de curto prazo, aprendizagem e memória de longo prazo; é realizado com 10 figuras simples e conduzido em diferentes etapas: Nomeação, Memória Incidental, Memória Imediata, Aprendizado, Memória Tardia (5min) e

Reconhecimento.

Na Nomeação, o participante deve apenas nomear as figuras que lhe são apresentadas. Após a nomeação, as figuras são imediatamente retiradas e nenhuma instrução é fornecida. Após a retirada, o sujeito é solicitado a se lembrar das figuras que nomeou, constituindo a Memória Incidental.

As etapas de Memória Imediata e Aprendizado são realizadas em seguida, permitindo que o sujeito veja novamente o cartão e fixe as figuras por um breve intervalo de tempo, devendo evocá-las posteriormente. Concluída a etapa de Aprendizado, aguardam-se 5 minutos, que são preenchidos com tarefas distratoras (no caso particular da BCB: fluência verbal e desenho do relógio). Decorrido o tempo, pede-se ao paciente que evoque espontaneamente as figuras que gravou anteriormente, constituindo a etapa de Memória Tardia (5min). Caso o sujeito não se lembre espontaneamente de todas, passa-se ao Reconhecimento, em que um novo cartão é apresentado. Tal cartão contém um total de 20 figuras, sendo as 10 figuras-alvo e outras 10 figuras novas, não-apresentadas anteriormente. O sujeito deve reconhecer as figuras já vistas anteriormente.

A pontuação as etapas de Nomeação, Memória Incidental, Memória Imediata, Aprendizado e Memória Tardia (5min) é de 0 a 10 sendo que, quanto maior a pontuação, melhor o desempenho. Intrusões devem ser anotadas, mas não diminuem a pontuação do participante.

Na etapa de Reconhecimento, os erros, ou falso-reconhecimentos, em que figuras não apresentadas anteriormente são apontadas como tendo sido vistas, implicam perda de pontos para cada falso-reconhecimento. A pontuação varia, teoricamente, de -10 a 10, embora, na prática, pontuações negativas não sejam encontradas. Entende-se que, quanto maior a pontuação, melhor o desempenho.

4.2.1.5. Digit-Span – Ordem Direta e Ordem Inversa (WECHSLER, 1997): Na Ordem Direta, avalia-se memória verbal de curto prazo, conferindo o *span* (extensão) dessa memória, ou seja, quantas unidades de informação verbal são retidas em curto prazo. Na Ordem Inversa, avalia-se memória operacional, um conceito vinculado às faculdades executivas, que expressa a capacidade de manipulação mental de uma dada informação. Também infere o *span* de memória operacional, igualmente retornando o número de unidades verbais manipuladas mentalmente.

Entende-se que, quanto maior a extensão do *span*, melhor preservação das capacidades mnemônicas de curto prazo e operacional.

4.2.1.6. Teste de Cinco Dígitos (FDT – *Five Digit Test*) (SEDÓ,; DE PAULA; MALLOY-DINIZ, 2015) tarefa de avaliação de capacidade executiva, particularmente controle inibitório (inibição) e flexibilidade. O teste tem como base o Teste de Stroop, mas consiste em uma versão não-verbal. Consiste em quatro etapas de atividades realizadas consecutivamente, sempre precedidas por uma atividade de treino para familiarizar o participante.

Em todas as etapas, são marcados o tempo de execução da tarefa e o número de erros cometidos. Entende-se que, quanto maior o tempo gasto e maior o número de erros na realização a tarefa, pior o desempenho daquele item.

A primeira etapa (Leitura-FDT) consiste na apresentação de numerais (de 1 a 5) dispostos em quadrados, em diferentes quantidades, que devem ser apenas mencionados, independentemente da quantidade.

A segunda etapa (Contagem-FDT) consiste na apresentação de pontos dispostos em quadrados, em diferentes quantidades, que devem ser contados.

A terceira etapa (Escolha-FDT) é formada por números apresentados também em quadrados e em quantidades diferentes. Nessa etapa, é solicitado ao participante que diga a quantidade de números que estão dentro de cada quadrado, não devendo dizer qual é o numeral ali presente. A ideia é “simular” um efeito Stroop. Essa etapa avalia processos inibitórios.

A quarta, e última, etapa (Alternância-FDT) é conduzida nos mesmos formatos das anteriores, mas havendo inclusão de um quadrado com borda grossa a cada linha da tarefa. De maneira similar à etapa Escolha-FDT, o participante deve falar a quantidade de números dentro de cada quadrado, não devendo dizer qual o numeral presente. No entanto, toda vez que encontrar um quadrado da borda grossa deve dizer o número e não a quantidade. Como os próprios autores ressaltam, tratam-se de duas regras válidas ao mesmo tempo.

Existem dois escores gerados a partir dos tempos de execução em diferentes etapas: (i) Inibição-FDT, calculado pela diferença de tempo da etapa Escolha-FDT da Leitura-FDT. O pressuposto é que esse valor representaria, de maneira mais pura, o tempo necessário para os processos de inibição, uma vez que desconta o tempo base para leitura dos números (linha de base); (ii) Flexibilidade-FDT, calculado pela diferença de tempo da etapa Alternância-FDT da Leitura-FDT. O pressuposto é que esse valor representaria, de maneira mais pura, o tempo necessário para os processos de flexibilidade cognitiva, uma vez que desconta o tempo base para leitura dos números (linha de base).

4.2.1.7. Teste de Hayling (BURGESS, P. W.; SHALLICE, T., 1997; SIQUEIRA et al., 2010): avalia o controle inibitório verbal em tarefa realizada em duas etapas. Na Parte A, solicita-se ao participante que complete a palavra final de determinadas frases de maneira que as sentenças tenham sentido. Na Parte B, também são apresentadas frases incompletas, mas o participante deve falar palavras que não tenham nenhum sentido ou conexão com a frase,

representando uma inibição de resposta prepotente. Em ambas as etapas, o tempo é mensurado, assim como os erros e acertos (0 a 15). Nas fases A e B, a pontuação de acertos é codificada como “PQt”, que significa “Pontuação Quantitativa”. A Etapa B possui um escore ponderado de avaliação qualitativa dos erros (0 a 45), codificada como “PQl”, que significa “Pontuação Qualitativa”.

Entende-se que, quanto maior o tempo e o número de erros, pior o desempenho tanto na parte A, quanto na B. Erros na Parte B denotam, mais especificamente, pior controle inibitório. No segundo escore de erros, qualitativos, também quanto maior a pontuação, pior o desempenho. O número máximo de erros qualitativos nessa etapa é de 45.

Há outro escore calculado pela subtração entre Tempo Parte B e Tempo Parte A, que fornece o tempo relativo ao controle inibitório e não somente de produção de resposta.

4.2.1.8. Bateria de Cognição Social (*The Social Cognition and Emotional Assessment*) – Versão Reduzida (Mini-SEA) (BERTOUX et al., 2012):

A Mini-SEA é composta por dois testes: (i) versão reduzida do Teste de *faux-pas*, que avalia a ToM; e, (ii) Teste de Reconhecimento de Emoções Faciais, que avalia a capacidade de identificar emoções.

O teste de *faux-pas* usado na Mini-SEA é formado por 10 histórias extraídas do teste original proposto por Baron-Cohen & Stone (1999). Na versão aqui utilizada, cinco delas possuem uma situação de gafe (*faux-pas*), em que alguém diz algo considerado inapropriado ou inconveniente sem perceber que o fez). As outras cinco histórias não envolvem gafes. O teste é realizado em duas grandes etapas. Na primeira, o participante é solicitado a acompanhar a leitura da história, o que é feito pelo examinador. Durante todo o momento, o paciente

permanece com a estória à sua frente, inclusive para poder responder às perguntas feitas, o que mitiga a interferência de déficits de atenção e/ou de memória na realização da tarefa.

Posteriormente à leitura, o examinador pergunta ao participante se naquela história "alguém disse algo que não deveria ou alguma coisa constrangedora?". Espera-se que a resposta seja sim para as histórias que contenham gafes e, naturalmente, que seja não para aquelas que não contenham gafes.

Se o participante responde "sim" à primeira pergunta, outras cinco questões são feitas a fim de explorar o entendimento mais completo das histórias, nos seguintes termos: (i) atribuição, que avalia identificar quem cometeu a gafe na história; (ii) identificação, que pede a descrição da gafe ou inconveniência; (iii) conhecimento, que explora o entendimento dos detalhes da situação; (iv) intencionalidade, que visa a determinar o motivo por trás da ocorrência da gafe; e, (v) empatia, que explora a ressonância afetiva após o evento faltoso. As perguntas são específicas ao contexto de cada história e estão disponíveis tanto para histórias que possuem gafes quanto as que não possuem. No entanto, apenas as perguntas relativas às cinco histórias que possuem gafes são pontuadas. Cada questão vale 1 ponto, de modo que cada estória tem escore máximo de seis pontos. Considerando o total de cinco histórias com *faux-pas*, o escore total dessa parte é de 30 (trinta) pontos.

Caso o participante responda "não" à primeira questão, nenhuma das questões de exploração são feitas, independentemente da presença ou ausência de gafe. Na ocasião de se tratar de uma estória com gafe, a pontuação 0 é dada para toda a estória.

As cinco histórias sem *faux-pas* têm pontuação diferente. À primeira pergunta respondida corretamente, ou seja, dizer que "não" existe *faux-pas*, pontuam-se dois pontos. Não existem perguntas adicionais – mesmo porque a regra indica que, sempre que a primeira

resposta for “não”, encerra-se a fase de exploração. O escore total para as estórias sem *faux-pas* é de 10 (dez) pontos.

Em todas as estórias existem perguntas controle, questões que avaliam a capacidade de compreensão da estória e que não guardam relação com a gafe. Cada uma dessas perguntas vale 1 (um) ponto, de sorte que a pontuação total para as perguntas controles é de 20 (vinte) pontos.

Já o Teste de Reconhecimento de Emoções Faciais consiste em um conjunto de 35 (trinta e cinco) fotos do banco de imagem do Prof. Paul Ekman, cada qual expressando uma das seguintes emoções: alegria, tristeza, medo, nojo, raiva, surpresa e neutro.

Cada imagem é apresentada individualmente ao participante que deve responder em voz alta qual é a emoção exibida. A lista com as opções de resposta sempre fica disponível para o indivíduo, de maneira que ele não precisa memorizar quais são as emoções ali avaliadas. Cada resposta correta vale 1 (um) ponto, perfazendo um total de 35 (trinta e cinco) pontos. Caso o participante responda uma emoção que não faz parte do rol de alternativas (ex., responder “espanto”), o examinador deve instruí-lo a dizer uma das opções disponíveis.

4.2.2 *Análise estatística*

O banco de dados e a análise estatística foram realizados com Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22.0. A análise estatística descritiva caracteriza as variáveis sociodemográficas (sexo, idade, escolaridade) e clínicas (tempo de doença e resultados do exame neuropsicológico).

O teste de Shapiro-Wilk avaliou a normalidade da distribuição dos resultados. Após a definição estatística, se paramétrica ou não-paramétrica, o método de comparação intergrupos (teste t, ANOVA e testes *post-hoc* adequados – Bonferroni ou Mann-Whitney) foi eleito.

As correlações foram analisadas pelo teste de Pearson ou de Spearman, consoante as distribuições. Para avaliar a eficácia diagnóstica foi empregada a análise de curva ROC. Modelos de regressão linear ou logística, simples ou múltipla, compuseram o rol de testagem estatística para avaliar acurácia diagnóstica ou o peso de diferentes variáveis nos cálculos de interesse.

Em medidas de comparação múltipla a correção por Bonferroni foi aplicada. O tamanho de efeito foi estimado pelo índice *d* de Cohen para as variáveis com distribuição paramétrica ou pelo eta quadrado (η^2) para as variáveis com distribuição não-paramétrica.

4.2.3. *Análise de neuroimagem*

Os participantes foram submetidos a exame de ressonância nuclear magnética estrutural do cérebro em um aparelho Philips de 3 T. As imagens ponderadas em T1 foram adquiridas: fator multishot 256 TFE (TR/TE 5,4/2,4 ms, matriz 256×256 , FOV $256 \times 256 \times 180$, ângulo de inclinação 8°), espessura do corte 1 mm, orientação coronal, tamanho do voxel $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$. Tal aquisição volumétrica em T1 foi utilizada para as análises de neuroimagem, conforme descrição abaixo.

Os dados de RM foram pré-processados seguindo um protocolo padrão, já utilizado em outro estudo do nosso grupo (BUENO et al., 2021).

Em suma, as estimativas de espessura cortical e volumes subcorticais foram obtidas com o Freesurfer v6 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). O pipeline de pré-processamento usou os comandos “automatizados”, o que incluiu: normalização, remoção de tecidos não cerebrais, transformações de Talairach, segmentação e “tissulação” de limites de substância cinzenta (GM) e substância branca (WM) (FISCHL, 2004). A superfície cortical de cada hemisfério foi segmentada de acordo com o atlas proposto por Desikan e cols. (2006) com 34 regiões corticais por hemisfério (segmentação "aparc"). A espessura cortical foi estimada conforme descrito anteriormente (DALE; FISCHL; SERENO, 1999; FISCHL; SERENO; DALE, 1999; HAN et al., 2006). Os volumes subcorticais foram obtidos por meio do procedimento de segmentação automática “aseg” de todo o cérebro (FISCHL, 2004).

4.3 Aspectos éticos

O presente estudo compõe um estudo maior: “Cognição sócio-emocional: estudo clínico, de neuroimagem e de biomarcadores” (Processo CNPq 402853/2012-1; Decisão do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: 17850513.2.0000.5149) (Anexo 2), devidamente registrado e aprovado na Plataforma Brasil.

5. RESULTADOS

5.2. Estudio 1:

Mariano et al. Can Social Cognition Measurements Differentiate Behavioral Variant Frontotemporal Dementia from Alzheimer's Disease Regardless of Apathy? - Journal of Alzheimer's Disease 74 (2020) 817–827. DOI 10.3233/JAD-190861

Can Social Cognition Measurements Differentiate Behavioral Variant Frontotemporal Dementia from Alzheimer's Disease Regardless of Apathy?

Luciano Inácio Mariano^{a,b}, Paulo Caramelli^{a,c}, Henrique Cerqueira Guimarães^a, Leandro Bosen Gambogi^a, Millena Vieira Brandão Moura^b, Mônica Sanches Yassuda^{d,e}, Antônio Lúcio Teixeira^{f,g} and Leonardo Cruz de Souza^{a,b,c,*}

^a*Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Instituto de Ciências Biológicas, Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais (MG), Brazil*

^b*Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brazil*

^c*Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brazil*

^d*Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento (GNCC), Departamento de Neurologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Cerqueira César, São Paulo, SP, Brazil*

^e*Programa de Pós-Graduação em Gerontologia, Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil*

^f*Neuropsychiatry Program, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, McGovern Medical School, The University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, TX, USA*

^g*Santa Casa BH Ensino e Pesquisa, Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG, Brazil*

Handling Associate Editor: Michael Hornberger

Accepted 21 January 2020

Abstract.

Background: Alzheimer's disease (AD) and behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD) share cognitive and behavioral symptoms, such as apathy. Social cognition measurements are useful in distinguishing bvFTD from AD, but their accuracies may be affected by apathy.

Objective: To investigate whether social cognition measurements can distinguish bvFTD from either apathetic or non-apathetic AD patients.

Methods: Three groups of participants were enrolled in the present study: bvFTD ($n = 22$), AD ($n = 20$), and healthy controls (HC, $n = 23$). The AD group was divided into apathetic ($n = 10$) and non-apathetic ($n = 10$). All subjects underwent comprehensive neuropsychological examination, including the short version of the Social and Emotional Assessment (Mini-SEA), which comprises the facial emotion recognition test and the *faux-pas* recognition test (*Faux-Pas* Test). Apathy was assessed according to the Starkstein's Apathy (SA) Scale.

*Correspondence to: Leonardo Cruz de Souza, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Professor Alfredo Balena, 190/sl 243, Belo Horizonte, MG,

Brazil, CEP 30.130-100. Tel.: +55 31 3409 807; E-mail: leocruzsouza@hotmail.com.

Results: The bvFTD and AD groups did not differ on global cognitive efficiency and on executive functions. In comparison to the whole AD group, bvFTD displayed lower *Faux-Pas* Test and Mini-SEA scores. Both AD subgroups, apathetic or non-apathetic, exhibited similar performance on all social cognition measurements. In comparison to either apathetic AD or non-apathetic AD, bvFTD patients underperformed on the *Faux-Pas* Test and on the Mini-SEA. The area under the curve values for the Mini-SEA total score were 0.87 (bvFTD versus AD), 0.90 (bvFTD versus apathetic AD), and 0.83 (bvFTD versus non-apathetic AD).

Conclusion: Social cognition tests provide accurate distinction between bvFTD against either apathetic AD or non-apathetic AD. Social cognition measurements did not correlate with apathy severity.

Keywords: Alzheimer's disease, apathy, frontotemporal dementia, social cognition

INTRODUCTION

The differential diagnosis between Alzheimer's disease (AD) and behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD) is challenging since both AD and bvFTD share several cognitive and behavioral symptoms. Although a subgroup of bvFTD patients may present normal executive performance, executive dysfunction is considered a common feature of bvFTD [1]. Similarly, AD patients may also present executive impairment [2]. On the other hand, while episodic memory deficits are a hallmark of typical AD, nearly half of bvFTD patients can exhibit anterograde amnesia [1, 3, 4].

Apathy may also be a confounding factor [5]. Apathy is defined as the lack of motivation or reduced goal-directed behavior [6]. It comprises a core diagnostic feature of bvFTD [7] and is frequently accompanied by other behavioral symptoms such as disinhibition and impulsivity [8–10]. Moreover, apathy is also the most frequent behavioral symptom in AD [11].

Considering how cognitive and behavioral symptoms may overlap in both bvFTD and AD, the need to find valid markers to differentially diagnose each disease is clear. Social cognition measurements have been proposed as potential markers to distinguish bvFTD from AD clinically [1, 12]. Social cognition refers to a set of different cognitive processes related to perception and interpretation of the social environment [13]. These are required abilities to adapt to different social contexts, like for appropriate interpersonal exchanges [14], which includes multiple skills and social functions such as emotion recognition, empathy, Theory of Mind (ToM), social knowledge, and mentalizing [14, 15].

bvFTD is a prototypical neurodegenerative disorder that affects the "social brain" and is characterized by socially inadequate behavior, including

disinhibition and lack of empathy [7]. These behavioral alterations seem to be related to frontotemporal atrophy involving the orbitofrontal cortex, temporal poles, and some other key regions implicated in social cognition [16]. Accordingly, tests related to social cognitive abilities, such as the ToM and emotion recognition tests, have been used to diagnose bvFTD [1, 12, 17–21]. For instance, the short version of the Social and Emotional Assessment (Mini-SEA), composed by a ToM and an emotion recognition tests, can accurately distinguish bvFTD from AD [22].

It remains uncertain whether the diagnostic accuracy of social cognition tests depends on the degree of apathy, since some abilities involved in interpersonal interaction (e.g., empathy) are affected by apathetic symptoms [23]. Due to this reason, it is important to analyze how apathy influences social cognition as some of its aspects are not automatically processed [5, 23], and motivational elements may play an important role in processing social relevant stimuli. Moreover, some apathetic features may overlap with social cognition deficits, such as loss of empathy and affective ToM deficits.

From a clinical perspective, it is not clear whether social cognition tasks can differentiate bvFTD from apathetic AD patients. We addressed this question by comparing the diagnostic accuracy of the Mini-SEA and its subtests to distinguish bvFTD from either apathetic or non-apathetic AD. Additionally, we also examined whether social cognition tests' and apathy scale' scores correlated. Previous data have shown that executive tests correlate with apathy severity [5]. However, whether apathy and social cognition present any relationship still remains unclear. Considering that ToM and emotion recognition abilities rely on brain structures that are severely affected in bvFTD, we hypothesized that social cognition tests hold optimal differential diagnostic accuracy

between bvFTD and AD despite patient's degree of apathy.

METHODS

This study was conducted at the University Hospital from the Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG - Belo Horizonte, Brazil) and was approved by the local Ethics Committee. All participants or their legal representatives provided written informed consent. The present study is part of a large project on Social Cognition in bvFTD and other neurodegenerative diseases, and involves clinical, cognitive, and neuroimaging data. The main goal of this project is to investigate cognitive markers that may assist bvFTD differentiation from other disorders. We decided, retrospectively, to compare the diagnostic accuracy of social cognition measurements in differentiating bvFTD from either apathetic or non-apathetic AD.

Three groups of participants were enrolled in the present study: bvFTD patients ($n=22$), patients with AD ($n=20$), and healthy controls (HC, $n=23$). The bvFTD patients were included according to the consensual diagnostic criteria for probable bvFTD [7]. All of them had a history of behavioral alterations including progressive impairment in personality and in social conduct. Patients with AD were selected according to the National Institute of Aging-Alzheimer's Association diagnostic criteria [24, 25] and had a typical history of progressive episodic memory deficits.

All participants underwent careful clinical evaluation by experienced neurologists and psychiatrists in order to avoid the inclusion of patients with reversible causes of dementia and/or with psychiatric conditions that may confound with AD or with bvFTD. None of the participants fulfilled criteria for major depressive disorder according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) [26].

Structural and/or functional neuroimaging was performed in all bvFTD and AD patients. Atrophy and/or impaired cerebral perfusion with frontotemporal or medial temporal predominance in bvFTD patients or in AD patients, respectively, was observed. We did not include patients that displayed marked vascular lesions on brain MRI (Fazekas scale higher than 1). To improve diagnostic accuracy, we followed all patients for at least 24 months and confirmed that their clinical follow-up matched their baseline diagnosis. Lastly, the HC group did not present any cognitive complaint and had no clinical history of either a neurologic or a psychiatric disorder.

Information regarding cerebrospinal fluid (CSF) AD biomarkers (total Tau, Tau phosphorylated at threonine 181 [P-Tau] and $A\beta_{42}$) was available for 10/22 bvFTD and for 12/20 AD patients. CSF samples were collected by lumbar puncture and biomarkers were measured with a double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method (Innogenetics, Gent, Belgium), as described elsewhere [27]. CSF AD biomarker profile was based upon the Innotest Amyloid Tau Index (IATI, calculated as $A\beta_{42}/(240 + 1.18 \times \text{Tau})$). When available, AD patients had pathological IATI score (<1), while bvFTD had normal CSF biomarker profile (IATI >1).

All participants underwent a comprehensive neuropsychological assessment that included the Mini-Mental State Examination (MMSE) [28], the Figure Memory Test from the Brief Cognitive Screening Battery (BCSB) for visual episodic memory [29], the Frontal Assessment Battery (FAB) [30] for executive functions, Digit Span for working memory, and verbal fluency (letters FAS and animals in one minute) [31]. We used the Apathy Scale (AS) to assess apathy symptoms [32, 33]. AS scores range from 0 to 42, whereas higher scores indicate greater severity of apathetic symptoms. AS was completed by patients' caregivers (bvFTD and AD groups), while HC answered the AS as a self-report questionnaire. Scores greater than 14 indicate clinically relevant apathy [33].

Social cognition assessment

The short version of the Social and Emotional Assessment (Mini-SEA) [34] was applied to all participants. This battery is composed by a ToM (*Faux-Pas*) test and a Facial Emotion Recognition Test (FERT).

The *Faux-Pas* Recognition Test (hereafter named as *Faux-Pas* Test) is composed by 10 previously published stories [35], five of which described a "*faux-pas*" situation (which is characterized by saying something inappropriate without realization) and five stories without *faux-pas*. The test is comprised of two steps [18]. In the first step, the participant is asked to listen to the story while also being provided a written copy of it. In the second step, the participant is asked questions about the story. Participants are allowed to refer to the written copy of the story when answering the questions in order to control for memory deficits.

Stories with “*faux-pas*” are scored out of 6. There are six questions for the stories with “*faux-pas*”. The first question asks about whether there was a *faux-pas*, e.g., “Did anyone say something he/she shouldn’t have said? Did anyone say something awkward?” If the participant answers “Yes”, there are five follow-up questions related to the elements of the *faux-pas*: attribution (who committed the *faux-pas*), identification (describe the *faux-pas* situation), knowledge (understanding details of the *faux-pas*), intentionality (why did he/she did commit the *faux-pas*), and empathy (how the person was feeling). One point is attributed for each correct answer ($n=6$), totalizing 6 points. If the participant answers “No” to the first question, follow-up questions are not asked and a total score of 0 is attributed to the participant. Finally, two control questions about the participant’s comprehension of the story are also asked.

Stories with no “*faux-pas*” are scored out of 2. Two points are attributed to the participant if he/she answers “No” to the first question “Did anyone say something he/she shouldn’t have said? Did anyone say something awkward?”. There are also two controls questions checking the understanding of the story.

In sum, stories with “*faux-pas*” are scored out of 6, while stories without “*faux-pas*” are scored out of 2. The total score on the *Faux-Pas* Test (maximum of 40) is calculated by adding both subscores obtained from stories with “*faux-pas*” (five stories \times 6 points = 30) and the subscores obtained on stories without “*faux-pas*” (five stories \times 2 points = 10). The scores on the control questions are not considered for the total score on the *Faux-Pas* Test.

Previous studies that investigated the diagnostic accuracy of the *Faux-pas* test for differentiating bvFTD from AD [18, 34] only considered its total score. In the light of the development of more specific cognitive markers for bvFTD, it might be important to verify which ToM subcomponent is the most accurate in distinguishing bvFTD from AD. Here, we assessed whether bvFTD and AD differed on these subcomponents of the *Faux-pas* Test. Considering that bvFTD patients have major deficits on affective ToM [36–40], we hypothesized that intentionality and empathy subscores would be the most discriminative.

The FERT is composed of 35 images from Ekman’s database [41], representing seven different facial emotional expressions (happiness, sadness, fear, disgust, surprise, anger, and neutral). Participants are required to choose one facial emotion to each one of the presented images. During the test, each emo-

tion is presented five times, by five different images [42]. During all the procedure, emotions are written down on labels and are shown to participants in order to avoid impaired performance due to memory deficits. Participants then choose what emotion each presented image resembles. The final score (out of 35) represents the number of facial emotions correctly identified. We report results for the overall FERT score and each emotion subscore. Previous data have shown that bvFTD perform worse than AD in specific emotions, especially anger and disgust [43].

Finally, the total score on the *Faux-Pas* Test is converted to a score out of 15, as previously described [18]. The total score on the FERT is also converted to a score out of 15. The total Mini-SEA score (/30) is calculated by adding the FERT (/15) and *Faux-Pas* Test (/15) scores, as described elsewhere [34]. Lower scores indicate higher degree of impairment.

In order to avoid circular reasoning, the results of the Mini-SEA were not considered for diagnostic purposes. The clinical diagnosis of the different groups (bvFTD, AD, and controls) was established regardless of the Mini-SEA.

Definition of AD subgroups

The AD group was subdivided into two subgroups according to the AS score. Given that scores greater than 14 indicate clinically relevant degrees of apathy [33], two AD subgroups were defined as: non-apathetic AD (score ≤ 14) and apathetic AD (score > 14) subgroups. It was not possible to subdivide the bvFTD group by this same procedure because only one bvFTD patient was clinically classified as non-apathetic.

Statistical analyses

All statistical analyses were performed using the software SPSS 22 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Descriptive statistics were used to characterize groups. Shapiro-Wilk test and visual inspection of histograms determined whether variables were under a normal distribution. Variables that were not normally distributed were analyzed by non-parametric tests. Non-parametric Kruskal-Wallis test was used to compare variables across the three groups of participants. When suitable, the Mann-Whitney U-test was employed to perform two-by-two group comparisons. To measure the effect size, we calculated the value of Cohen’s d using the z -values obtained in the comparisons. Correlation analyses (Spearman’s

test) were conducted in order to evaluate the effects of apathy on social cognition measurements (*Faux-Pas* Test total score, FERT total score, and Mini-SEA total score). We adopted Bonferroni's correction for multiple comparisons and for multiple correlations and the level of significance (α) was finally set at 0.002.

We used binary logistic regression to investigate the diagnostic accuracy of social cognition measurements. Logarithmic transformation of the Mini-SEA total score was set as the covariate, while diagnosis was considered to be the dependent variable. The diagnostic accuracy of social cognition tests was also investigated by the Receiver Operating Characteristics (ROC) curve analyses, in which the area under the curve (AUC) was defined as a measurement of the overall performance of each test (within 95% confidence interval). Finally, we assessed whether the AUC values for each test were statistically different using a nonparametric method for independent samples (Hanley & McNeil's method).

RESULTS

Table 1 presents demographical and clinical data of the participants. The three groups (HC, bvFTD, and AD) did not differ in terms of age, sex distribution, and educational level. Disease duration was also not statistically different between bvFTD and AD.

HC performed significantly better than patients (bvFTD and AD) in almost all standard cognitive tests (Table 2). HC also performed better than patients on the *Faux-Pas* Test (total score), as well as in all of its subcomponents (detection, attribution, identification, knowledge, intentionality, and empathy). In comparison to patients (bvFTD and AD), HC displayed higher total FERT score as well as on sadness, disgust, and neutral subscores. HC and clinical groups (bvFTD and AD) did not display significant differences on happiness, anger, surprise, and fear FERT subscores. The Mini-SEA total score was significantly higher in HC than it was in clinical groups (bvFTD and AD).

Table 1
Demographical data for the study population (mean ± standard deviation)

	Controls (n = 23)	bvFTD (n = 22)	Total group (n = 20)	AD Apathetic group (n = 10)	Non-apathetic Group (n = 10)
Age (y)	64.7 ± 10	65.6 ± 8.9	71.3 ± 9	71.7 ± 7.9	70.9 ± 10.4
Years of education	11 ± 2.6	13 ± 3.4	13 ± 4	12.1 ± 3	13.9 ± 4.9
Male/Female	8/15	13/9	10/10	4/6	6/4
Age at onset (y)	NA	61.8 ± 9.6	66.6 ± 9.3 ^a	68.7 ± 8.2	68.7 ± 10.7
Disease duration (y)	NA	3.9 ± 1.9	2.6 ± 1.4	3 ± 1.6	2.3 ± 1.1

^aSignificant difference compared to bvFTD. AD, Alzheimer's disease; bvFTD, behavioral variant frontotemporal dementia; NA, not applicable.

Table 2
Neuropsychological results (mean ± standard deviation)

	Controls (n = 23)	bvFTD (n = 22)	Total group (n = 20)	AD Apathetic group (n = 10)	Non-apathetic Group (n = 10)
Mini-Mental State Exam (/30)	29 ± 0.9	25.4 ± 2.7 ^a	24.7 ± 2 ^a	24.4 ± 1.2 ^{aNS}	24.9 ± 1.2 ^{aNS}
Digit Span (Forward)	7.7 ± 1.7	7 ± 1.5	7.6 ± 1.4	7.8 ± 0.8 ^{NS}	7.3 ± 1.9 ^{NS}
Digit Span (Backward)	4.9 ± 1.4	3.8 ± 1.5	4.2 ± 1.3	4.4 ± 1.2 ^{NS}	4.1 ± 1.4 ^{NS}
Frontal Assessment Battery	15.7 ± 1.7	11.1 ± 4 ^a	13.1 ± 2.7 ^a	13.7 ± 3.2 ^{NS}	12.5 ± 2.1 ^{aNS}
Letter Fluency (FAS)	32.9 ± 9.1	17.1 ± 11.6 ^a	26.9 ± 11.4	28.8 ± 8.5 ^{NS}	25 ± 13.9 ^{NS}
Categorical Fluency (Animals)	18.5 ± 3.8	10.6 ± 4.8 ^a	11.7 ± 3.7 ^a	11.4 ± 4.1 ^{NS}	12 ± 3.6 ^{aNS}
Incidental Recall – FMT (/10)	6.5 ± 1.2	4.6 ± 1.8 ^a	4.7 ± 1.5 ^a	4.3 ± 1.2 ^{aNS}	5 ± 1.8 ^{NS}
Immediate Recall – FMT (/10)	8.8 ± 1.1	6.5 ± 1.9 ^a	6.7 ± 1.4 ^a	6.3 ± 1.3 ^{aNS}	7 ± 1.4 ^{aNS}
Learning – FMT (/10)	9.4 ± 0.8	7.5 ± 2.1 ^a	6.8 ± 1.5 ^a	6.3 ± 1.7 ^{aNS}	7.2 ± 1.2 ^{aNS}
5 min Delayed Recall – FMT (/10)	9 ± 1.1	6.1 ± 2.8 ^a	4.3 ± 1.7 ^a	4 ± 1.8 ^{aNS}	4.6 ± 1.7 ^{aNS}
Recognition – FMT (/10)	10 ± 0	9.3 ± 1.8	9.4 ± 1.1	9.3 ± 1.3 ^{NS}	9.6 ± 0.8 ^{NS}

AD, Alzheimer's disease; bvFTD, behavioral variant frontotemporal dementia; FMT, Figure Memory Test. ^aSignificant difference compared to Controls. ^{NS}Non-significant compared to bvFTD.

There were no significant differences between bvFTD and AD groups on the MMSE, FAB, categorical fluency (animals), FAS, Digit Span, and BCSB Figure Memory tests. bvFTD patients performed worse than AD patients on the *Faux-Pas* Test-total score ($p < 0.0001$, $d = 1.58$), as well in all of its subcomponents, except for intentionality. In addition, bvFTD and AD patients did not differ on the comprehension (control) task from the *Faux-Pas* Test. Compared to AD, bvFTD did not differ on FERT total score and on its subcomponents' scores. The Mini-SEA overall score was significantly lower in the bvFTD group than in the AD group ($p < 0.0001$, $d = 1.58$). bvFTD patients also scored higher than AD individuals on the Apathy Scale ($p < 0.0001$, $d = 1.12$).

Similarly, AD subgroups (apathetic and non-apathetic) did not differ on age, sex, and disease duration. There were no differences between AD subgroups regarding standard cognitive measurements and social cognition tests.

There were no significant differences between bvFTD and non-apathetic AD subgroup for age, sex, and disease duration, and for all standard cognitive measurements. As expected, bvFTD patients scored higher than non-apathetic AD subgroup on AS ($p < 0.0001$, $d = 2.24$). In comparison to non-apathetic AD subgroup, bvFTD performed significantly worse on the *Faux-Pas* Test (total score) (Fig. 1B) ($p < 0.0001$, $d = 1.63$), detection ($p < 0.002$, $d = 1.44$), knowledge ($p < 0.0001$, $d = 1.74$), and empathy ($p < 0.002$, $d = 1.3$), but not on intentionality, attribution, and identification. There was no difference between bvFTD and non-apathetic AD groups on the *Faux-Pas* Test comprehension (control) task. Also, bvFTD and non-apathetic AD subgroup did not differ on FERT total score and on any of its

subcomponents' scores (Fig. 1C). The bvFTD group scored significantly lower ($p < 0.002$, $d = 1.45$) than the non-apathetic AD group on the Mini-SEA test (Fig. 1A).

There were no significant differences between bvFTD and apathetic AD subgroup for age, sex, and disease duration, and for all standard cognitive measurements. Importantly, bvFTD and apathetic AD did not differ on AS score. bvFTD performed significantly worse than the apathetic AD subgroup on the *Faux-Pas* Test (total score) (Fig. 1B) ($p < 0.0001$, $d = 1.51$), and empathy ($p < 0.001$, $d = 1.28$), but not for detection, intentionality, knowledge, attribution, and identification subcomponents. bvFTD and apathetic AD patients did not differ on the comprehension (control) task from the *Faux-Pas* Test. Compared to apathetic AD subgroup, bvFTD did not differ on FERT total score and on any of its subscores (Fig. 1C). The bvFTD group scored significantly lower on the Mini-SEA as compared to the apathetic AD group (Fig. 1A) ($p < 0.0001$, $d = 1.68$).

Correlation analyses

We further investigated whether there was a correlation (Spearman's test) between AS score and cognitive measurements (MMSE, FAB, FAS, FERT total score, *Faux-Pas* Test Total Score, and Mini-SEA score) for each clinical group (bvFTD, AD) separately. There were no significant correlations between AS score and any cognitive measurements for both groups (Supplementary Table 1).

Accuracy of the Mini-SEA to distinguish apathetic-AD or non-apathetic AD from bvFTD

We investigated the diagnostic accuracy of social cognition measurements via binary logistic

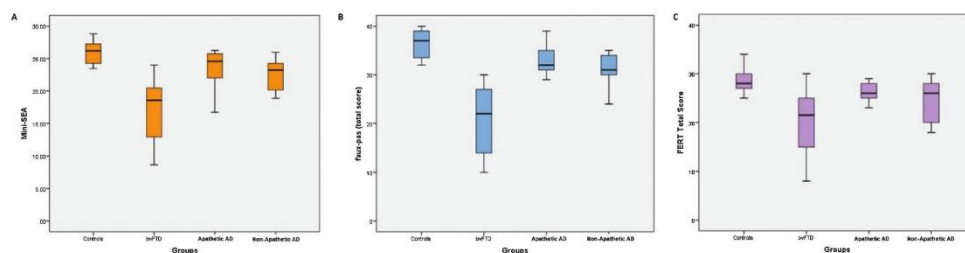


Fig. 1. Distribution of Social cognition scores (median, quartile and range) in behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD) and in the subgroups of Alzheimer's disease (AD) according to their apathy status (apathetic or non-apathetic AD). A) Performance of groups at the short version of the Social and Emotional Assessment (Mini-SEA). B) Performance of groups at the *faux-pas* test (total score). C) Performance of groups at the facial emotion recognition test (FERT - total score).

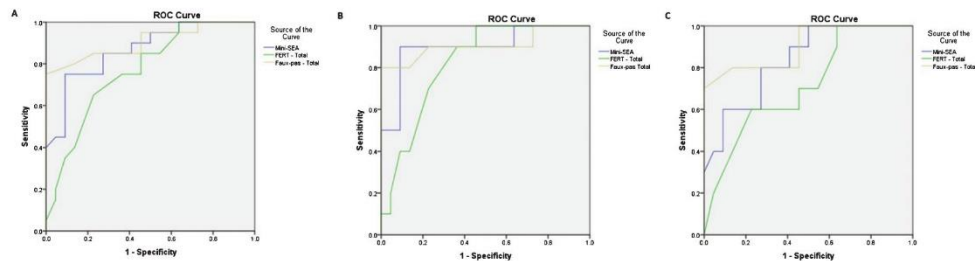


Fig. 2. Receiver Operator Characteristic (ROC) curve for the *faux-pas* test (upper curve), the short version of the Social and Emotional Assessment (mini-SEA - middle curve) and the facial emotion recognition test (FERT - lower curve) for the diagnostic distinction between: A) behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD) and Alzheimer's disease (AD); B) bvFTD versus apathetic AD; and C) bvFTD versus non-apatetic AD.

Table 3
Data for the apathy scale and for the social cognition assessment (mean ± standard deviation)

	Controls (n = 23)	bvFTD (n = 22)	Total group (n = 20)	AD (n = 20) Apathetic group (n = 10)	Non-apatetic Group (n = 10)
Apathy Scale (/42)	6.8 ± 3.2	26.7 ± 9.2 ^a	16.9 ± 8.3 ^{a b}	19.5 ± 7.3 ^a	13 ± 3.7 ^{bc}
Facial Emotion recognition test (/35)	28.4 ± 2.4	20.5 ± 6.2 ^a	25.9 ± 3.8 ^b	27 ± 3 ^b	24.8 ± 4.3 ^a
Happiness (/5)	5.00 ± 0.0	4.86 ± 0.5	4.90 ± 0.3	5.00 ± 0.0	4.8 ± 0.4
Surprise (/5)	4.30 ± 0.9	3.18 ± 1.6 ^a	4.25 ± 0.9 ^b	4.30 ± 1.1	4.2 ± 0.8
Disgust (/5)	4.43 ± 0.9	2.82 ± 1.8 ^a	3.90 ± 1.2	3.70 ± 1.5	4.1 ± 0.7
Fear (/5)	1.83 ± 1.5	1.36 ± 1.4	1.85 ± 1.5	1.70 ± 1.6	2 ± 1.3
Anger (/5)	3.65 ± 0.9	2.41 ± 1.4 ^a	3.40 ± 1.5 ^b	3.80 ± 0.8 ^b	3 ± 1.9
Sadness (/5)	4.39 ± 0.8	2.23 ± 1.5 ^a	2.80 ± 1.7	3.70 ± 1.0 ^b	1.9 ± 1.8 ^a
Neutral (/5)	4.78 ± 0.4	3.59 ± 1.7 ^a	4.80 ± 0.5 ^b	4.80 ± 0.6 ^b	4.8 ± 0.4
<i>Faux-Pas</i> Test Total Score (/40)	36.3 ± 3	21.8 ± 3 ^a	31.3 ± 5.2 ^{a b}	31.7 ± 6.4 ^b	30.8 ± 4 ^{†b}
Detection (/10)	9.7 ± 0.5	7.3 ± 1.4 ^a	8.8 ± 1.1 ^{a b}	8.6 ± 1.3	9 ± 0.9 ^b
Attribution (/10)	4.8 ± 0.4	3 ± 1.5 ^a	4.2 ± 1 ^b	4.3 ± 1.3	4 ± 0.8
Identification (/10)	4.8 ± 0.4	2.1 ± 1.9 ^a	4 ± 1.2 ^{a b}	4.2 ± 1.2	3.8 ± 1.1
Knowledge (/10)	3.7 ± 1.2	0.9 ± 1 ^a	2.6 ± 1.2 ^b	2.7 ± 1.6 ^b	2.4 ± 0.7 ^b
Intentionality (/10)	4 ± 1	2.5 ± 1.4 ^a	3.4 ± 1	3.8 ± 1.1	3 ± 0.8 ^c
Empathy (/10)	4.6 ± 0.6	2.6 ± 1.3 ^a	4.1 ± 1 ^b	4.2 ± 1.2 ^b	4 ± 0.8 [*]
Comprehension (control questions) (/10)	19.9 ± 0.3	18.7 ± 1.9	19.6 ± 0.7	19.5 ± 0.7	19.7 ± 0.7
Mini-SEA Total Score (/30)	25.8 ± 1.7	17.1 ± 4.6 ^a	23.1 ± 2.8 ^{a b}	23.6 ± 3 ^b	22.4 ± 2.6 ^{†b}

AD, Alzheimer's disease; bvFTD, behavioral variant frontotemporal dementia; *Faux-Pas* Test, Faux-pas Recognition Test; Mini-SEA, Short version of Social and Emotional Assessment. ^aSignificant difference compared to Controls; ^bSignificant difference compared to bvFTD; ^cSignificant difference compared to Apathetic AD.

regression analyses. Logistic regression using Mini-SEA score calculated bvFTD versus AD, bvFTD versus apathetic AD, and bvFTD versus non-apatetic AD accuracies to be 78.6%, 84.4%, and 81.3%, respectively.

ROC curves were employed to investigate the individual accuracy of social cognition measurements (Fig. 2, Supplementary Table 2). The AUC values for the FERT total score were 0.77 (bvFTD versus AD), 0.82 (bvFTD versus apathetic AD), and 0.71 (bvFTD versus non-apatetic AD) and were not statistically different (Hanley & McNeil's method). The AUC values for the *Faux-Pas* Test total score were 0.91 (bvFTD versus AD), 0.91 (bvFTD versus apa-

thetic AD), and 0.90 (bvFTD versus non-apatetic AD), and, once again, were not statistically different. Finally, the AUC values for the Mini-SEA total score were 0.87 (bvFTD versus AD), 0.90 (bvFTD versus apathetic AD), and 0.83 (bvFTD versus non-apatetic AD), and were not statistically different.

DISCUSSION

Apathy is often a confounding factor in the differential diagnosis of dementia. Apathy turns the clinical distinction between bvFTD and AD difficult as it is a common symptom in both

diseases [5]. Moreover, apathy can modulate the performance of cognitive tests, thus challenging the diagnostic accuracy of cognitive markers of neurodegenerative diseases. Our study found that social cognition tests (especially the *Faux-Pas* Test) can provide accurate distinction between bvFTD against either apathetic AD or non-apathetic AD. Interestingly, social cognition measurements did not correlate with apathy severity as assessed by AS, suggesting that these measurements are independent.

Here, we confirmed Mini-SEA's differential diagnostic accuracy in a sample of AD and bvFTD patients matched for age, sex, education, MMSE, and executive function scores. To the best of our knowledge, this is the first investigation on Mini-SEA's diagnostic accuracy in a non-European population. It is worth emphasizing that cultural background is a critical issue in the development of social cognition tests, as the performance relies on social norms that are often related to cultural factors [44]. We demonstrated that the Mini-SEA sensitivity/specificity still remains reliable when diagnosing bvFTD in populations from different backgrounds as those reported in previous studies [34, 45]. Therefore, the Mini-SEA may also be a valuable tool to assess social cognition deficits in culturally diverse populations affected by bvFTD.

Besides confirming Mini-SEA's diagnostic accuracy, the present study also provides a new perspective on its clinical accuracy in distinguishing bvFTD from either apathetic and non-apathetic AD patients. The *Faux-Pas* Test demonstrated to have a better diagnostic accuracy than the FERT and Mini-SEA to clinically differentiate bvFTD versus AD. In comparison to other ToM measurements, such as the Reading the Mind in the Eyes and false-belief tests, the *Faux-Pas* Test is known to provide better diagnostic distinction between bvFTD and AD [12]. We also showed that the *Faux-Pas* Test provides accurate distinction between bvFTD and either apathetic and non-apathetic AD patients. Another interesting finding is that empathy score was the most discrepant subcomponent from the *Faux-Pas* Test in all group comparisons (bvFTD versus AD, bvFTD versus non-apathetic AD, and bvFTD versus apathetic AD). This finding may indicate that this subcomponent is related to specific social cognition processes that are affected in bvFTD. These results may be relevant for the development of novel neuropsychological tools for bvFTD clinical diagnosis.

On the contrary, we did not find significant differences between bvFTD and AD patients on the FERT

and on any of its subcomponents. Previous studies found that bvFTD patients underperform on recognizing facial emotional expressions, especially those expressing negative emotions [43]. Here, bvFTD scored lower than AD patients on the FERT and on most of its subcomponents, but none reached statistical significance. The small number of patients and the strict statistical correction adopted in this study may explain these unexpected findings.

Previous studies have shown conflicting results regarding potential correlations between apathy measurements and cognitive performance in dementia. While some studies found that apathy severity correlates with executive dysfunction in AD [46] or bvFTD [47], others did not [48, 49]. In line with the latter studies, we did not find any correlation between apathy scores and executive tests in any clinical group (bvFTD or AD). Few studies have investigated the correlations between apathy and social cognition measurements in bvFTD [6, 50]. Eslinger and colleagues [47] reported that a false-belief (ToM) test and empathy scales negatively correlated with the Apathy Evaluation Scale [51]. There was no correlation between AS and social cognition tasks (FERT, *Faux-Pas* Test, and Mini-SEA) in our bvFTD sample. Differences on apathy measurements and social cognition assessments may account for these discrepant findings. Future research should further explore how apathy and social cognition correlate.

We must acknowledge the limitations of the present study. It would have been of value to include a subgroup of non-apathetic bvFTD patients. Actually, only one bvFTD patient in our group did not have clinically meaningful apathy. Some studies recognize two subtypes of behavioral presentations of bvFTD: patients with orbitofrontal/ventromedial involvement presenting predominant "disinhibited" symptoms, and patients with cingulate involvement manifesting an "apathetic" profile [52]. However, apathy and disinhibition usually co-occur in bvFTD [8–10] and "primary severe disinhibition" is uncommon [10], which makes it difficult to recruit a group of non-apathetic bvFTD.

Moreover, similarly to previous studies on the field [18, 19, 53], the lack of an objective scale to assess depressive symptoms is a caveat, as depression and apathy share similar clinical features. The psychometric limitations of the AS must also be acknowledged [54]. However, it must be emphasized that: 1) all participants underwent careful clinical assessment in order to exclude depression as the cause of cognitive and/or behavioral impairment and none of them

fulfilled criteria for major depressive disorder; and 2) compared to bvFTD, patients with depression underperform on the Mini-SEA, with performance similar to healthy controls [34].

An additional limitation is that neuropathological diagnostic confirmation was not available. We adopted consensual criteria and evaluated the CSF biomarkers whenever available, thus reducing the likelihood of misdiagnosis. Moreover, we followed all patients for 24 months and confirmed that the disease course matched the baseline diagnosis. Another limitation is that we did not use a multidimensional evaluation of apathy, assessing its cognitive, affective/emotional, and motor components separately. Recent data showed that bvFTD and AD patients have different phenomenological manifestations of apathy, with bvFTD patients presenting more affective apathy [37–39]. Future research may clarify the relations between social cognition deficits and specific dimensions of apathy across neurodegenerative diseases.

Finally, the small number of patients is also a major limiting factor, especially regarding the small sample of AD patients in both subgroups (apathetic and non-apathetic), thus challenging the interpretation of the results. Still, effect size analyses (Cohen's *d*) support the interpretation of results. More studies including larger groups of patients as well as a more detailed investigation of apathy and its different aspects are needed.

Despite these limitations, we provide evidence to confirm the diagnostic accuracy of the Mini-SEA for the differential diagnosis of bvFTD versus AD in a population from different cultural backgrounds than those reported in previous studies. We also demonstrated that social cognition measurements, especially the *Faux-Pas* Test, may provide accurate diagnostic distinction between bvFTD and either apathetic or non-apathetic AD patients. Considering the cognitive and behavioral overlap between bvFTD and AD, these findings may aid distinguishing these conditions in the clinical setting.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the patients and their families for their contribution to this study.

We are grateful to Dr. Aurélie Funkiewiez (Paris, France) and to Dr. Maxime Bertoux (Lille, France) for their scientific collaboration on social cognition investigation in neurodegenerative diseases.

This study was funded by Conselho Nacional de Pesquisa Científica (CNPq), Brazil: Grant 402853/2012. ALT, LCS, MSY and PC are supported by the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq – *Bolsa de Produtividade em Pesquisa*). MVBM is supported by FAPEMIG (*bolsa de iniciação científica*).

Authors' disclosures available online (<https://www.j-alz.com/manuscript-disclosures/19-0861r2>).

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The supplementary material is available in the electronic version of this article: <https://dx.doi.org/10.3233/JAD-190861>.

REFERENCES

- [1] Dodich A, Cerami C, Cappa SF, Marcone A, Golzi V, Zamboni M, Giusti MC, Iannaccone S (2018) Combined socio-behavioral evaluation improves the differential diagnosis between the behavioral variant of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: In search of neuropsychological markers. *J Alzheimers Dis* **61**, 761-772.
- [2] Castiglioni S, Pelati O, Zuffi M, Somalvico F, Marino L, Tentorio T, Franceschi M (2006) The frontal assessment battery does not differentiate frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* **22**, 125-131.
- [3] Bertoux M, de Souza LC, Corlier F, Lamari F, Bottlaender M, Dubois B, Sarazin M (2014) Two distinct amnesic profiles in behavioral variant frontotemporal dementia. *Biol Psychiatry* **75**, 582-588.
- [4] Hornberger M, Piguet O (2012) Episodic memory in frontotemporal dementia: A critical review. *Brain* **135**, 678-692.
- [5] Le Heron C, Holroyd CB, Salamone J, Husain M (2019) Brain mechanisms underlying apathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **90**, 302-312.
- [6] Ducharme S, Price BH, Dickerson BC (2018) Apathy: A neurocircuitry model based on frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **89**, 389-396.
- [7] Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EG, Onyike CU, Hillis AE, Josephs KA, Boeve BF, Kertesz A, Seeley WW, Rankin KP, Johnson JK, Gorno-Tempini ML, Rosen H, Prioleau-Latham CE, Lee A, Kipps CM, Lillo P, Piguet O, Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD, Fox NC, Galasko D, Salmon DP, Black SE, Mesulam M, Weintraub S, Dickerson BC, Diehl-Schmid J, Pasquier F, Deramecourt V, Lebert F, Pijnenburg Y, Chow TW, Manes F, Grafman J, Cappa SF, Freedman M, Grossman M, Miller BL (2011) Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* **134**, 2456-2477.
- [8] Lansdall CJ, Coyle-Gilchrist ITS, Jones PS, Vázquez Rodríguez P, Wilcox A, Wehmann E, Dick KM, Robbins TW, Rowe JB (2017) Apathy and impulsivity in frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Brain* **140**, 1792-1807.
- [9] Lansdall CJ, Coyle-Gilchrist ITS, Jones PS, Vázquez Rodríguez P, Wilcox A, Wehmann E, Dick KM, Robbins TW, Rowe JB (2018) White matter change with apathy

- and impulsivity in frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology* **90**, e1066-e1076.
- [10] O'Connor CM, Landin-Romero R, Clemson L, Kaizik C, Daveson N, Hodges JR, Hsieh S, Piguet O, Mioshi E (2017) Behavioral-variant frontotemporal dementia: Distinct phenotypes with unique functional profiles. *Neurology* **89**, 570-577.
- [11] Guimaraes HC, Levy R, Teixeira AL, Beato RG, Caramelli P (2008) Neurobiology of apathy in Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr* **66**, 436-443.
- [12] Bora E, Walterfang M, Velakoulis D (2015) Theory of mind in behavioural-variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **86**, 714-719.
- [13] Le Bouc R, Lenfant P, Delbeuck X, Ravasi L, Lebert F, Semah F, Pasquier F (2012) My belief or yours? Differential theory of mind deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* **135**, 3026-3038.
- [14] Hutchings R, Hodges JR, Piguet O, Kumfor F, Boutoleau-Bretonnière C (2015) Why should I care? Dimensions of socio-emotional cognition in younger-onset dementia. *J Alzheimers Dis* **48**, 135-147.
- [15] Ibanez A, Manes F (2012) Contextual social cognition and the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Neurology* **78**, 1354-1362.
- [16] Van Overwalle F (2009) Social cognition and the brain: A meta-analysis. *Hum Brain Mapp* **30**, 829-858.
- [17] Buhl C, Stokholm J, Gade A (2013) Clinical utility of short social cognitive tests in early differentiation of behavioral variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* **3**, 376-385.
- [18] Funkiewiez A, Bertoux M, de Souza LC, Lévy R, Dubois B (2012) The SEA (Social cognition and Emotional Assessment): A clinical neuropsychological tool for early diagnosis of frontal variant of frontotemporal lobar degeneration. *Neuropsychology* **26**, 81-90.
- [19] Kumfor F, Honan C, McDonald S, Hazelton JL, Hodges JR, Piguet O (2017) Assessing the "social brain" in dementia: Applying TASIT-S. *Cortex* **93**, 166-177.
- [20] Kumfor F, Piguet O (2013) Emotion recognition in the dementias: Brain correlates and patient implications. *Neurodegener Dis Manag* **3**, 277-288.
- [21] Baez S, Pinasco C, Roca M, Ferreri J, Couto B, García-Cordero I, Ibañez A, Cruz F, Reyes P, Matallana D, Manes F, Cetcovich M, Torralva T (2019) Brain structural correlates of executive and social cognition profiles in behavioral variant frontotemporal dementia and elderly bipolar disorder. *Neuropsychologia* **126**, 159-169.
- [22] Bertoux M, Funkiewiez A, O'Callaghan C, Dubois B, Hornberger M (2013) Sensitivity and specificity of ventromedial prefrontal cortex tests in behavioral variant frontotemporal dementia. *Alzheimers Dement* **9**, S84-94.
- [23] Lockwood PL, Ang YS, Husain M, Crockett MJ (2017) Individual differences in empathy are associated with apathy-motivation. *Sci Rep* **7**, 17293.
- [24] Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH (2011) The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **7**, 270-279.
- [25] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH (2011) The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **7**, 263-269.
- [26] American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM-V). American Psychiatric Association. Washington, DC.
- [27] Magalhães CA, Figueiró M, Fraga VG, Mateo EC, Toledo AASF, Carvalho MG, Caramelli P, Gomes KB (2015) Cerebrospinal fluid biomarkers for the differential diagnosis of Alzheimer's disease. *J Bras Patol Med Lab* **51**, 376-382.
- [28] Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH (2003) Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* **61**, 777-781.
- [29] Nitrini R, Caramelli P, Herrera Junior E, Porto CS, Charchat-Fichman H, Carthery MT, Takada LT, Lima EP (2004) Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory. *J Int Neuropsychol Soc* **10**, 634-638.
- [30] Beato R, Amaral-Carvalho V, Guimaraes HC, Tumas V, Souza CP, Oliveira GN, Caramelli P (2012) Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: Normative data. *Arq Neuropsiquiatr* **70**, 278-280.
- [31] Machado TH, Fichman HC, Santos EL, Carvalho VA, Fialho PP, Koehnig AM, Fernandes CS, Lourenço RA, Paradelo EMP, Caramelli P (2009) Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task - FAS. *Dement Neuropsychol* **3**, 55-60.
- [32] Guimaraes HC, Fialho PPA, Carvalho VA, Dos Santos EL, Caramelli P (2009) Brazilian caregiver version of the Apathy Scale. *Dement Neuropsychol* **3**, 321-326.
- [33] Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG (1992) Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **4**, 134-139.
- [34] Bertoux M, Delavest M, de Souza LC, Funkiewiez A, Lépine JP, Fossati P, Dubois B, Sarazin M (2012) Social Cognition and Emotional Assessment differentiates frontotemporal dementia from depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **83**, 411-416.
- [35] Stone VE, Baron-Cohen S, Knight RT (1998) Frontal lobe contributions to theory of mind. *J Cogn Neurosci* **10**, 640-656.
- [36] Caminiti SP, Canessa N, Cerami C, Dodich A, Crespi C, Iannaccone S, Marcone A, Falini A, Cappa SF (2015) Affective mentalizing and brain activity at rest in the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Neuroimage Clin* **9**, 484-497.
- [37] Fernandez-Matarrubia M, Matias-Guiu JA, Cabrera-Martin MN, Moreno-Ramos T, Valles-Salgado M, Carreras JL, Matias-Guiu J (2018) Different apathy clinical profile and neural correlates in behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* **33**, 141-150.
- [38] Johnson E, Kumfor F (2018) Overcoming apathy in frontotemporal dementia: Challenges and future directions. *Curr Opin Behav Sci* **22**, 82-89.
- [39] Kumfor F, Zhen A, Hodges JR, Piguet O, Irish M (2018) Apathy in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: Distinct clinical profiles and neural correlates. *Cortex* **103**, 350-359.

- [40] Strikwerda-Brown C, Ramanan S, Irish M (2019) Neurocognitive mechanisms of theory of mind impairment in neurodegeneration: A transdiagnostic approach. *Neuropsychiatr Dis Treat* **15**, 557-573.
- [41] Ekman P, Friesen WV (1975) *Pictures of facial affect*. Consulting Psychologists Press, Palo Alto, CA.
- [42] de Souza LC, Bertoux M, de Faria ARV, Corgosinho LTS, Prado ACA, Barbosa IG, Caramelli P, Colosimo E, Teixeira AL (2018) The effects of gender, age, schooling, and cultural background on the identification of facial emotions: A transcultural study. *Int Psychogeriatr* **30**, 1861-1870.
- [43] Bora E, Velakoulis D, Walterfang M (2016) Meta-analysis of facial emotion recognition in behavioral variant frontotemporal dementia: Comparison with Alzheimer disease and healthy controls. *J Geriatr Psychiatry Neurol* **29**, 205-211.
- [44] Engelmann JB, Pogosyan M (2013) Emotion perception across cultures: The role of cognitive mechanisms. *Front Psychol* **4**, 118.
- [45] Ramanan S, de Souza LC, Moreau N, Sarazin M, Teixeira AL, Allen Z, Guimarães HC, Caramelli P, Dubois B, Hornberger M, Bertoux M (2017) Determinants of theory of mind performance in Alzheimer's disease: A data-mining study. *Cortex* **88**, 8-18.
- [46] Drijgers RL, Verhey FR, Leentjens AF, Köhler S, Aalten P (2011) Neuropsychological correlates of apathy in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: The role of executive functioning. *Int Psychogeriatr* **23**, 1327-1333.
- [47] Eslinger PJ, Moore P, Antani S, Anderson C, Grossman M (2012) Apathy in frontotemporal dementia: Behavioral and neuroimaging correlates. *Behav Neurol* **25**, 127-136.
- [48] Guimarães HC, Fialho PP, Carvalho VA, Machado TH, Santos EL, Caramelli P (2014) Apathy is not associated with performance in brief executive tests in patients with mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* **11**, 792-798.
- [49] Robert PH, Berr C, Volteau M, Bertogliati C, Benoit M, Mahieux F, Legrain S, Dubois B, Préal Study (2006) Neuropsychological performance in mild cognitive impairment with and without apathy. *Dement Geriatr Cogn Disord* **21**, 192-197.
- [50] Kipps CM, Mioshi E, Hodges JR (2009) Emotion, social functioning and activities of daily living in frontotemporal dementia. *Neurocase* **15**, 182-189.
- [51] Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S (1991) Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res* **38**, 143-162.
- [52] Le Ber I, Guedj E, Gabelle A, Verpillat P, Volteau M, Thomas-Anterion C, Decousus M, Hannequin D, Véra P, Lacomblez L, Camuzat A, Didic M, Puel M, Lotterie JA, Golfier V, Bernard AM, Vercelletto M, Magne C, Sellal F, Namer I, Michel BF, Pasquier J, Salachas F, Bochet J; French research network on FTD/FTD-MND, Brice A, Habert MO, Dubois B (2006) Demographic, neurological and behavioural characteristics and brain perfusion SPECT in frontal variant of frontotemporal dementia. *Brain* **129**, 3051-3065.
- [53] Torralva T, Roca M, Gleichgerrcht E, Bekinschtein T, Manes F (2009) A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia. *Brain* **132**, 1299-1309.
- [54] Radakovic R, Harley C, Abrahams S, Starr JM (2015) A systematic review of the validity and reliability of apathy scales in neurodegenerative conditions. *Int Psychogeriatr* **27**, 903-923.

5.3. Estudo 2 (em preparação – manuscrito preliminar)

QUANTITY AND QUALITY MATTER: DIFFERENT PROFILES OF APATHY IN ALZHEIMER'S DISEASE AND BEHAVIOURAL VARIANT FRONTOTEMPORAL DEMENTIA

ABSTRACT

Apathy is almost ubiquitous across neurodegenerative diseases and can be a general model for understanding neuropsychiatric symptoms in dementia. We assessed apathy via the Starkstein's Apathy Scale – caregiver version (SAS-C) in patients with Alzheimer's disease (AD) and behavioural variant Frontotemporal Dementia (bvFTD). Neuropsychological and structural neuroimaging data were also collected. Images were processed using the FreeSurfer program, and cortical thickness data were acquired for 68 brain regions. Patients with bvFTD had statistically higher levels of apathy than those with AD. The multivariate linear regression model found that the left entorhinal cortex was the only region statistically associated with apathy in the AD group ($F(1,31) = 5.17$; $p = 0.030$; $R^2 = 0.527$), whereas, for bvFTD, several other regions complied with the apathy score: right lateral orbitofrontal cortex ($F(1.30) = 5.69$; $p=0.009$; $R^2=0.804$), right rostral anterior cingulate cortex ($F(1.29) = 4.96$; $p=0.003$; $R^2=0.856$); left lateral orbitofrontal cortex ($F(1.28) = 4.68$; $p=0.042$; $R^2=0.877$), left precentral gyrus cortex ($F(1.27) = 4.35$; $p=0.027$; $R^2= 0.897$), and the left post-central gyrus cortex ($F(1.26) = 3.99$; $p=0.019$; $R^2=0.917$). These results demonstrate that the same symptom is associated with multiple brain regions, reinforcing its multidimensionality and specific profiles.

BACKGROUND

Apathy is characterised by an impairment to implement goal-directed behaviours, which, in fact, accrues from disturbances in multiple systems, such as cognitive, emotional and motor processing (Le Heron et al. 2019). In light of this, updated criteria for apathy highlight its multidimensional spectrum (Robert et al. 2018; Miller et al. 2021), but the evidence to properly define which dimensions compose the construct is still open (Dickson and Husain 2022).

In the field of dementia, prevalence rates for apathy achieve, respectfully, 54% and 59% in mild and moderate stages of dementia (Leung et al. 2021) and apathy impacts on functionality, quality of life and prognosis (Cerejeira, Lagarto, and Mukaetova-Ladinska 2012).

Patients with Alzheimer's disease (AD) and with the behavioural variant Frontotemporal Dementia (bvFTD) are commonly classified as apathetic, but they might not share the same type of apathy (Teixeira et al. 2021). Wei and cols. (2020), for example, show evidence that apathy varies according to the disease course stage, with early bvFTD exhibiting a predominant emotional type of apathy than that seen in AD. In the late stages, dysexecutive/cognitive apathy predominates in AD compared to bvFTD.

In order to better understand the phenomenology of apathy, neuroimaging investigations have been importing relevant information about brain regions and hubs associated with apathy. Fernández-Matarrubia and cols. (2018) investigated apathy in AD and bvFTD using the Lille Apathy Rating Scale (LARS). They found that bvFTD had higher levels of "blunting of emotional responses" and "extinction of self-awareness" than AD. In bvFTD, the LARS score inversely correlated with the left insular and left middle frontal gyrus, while no correlation was found in the AD group. However, the authors checked for clinical apathy diagnosed according to available criteria at the time (Robert et al. 2009) and found an association between apathy

and the anterior cingulate. Authors controlled for age, sex and performance on the Addenbrooke Cognitive Examination (ACE).

In a more generic approach, Kumfor and cols. (2018) also investigated structural magnetic resonance imaging (MRI) and voxel-based morphometry (VBM) in AD and bvFTD. The “Apathy” section of the Neuropsychiatric Inventory (NPI-ap) assessed the symptom. Indirect complementary information from the Cambridge Behavioural Inventory - Revised (CBI-R) and the Disability Assessment for Dementia Scale (DAD) provided data on three putative apathetic dimensions: affective, behavioural, and cognitive, although precise psychometric information about the selected items is not clear. Affective apathy was associated with ventral prefrontal cortex (PFC) regions, including the frontal medial cortex, anterior cingulate and left frontal pole. Cognitive apathy was associated with more dorsal PFC regions, including the paracingulate gyrus, bilateral frontal operculum cortex and superior frontal gyrus. Unfortunately, the results are not group specific.

In a previous study, we used VBM to show that apathy measured with the caregiver version of the Starkstein’s Apathy Scale (SAS-C) correlates with the orbitofrontal cortex (OFC) and the anterior cingulate cortex (ACC) in patients with bvFTD (Gonçalves et al. 2020). Of note, we included executive dysfunction as a nuisance variable in neuroimaging analyses but had not enough data to contrast with AD in that study.

As SAS is one of the most common scales to assess apathy (Leung et al. 2021), our study aims to explore and shed light on potential networks and brain mechanisms associated with apathy for AD and bvFTD. We hypothesised that AD and bvFTD have different neuroimaging profiles, denoting that, from the neuroanatomical point of view, apathy is different across groups, and singularities can be detected via a routine questionnaire.

METHODS

The local ethics committee approved the study (project CAAE-17850513.2.0000.5149), and all participants gave written informed consent to participate.

Fifty-nine participants were recruited for this study: 20 patients with bvFTD, 19 patients with AD, and 20 community-dwelling elderly formed the control group. Groups were matched for the patients' age, educational level, and disease duration.

All the patients were recruited from the Cognitive and Behavioural Neurology centre at Belo Horizonte (University Hospital from the Federal University of Minas Gerais – State of Minas Gerais, Brazil). Patients fulfilled consensus diagnostic criteria for probable bvFTD (Rascovsky et al. 2011) and AD (McKhann et al. 2011), and all were examined at the mild to moderate stages of the disease. Patients were clinically followed for at least 12 months after the diagnostic definition to improve diagnostic accuracy. All of them showed clinical progression consistent with the diagnosis, according to the consensus formed by the health professionals at the unit.

Controls were included if their MMSE was compatible with the mean for their age according to the Brazilian norms (Carvalho and Caramelli 2007) and age higher than 55 years old. Controls were excluded in the presence of neurological history, such as brain injury, stroke, convulsion, etc., or any psychiatric diagnosis, such as depression, anxiety, or other condition. General health conditions that could preclude the study participation were also excluded, e.g. kidney failure or severe heart disease.

All the participants underwent a comprehensive neuropsychological evaluation and an MRI. Details are provided below.

Neuropsychological Evaluation:

All the participants underwent a standard neuropsychological protocol composed of the following tests: (i) Mini-Mental State Evaluation (MMSE) (Brucki et al. 2003) for global cognitive screening; (ii) The Frontal Assessment Battery (FAB) (Beato et al. 2012) for executive domains; (iii) Digit Span Test (forward and backwards) (Wechsler 1997), for verbal short term memory and verbal working memory; (iv) The Figure Memory Test (FMT) (Nitrini et al. 2007), to evaluate memory and its components: learning, storage, late recall, and recognition; (v) Verbal Fluency (FAS and Animals) (Machado et al. 2009; Brucki and Rocha 2004); (vi) The Hayling Test (Siqueira et al. 2010), for verbal inhibitory control; and, (vii) the short version of the Social Cognition & Emotional Assessment (Mini-SEA) (Mariano et al. 2020), composed of the Faux-Past Test (hereafter solely named Faux-Pas) to assess Theory of Mind (ToM); and the Facial Emotion Recognition Test (FERT) to assess emotion recognition. As aforementioned, apathy was assessed by the SAS-C (Guimarães et al. 2009). SAS-C comprises a 14 questions third-person questionnaire about daily activities, engagement, and interests, and a family member or the carer responded to it, avoiding any potential effects of anosognosia (Rosen 2011). Controls answered a self-report version (SAS-S) composed of 14 self-centred questions.

Neuroimaging:

Participants underwent whole-brain MRI on a 3T Philips scan. T1-weighted images were acquired: multishot 256 TFE factor (TR/TE 5.4/2.4 ms, 256×256 matrix, FOV $256 \times 256 \times 180$, flip angle 8°), slice thickness 1 mm, coronal orientation, voxel size $1 \times 1 \times 1 \text{mm}^3$. The MRI data were preprocessed following a standard protocol, as described elsewhere (Bueno et al. 2021).

Cortical thickness (CTh) and subcortical volumes estimations were obtained with Freesurfer v6 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). The preprocessing pipeline used the fully automated

“recon-all” command. It included: normalisation, removal of non-brain tissues, Talairach transforms, segmentation and tessellation of grey matter (GM) and white matter (WM) boundaries (Fischl 2004). The cortical surface of each hemisphere was parcellated according to the atlas proposed by Desikan and cols. (2006) with 34 cortical regions per hemisphere (“aparc” segmentation). Cortical thickness was estimated as described elsewhere (Han et al. 2006; Dale, Fischl, and Sereno 1999; Bruce Fischl, Sereno, and Dale 1999). Subcortical volumes were obtained via a whole-brain automatic “aseg” segmentation procedure (Fischl 2004).

Statistical analyses:

All statistical analyses were performed using the software SPSS 22 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Descriptive statistics were used to characterise groups. The Shapiro-Wilk test and visual inspection of histograms determined whether variables were under a normal distribution and the parametric or non-parametric test definition for further analysis. Non-parametric Kruskal-Wallis test was used to compare variables across the three groups of participants. Dunn’s post hoc test was employed when suitable to perform paired comparisons, applying Bonferroni correction and establishing p-value significance at .017.

Given the non-parametric distribution of data, the effect size was calculated by the eta squared. SAS-C accuracy to differentiate the clinical groups from each other was checked by the Receiver Operator Curve (ROC) analysis.

Correlation analyses (Spearman’s test) were conducted between apathy scores and CTh for each region. We explored correlations within two groups, composed of controls with each one of the clinical groups (bvFTD or AD); hence, correlations were investigated for AD+controls (n=39)

and bvFTD+controls (n=40). This approach has been previously adopted (Irish et al. 2014; Strikwerda-Brown et al. 2021).

After obtaining the significant correlations, a multiple logistic regression was performed using the collated groups, as described. Given that some cognitive tests were statistically different between groups, they were included in the model to avoid spurious associations. Namely, the following variables were controlled: MMSE total score, FAB total score, Phonemic Verbal Fluency, Faux-Pas total score, and FMT Immediate Recall and Late Recall. As this was an exploratory analysis, we used the stepwise model (Field 2013) and separated regions per hemisphere.

RESULTS

Sociodemographic and cognitive outcomes

Sociodemographic results and the cognitive data are described in Table 1. There were no differences regarding age or level of education among all groups, and the disease duration was similar between the clinical groups.

General cognition measurements were all similar between the clinical groups, with MMSE and FAB only separating controls from the others (AD = bvFTD < controls). Overall, the bvFTD group had a more dysexecutive profile than AD. The mnemonic performance was worse in AD. The Faux-Pas and the FERT had similar results for Social Cognition measures, with patients with bvFTD underperforming controls and AD.

Apathy was significantly higher within the clinical groups, but the highest levels were found in bvFTD (bvFTD > AD > controls). SAS-C score accuracy for the differential diagnosis between

AD and bvFTD was tested, and the ROC Curve analysis showed an area under the curve (AUC) of .805 ($p=.001$; Confidence Interval: .66 to .95) (Supplementary Material – Table 1).

Brain regions associated with apathy:

Correlations results for all the regions can be found in Supplementary Material (Tables S2-S6).

AD group

For AD, SAS correlated with 25 regions on the right and 29 on the left hemispheres. The significant *rho* coefficients varied from -.323 to -.619.

After the correlation, the multiple regression model found that only the MMSE score was statistically associated with SAS ($F(1,37) = 6.51$; $p<.001$; $R^2 = .432$). Among the brain regions, only one area was statistically associated with the SAS score: the Left Entorhinal cortex (IEC) ($F(1,31) = 5.17$; $p = 0.030$; $R^2 = 0.527$).

Outputs can be seen in Table 2.

bvFTD group

For bvFTD, SAS correlated with 25 regions in the right and 28 in the left hemispheres. The significant *rho* coefficients varied from -.317 to -.702. After the multiple regression model, the following cognitive functions were significantly associated with the SAS score: the MMSE ($F(1,36) = 8.31$; $p<.001$; $R^2 = .499$); the Phonemic Verbal Fluency test ($F(1,34) = 6.98$; $p<.001$; $R^2=.666$); and the Faux-Pas ($F(1,33) = 6.27$; $p=.005$; $R^2=.708$).

Regarding the brain regions, the model found statistical significance for the Right Lateral Orbitofrontal cortex ($F(1,30) = 5.69$; $p=.009$; $R^2=.804$); the Right Rostral Anterior Cingulate ($F(1,29) = 4.96$; $p=.003$; $R^2=.856$); the Left Lateral Orbitofrontal ($F(1,28) = 4.68$; $p=.042$; $R^2=.877$); the Left Precentral cortex (Primary Motor Cortex – PMC) ($F(1,27) = 4.35$; $p=.027$; $R^2=.897$); and the Left Postcentral cortex (Primary Somatosensory Cortex – PSC) ($F(1,26) = 3.98$; $p=.019$; $R^2=.917$).

Outputs can be found in Table 3.

DISCUSSION

In the present study, we found that apathy, as measured by the SAS-C, is statistically higher in bvFTD compared to AD. The neuroanatomical substrates, measured via CTh, are also different. While SAS-C correlated specifically with the IEC in AD, the bvFTD correlates were much broader, achieving several prefrontal cortex regions, such as the IOFC and the ACC, but also primary motor and sensory processing regions. Although the interest in subcomponents of SAS can be found elsewhere (Garofalo et al. 2021), as far as we understand, this is the first investigation to assess cortical thickness in patients with bvFTD and AD and to map brain differences using this instrument.

One must acknowledge that the variability of the areas involved in the apathetic phenomenon can also result from the instrument chosen to evaluate apathy, reflecting a plurality in the very conception of apathy. In the present study, we tested whether SAS-C, a “simple” questionnaire, could differentiate bvFTD from AD from a clinical point of view and neuroanatomically. The goal was to enhance available knowledge of apathy as measured by this classical tool, allowing a deeper understanding of the phenomenological difference between apathetic patients with AD and those with bvFTD.

At first, we confirmed evidence showing that the degree of apathy is much higher in bvFTD than in AD, as shown by Fernández-Matarrubia and cols. (2018) using a different instrument. The accuracy found in our study reinforces the quantitative approach for telling one condition from another and the relevance of apathy to better understanding the diseases. Nevertheless, we recognise that, from the clinical point of view, other factors must be integrated to conclude a differential diagnosis.

From the neuroimaging analysis, our model proved valid enough to discriminate particular brain cortical regions associated with the apathetic presentation for each condition.

The left EC (IEC) was statistically associated with apathy in AD. As part of the parahippocampal formation, the EC is involved in the complex process of memory consolidation. Evidence from studies working with major depression highlights the role of EC in regulating hippocampus neurogenesis (Kim and Park 2021). Although several brain regions are associated with memory consolidation, the particular interrelation between EC and the basolateral amygdala highlights the role of emotional processing in mnemonic formation (Roesler and McGaugh 2022). Remarkably, the left EC seems involved in experiencing connection, disconnection, or loneliness in older adults (Imai, Matsuoka, and Narumoto 2022). Hence, disturbances in the finetune of emotional processing and memory storage may be associated with difficulties in engagement and motivation towards different activities. We must admit here, though, that this study is limited for lacking proper data to balance depression symptoms in our sample. However, the typical signs of depressed mood (such as guilt, sadness, crying, and pessimism) were not part of the clinical presentation of the participants enrolled during the 12 months of follow-up after the diagnosis.

For bvFTD, apathy was associated with regions typically associated with the so-called “social brain”, such as the lateral orbitofrontal cortex (lOFC) and the Rostral Anterior Cingulate

(rACC). Regions associated with motor and sensorial processing were also statistically relevant for the SAS-C score.

The role of OFC in apathy and social restriction has been described over time in different clinical presentations, including patients with dementia (Peters et al. 2006; Ogai et al. 2005; Lanctôt et al. 2007).

The OFC values potential reinforcers to sustain or dismiss a goal-directed behaviour (Gourley et al. 2016). While the medial OFC (mOFC) is more associated with outcomes valuation, the IOFC is responsible for dynamically modifying associations between stimuli and their effects, if rewardful or not (Du et al. 2020). OFC hypoactivation can be implicated in more passive/non-reactive behaviour with the mediation of ACC (Beyer et al. 2015). The right ACC (rACC) also participates in risk calculation and avoidance (Wang et al. 2019). Hence, our results align with the present discussion of the involvement of a “salience network” and the apathetic phenomenon (Jenkins et al. 2022; Balthazar et al. 2014; Seeley et al. 2009).

Behavioural implementation is indeed a complex operator. Prefrontal regions, such as the IOFC and the vmPFC, are intertwined with basal ganglia and premotor cortical cortex (Du et al. 2020). Interestingly, we did find that the PMC and the PSC are both associated with apathy in patients with bvFTD. This evidence highlights potential disturbances in the behavioural activation system Bonnelle and cols. (2015) proposed. In this study, authors investigated which brain regions were associated with more or less active behaviour in healthy individuals in response to a behavioural task. They found that people with a higher level of basal apathy had greater recruitment of the supplementary motor area (SMA) and the cingulate motor zones, suggesting a higher effort sensitivity. In the other hand, higher levels of basal apathy were associated with decreased structural and functional connectivity between the ACC and the SMA.

Transporting such evidence to our data, it is reasonable to admit that a greater level of behavioural inactivation may be seen in patients due to impairments in the behavioural activation system, such as the ACC, OFC and motor regions. The rationale is that many “normal” situations may be inadvertently perceived as too risky or too effort-demanding (Bonnelle et al. 2015; Wang et al. 2019). This may be particularly true for the social dimension of apathy, a more recent category which still requires further investigation (Dickson and Husain 2022).

Kumfor and cols. (2018) studied apathy in patients with AD and bvFTD and found that affective apathy was more linked to vmPFC, behavioural apathy with basal ganglia and cognitive apathy with dmPFC. Their evidence shows that right OFC was more associated with affective apathy, while left OFC was related to behavioural apathy.

Some limitations must be acknowledged in this study. First, a small sample of patients precluded further analysis and exploration of our data. Although common in the literature, due to the difficulty of recruiting bvFTD patients, we understand that a small sample can limit the power of statistical analysis. Also, we do not have data on functional status, which prevent us from understanding potential impact of apathy on daily life.

Also, the choice of SAS-C is debatable. We chose such a scale for several reasons, such as its ease of answering and its use in different research settings in Brazil (Suemoto et al. 2014; Camargo et al. 2016; Balan et al. 2021). Even so, evidence about SAS-C dimensions is not available in our context, and there are questions about its psychometric properties (Radakovic et al. 2015).

Despite all the limitations, our results demonstrate that it is possible to assess apathy using a simple questionnaire, fulfilled by a third person, and yet achieve an accurate result for both the behaviour and neuroimaging substrates in AD and bvFTD. Our data enhances the understanding

of apathy with SAS-C in dementia diseases. Our future steps include subcortical investigations to design better the networks associated with apathy and a more extensive investigation of the apathetic profiles in the present and future cohorts.

Acknowledgements

We thank the patients and their families for their valuable contribution to this study.

We are grateful to Dr Walter Hugo Lopez Pinaya for his kind assistance in neuroimaging analyses.

We are grateful to Dr Fernanda Fiel Peres for her guidance in some statistical analyses.

Competing Interests

The authors declare no conflict of interest in the present paper.

Funding

This study was partially funded by Conselho Nacional de Pesquisa Científica (CNPq), Brazil: Grant 402853/2012. The Brazilian National Council supports ALT, LCS, and PC for Scientific and Technological Development (CNPq – *Bolsa de Produtividade em Pesquisa*).

REFERENCES

Andy Field. 2013. *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*. 4th edition. London: Sage Publications.

- Balan, Alexandre B., Roger Walz, Alexandre P. Diaz, and Marcelo L. Schwarzbold. 2021. 'Return to Work after Severe Traumatic Brain Injury: Further Investigation of the Role of Personality Changes'. *Brazilian Journal of Psychiatry* 43 (3): 340–41. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-1660>.
- Balthazar, Marcio L. F., Fabrício R. S. Pereira, Tátilla M. Lopes, Elvis L. da Silva, Ana Carolina Coan, Brunno M. Campos, Niall W. Duncan, et al. 2014. 'Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease Are Related to Functional Connectivity Alterations in the Salience Network: NPS in AD and Functional Connectivity Alterations of SN'. *Human Brain Mapping* 35 (4): 1237–46. <https://doi.org/10.1002/hbm.22248>.
- Beato, Rogério, Viviane Amaral-Carvalho, Henrique Cerqueira Guimarães, Vitor Tumas, Carolina Pinto Souza, Guiomar Nascimento de Oliveira, and Paulo Caramelli. 2012. 'Frontal Assessment Battery in a Brazilian Sample of Healthy Controls: Normative Data'. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 70 (4): 278–80. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2012005000009>.
- Beyer, Frederike, Thomas F. Münte, Martin Göttlich, and Ulrike M. Krämer. 2015. 'Orbitofrontal Cortex Reactivity to Angry Facial Expression in a Social Interaction Correlates with Aggressive Behavior'. *Cerebral Cortex* 25 (9): 3057–63. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu101>.
- Bonnelle, Valerie, Sanjay Manohar, Tim Behrens, and Masud Husain. 2015. 'Individual Differences in Premotor Brain Systems Underlie Behavioral Apathy'. *Cerebral Cortex*, November, bhv247. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv247>.
- Brucki, S.M.D., and M.S.G. Rocha. 2004. 'Category Fluency Test: Effects of Age, Gender and Education on Total Scores, Clustering and Switching in Brazilian Portuguese-Speaking Subjects'. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 37 (12): 1771–77. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2004001200002>.
- Brucki, Sonia, Ricardo Nitrini, Paulo Caramelli, Paulo H.F. Bertolucci, and Ivan H. Okamoto. 2003. 'Sugestões Para o Uso Do Mini-Exame Do Estado Mental No Brasil'. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 61 (3B): 777–81. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2003000500014>.
- Bueno, Ana Paula Arantes, Leonardo Cruz de Souza, Walter Hugo Lopez Pinaya, Antônio Lúcio Teixeira, Laura Godoy Rouseff de Prado, Paulo Caramelli, Michael Hornberger, and João Ricardo Sato. 2021. 'Papez Circuit Gray Matter and Episodic Memory in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Behavioural Variant Frontotemporal Dementia'. *Brain Imaging and Behavior* 15 (2): 996–1006. <https://doi.org/10.1007/s11682-020-00307-5>.
- Camargo, Carlos Henrique Ferreira, Rafael Arthur Serpa, Thiago Matnei, Jivago Szpoganicz Sabatini, and Hélio Afonso Ghizoni Teive. 2016. 'The Perception of Apathy by Caregivers of Patients with Dementia in Parkinson's Disease'. *Dementia & Neuropsychologia* 10 (4): 339–43. <https://doi.org/10.1590/s1980-5764-2016dn1004014>.
- Carvalho, Viviane Amaral, and Paulo Caramelli. 2007. 'Brazilian Adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R)'. *Dementia & Neuropsychologia* 1 (2): 212–16. <https://doi.org/10.1590/s1980-57642008dn10200015>.
- Cerejeira, J., L. Lagarto, and E. B. Mukaetova-Ladinska. 2012. 'Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia'. *Frontiers in Neurology* 3. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00073>.

- Dale, Anders M., Bruce Fischl, and Martin I. Sereno. 1999. 'Cortical Surface-Based Analysis'. *NeuroImage* 9 (2): 179–94. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0395>.
- Desikan, Rahul S., Florent Ségonne, Bruce Fischl, Brian T. Quinn, Bradford C. Dickerson, Deborah Blacker, Randy L. Buckner, et al. 2006. 'An Automated Labeling System for Subdividing the Human Cerebral Cortex on MRI Scans into Gyral Based Regions of Interest'. *NeuroImage* 31 (3): 968–80. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>.
- Dickson, Shannon S., and Masud Husain. 2022. 'Are There Distinct Dimensions of Apathy? The Argument for Reappraisal'. *Cortex* 149 (April): 246–56. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2022.01.001>.
- Du, Jingnan, Edmund T. Rolls, Wei Cheng, Yu Li, Weikang Gong, Jiang Qiu, and Jianfeng Feng. 2020. 'Functional Connectivity of the Orbitofrontal Cortex, Anterior Cingulate Cortex, and Inferior Frontal Gyrus in Humans'. *Cortex* 123 (February): 185–99. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.10.012>.
- Fernández-Matarrubia, Marta, Jordi A. Matías-Guiu, María Nieves Cabrera-Martín, Teresa Moreno-Ramos, María Valles-Salgado, José Luis Carreras, and Jorge Matías-Guiu. 2018. 'Different Apathy Clinical Profile and Neural Correlates in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease: Apathy Profile and Neural Correlates in BvFTD and AD'. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 33 (1): 141–50. <https://doi.org/10.1002/gps.4695>.
- Fischl, B. 2004. 'Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex'. *Cerebral Cortex* 14 (1): 11–22. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhg087>.
- Fischl, Bruce, Martin I. Sereno, and Anders M. Dale. 1999. 'Cortical Surface-Based Analysis'. *NeuroImage* 9 (2): 195–207. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0396>.
- Garofalo, Elisabetta, Alessandro Iavarone, Sergio Chieffi, Michele Carpinelli Mazzi, Nadia Gamboz, Ferdinando Ivano Ambra, Maria Sannino, et al. 2021. 'Italian Version of the Starkstein Apathy Scale (SAS-I) and a Shortened Version (SAS-6) to Assess "Pure Apathy" Symptoms: Normative Study on 392 Individuals'. *Neurological Sciences* 42 (3): 1065–72. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04631-y>.
- Gonçalves, Simone de Andrade Baião, Paulo Caramelli, Luciano Inácio Mariano, Henrique Cerqueira Guimarães, Leandro Boson Gambogi, Elisa de Paula França Resende, Antônio Lúcio Teixeira, and Leonardo Cruz de Souza. 2020. 'Apathy in Frontotemporal Dementia Is Related to Medial Prefrontal Atrophy and Is Independent of Executive Dysfunction'. *Brain Research* 1737 (June): 146799. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.146799>.
- Gourley, S. L., K. S. Zimmermann, A. G. Allen, and J. R. Taylor. 2016. 'The Medial Orbitofrontal Cortex Regulates Sensitivity to Outcome Value'. *Journal of Neuroscience* 36 (16): 4600–4613. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4253-15.2016>.
- Guimarães, Henrique Cerqueira, Patricia Paes Araujo Fialho, Viviane Amaral Carvalho, Etelvina Lucas dos Santos, and Paulo Caramelli. 2009. 'Brazilian Caregiver Version of the Apathy Scale'. *Dementia & Neuropsychologia* 3 (4): 321–26. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642009DN30400010>.

Han, Xiao, Jorge Jovicich, David Salat, Andre van der Kouwe, Brian Quinn, Silvester Czanner, Evelina Busa, et al. 2006. 'Reliability of MRI-Derived Measurements of Human Cerebral Cortical Thickness: The Effects of Field Strength, Scanner Upgrade and Manufacturer'. *NeuroImage* 32 (1): 180–94. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.051>.

Imai, Ayu, Teruyuki Matsuoka, and Jin Narumoto. 2022. 'Older People with Severe Loneliness Have an Atrophied Thalamus, Hippocampus, and Entorhinal Cortex'. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 37 (12): gps.5845. <https://doi.org/10.1002/gps.5845>.

Irish, Muireann, Olivier Piguet, John R. Hodges, and Michael Hornberger. 2014. 'Common and Unique Gray Matter Correlates of Episodic Memory Dysfunction in Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease: Neural Correlates of Episodic Memory'. *Human Brain Mapping* 35 (4): 1422–35. <https://doi.org/10.1002/hbm.22263>.

Jenkins, Lisanne M, Lei Wang, Howie Rosen, and Sandra Weintraub. 2022. 'A Transdiagnostic Review of Neuroimaging Studies of Apathy and Disinhibition in Dementia'. *Brain* 145 (6): 1886–1905. <https://doi.org/10.1093/brain/awac133>.

Kim, Il Bin, and Seon-Cheol Park. 2021. 'The Entorhinal Cortex and Adult Neurogenesis in Major Depression'. *International Journal of Molecular Sciences* 22 (21): 11725. <https://doi.org/10.3390/ijms222111725>.

Kumfor, Fiona, Alice Zhen, John R. Hodges, Olivier Piguet, and Muireann Irish. 2018. 'Apathy in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia: Distinct Clinical Profiles and Neural Correlates'. *Cortex* 103 (June): 350–59. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.03.019>.

Lancôt, Krista L., Shehnaz Moosa, Nathan Herrmann, Farrell S. Leibovitch, Lana Rothenburg, Adolfo Cotter, and Sandra E. Black. 2007. 'A SPECT Study of Apathy in Alzheimer's Disease'. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 24 (1): 65–72. <https://doi.org/10.1159/000103633>.

Le Heron, Campbell, Clay B Holroyd, John Salamone, and Masud Husain. 2019. 'Brain Mechanisms Underlying Apathy'. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 90 (3): 302–12. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318265>.

Leung, Dara K.Y., Wai Chi Chan, Aimee Spector, and Gloria H.Y. Wong. 2021. 'Prevalence of Depression, Anxiety, and Apathy Symptoms across Dementia Stages: A Systematic Review and Meta-analysis'. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 36 (9): 1330–44. <https://doi.org/10.1002/gps.5556>.

Machado, Thais Helena, Helenice Charchat Fichman, Etelvina Lucas Santos, Viviane Amaral Carvalho, Patrícia Paes Fialho, Anne Marise Koenig, Conceição Santos Fernandes, Roberto Alves Lourenço, Emylucy Martins de Paiva Paradela, and Paulo Caramelli. 2009. 'Normative Data for Healthy Elderly on the Phonemic Verbal Fluency Task - FAS'. *Dementia & Neuropsychologia* 3 (1): 55–60. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642009DN30100011>.

Mariano, Luciano Inácio, Paulo Caramelli, Henrique Cerqueira Guimarães, Leandro Boson Gambogi, Millena Vieira Brandão Moura, Mônica Sanches Yassuda, Antônio Lúcio Teixeira, and Leonardo Cruz de Souza. 2020. 'Can Social Cognition Measurements Differentiate Behavioral Variant Frontotemporal Dementia from Alzheimer's Disease Regardless of

Apathy?’ Edited by Michael Hornberger. *Journal of Alzheimer’s Disease* 74 (3): 817–27. <https://doi.org/10.3233/JAD-190861>.

McKhann, Guy M., David S. Knopman, Howard Chertkow, Bradley T. Hyman, Clifford R. Jack, Claudia H. Kawas, William E. Klunk, et al. 2011. ‘The Diagnosis of Dementia Due to Alzheimer’s Disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association Workgroups on Diagnostic Guidelines for Alzheimer’s Disease’. *Alzheimer’s & Dementia* 7 (3): 263–69. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>.

Miller, David S., Philippe Robert, Larry Ereshefsky, Lawrence Adler, Daniel Bateman, Jeff Cummings, Steven T. DeKosky, et al. 2021. ‘Diagnostic Criteria for Apathy in Neurocognitive Disorders’. *Alzheimer’s & Dementia* 17 (12): 1892–1904. <https://doi.org/10.1002/alz.12358>.

Nitrini, Ricardo, Paulo Caramelli, Claudia Sellitto Porto, Helenice Charchat-Fichman, Ana Paula Formigoni, Maria Teresa Carthery-Goulart, Carla Otero, and João Carlos Prandini. 2007. ‘Brief Cognitive Battery in the Diagnosis of Mild Alzheimer’s Disease in Subjects with Medium and High Levels of Education’. *Dementia & Neuropsychologia* 1 (1): 32–36. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642008DN10100006>.

Ogai, M., M. Iyo, N. Mori, and N. Takei. 2005. ‘A Right Orbitofrontal Region and OCD Symptoms: A Case Report’. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 111 (1): 74–76. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2004.00395.x>.

Peters, Frédéric, Daniela Perani, Karl Herholz, Vjera Holthoff, Bettina Beuthien-Baumann, Sandro Sorbi, Alberto Pupi, et al. 2006. ‘Orbitofrontal Dysfunction Related to Both Apathy and Disinhibition in Frontotemporal Dementia’. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 21 (5–6): 373–79. <https://doi.org/10.1159/000091898>.

Radakovic, Ratko, Catherine Harley, Sharon Abrahams, and John M. Starr. 2015. ‘A Systematic Review of the Validity and Reliability of Apathy Scales in Neurodegenerative Conditions’. *International Psychogeriatrics* 27 (6): 903–23. <https://doi.org/10.1017/S1041610214002221>.

Rascovsky, Katya, John R. Hodges, David Knopman, Mario F. Mendez, Joel H. Kramer, John Neuhaus, John C. van Swieten, et al. 2011. ‘Sensitivity of Revised Diagnostic Criteria for the Behavioural Variant of Frontotemporal Dementia’. *Brain* 134 (9): 2456–77. <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>.

Robert, P., K.L. Lanctôt, L. Agüera-Ortiz, P. Aalten, F. Bremond, M. Defrancesco, C. Hanon, et al. 2018. ‘Is It Time to Revise the Diagnostic Criteria for Apathy in Brain Disorders? The 2018 International Consensus Group’. *European Psychiatry* 54 (October): 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.07.008>.

Robert, P., C.U. Onyike, A.F.G. Leentjens, K. Dujardin, P. Aalten, S. Starkstein, F.R.J. Verhey, et al. 2009. ‘Proposed Diagnostic Criteria for Apathy in Alzheimer’s Disease and Other Neuropsychiatric Disorders’. *European Psychiatry* 24 (2): 98–104. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.09.001>.

Roesler, Rafael, and James L. McGaugh. 2022. ‘The Entorhinal Cortex as a Gateway for Amygdala Influences on Memory Consolidation’. *Neuroscience* 497 (August): 86–96. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.01.023>.

Rosen, Howard J. 2011. 'Anosognosia in Neurodegenerative Disease'. *Neurocase* 17 (3): 231–41. <https://doi.org/10.1080/13554794.2010.522588>.

Seeley, William W., Richard K. Crawford, Juan Zhou, Bruce L. Miller, and Michael D. Greicius. 2009. 'Neurodegenerative Diseases Target Large-Scale Human Brain Networks'. *Neuron* 62 (1): 42–52. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.03.024>.

Sousa Siqueira, Larissa de, Lilian Cristine Scherer, Caroline Tozzi Reppold, and Rochele Paz Fonseca. 2010. 'Hayling Test - Adult Version: Applicability in the Assessment of Executive Functions in Children.' *Psychology & Neuroscience* 3 (2): 189–94. <https://doi.org/10.3922/j.psns.2010.2.008>.

Strikwerda-Brown, Cherie, Siddharth Ramanan, Zoë-Lee Goldberg, Annu Mothakunnel, John R Hodges, Rebekah M Ahmed, Olivier Piguet, and Muireann Irish. 2021. 'The Interplay of Emotional and Social Conceptual Processes during Moral Reasoning in Frontotemporal Dementia'. *Brain* 144 (3): 938–52. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa435>.

Suemoto, Claudia Kimie, Daniel Apolinario, Ester Miyuki Nakamura-Palacios, Leonardo Lopes, Renata Elaine Paraizo Leite, Manuela Castro Sales, Ricardo Nitrini, et al. 2014. 'Effects of a Non-Focal Plasticity Protocol on Apathy in Moderate Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Trial'. *Brain Stimulation* 7 (2): 308–13. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.10.003>.

Teixeira, Antonio L., Mitzi M. Gonzales, Leonardo Cruz de Souza, and Sara L. Weisenbach. 2021. 'Revisiting Apathy in Alzheimer's Disease: From Conceptualization to Therapeutic Approaches'. Edited by Giuseppe Biagini. *Behavioural Neurology* 2021 (August): 1–8. <https://doi.org/10.1155/2021/6319826>.

Wang, Mengmeng, Zhiyi Chen, Shunmin Zhang, Ting Xu, Rong Zhang, Tao Suo, and Tingyong Feng. 2019. 'High Self-Control Reduces Risk Preference: The Role of Connectivity Between Right Orbitofrontal Cortex and Right Anterior Cingulate Cortex'. *Frontiers in Neuroscience* 13 (March): 194. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00194>.

Wechsler, David. 1997. *WAIS-III Administration and Scoring Manual*. 3rd edition. San Antonio, TX, USA: The Psychological Corporation.

Wei, Grace, Muireann Irish, John R. Hodges, Olivier Piguet, and Fiona Kumfor. 2020. 'Disease-Specific Profiles of Apathy in Alzheimer's Disease and Behavioural-Variant Frontotemporal Dementia Differ across the Disease Course'. *Journal of Neurology* 267 (4): 1086–96. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09679-1>.

STUDY 2 Table 1: Demographical, clinical, neuropsychological, and behavioural results

	Controls [n=20]	AD [n=19]	bvFTD [n=20]	Statistical group comparison (η^2 effect size)
Male: Female	7:13	9:10	11:9	Not significant
Age (years), mean (SD)	63.9 (10.3)	70.4 (9.4)	64 (9.1)	Not significant
Education (years), median (IQR)	12.0 (4.0)	15.0 (5.0)	11.0 (4.0)	Not significant
Disease duration (years), median (IQR)	<i>Not applicable</i>	3.0 (1.0)	3.0 (2.0)	Not significant
MMSE, median (IQR)	29.0 (2.0)	24.0 (2.0)	26.0 (4.0)	Controls > all* ($\eta^2 = .58$)
FAB, median (IQR)	16.0 (2.0)	14.0 (4.0)	12.6 (3.2)	Controls > all* ($\eta^2 = .27$)
Fluency (FAS), median (IQR)	33.0 (10.0)	27.0 (19.0)	13.0 (6.0)	Controls = AD > bvFTD* ($\eta^2 = .30$)
Fluency (Animals), median (IQR)	18.0 (4.1)	12.0 (8.0)	10.0 (6.0)	Controls > all* ($\eta^2 = .46$)
FMT, Late recall, median (IQR)	9.0 (1.0)	4.0 (2.0)	7.0 (4.0)	Controls > all* ($\eta^2 = .52$)
FMT, Recognition, median (IQR)	10.0 (0)	10.0 (1.0)	10.0 (0)	Not significant
Hayling Test				
- part A—time (sec.), median (IQR)	16.93 (7.79)	20.53 (8.42)	26.67 (20.45)	Controls < bvFTD* ($\eta^2 = .13$)
- part B—time (sec.), median (IQR)	53.24 (51.78)	70.02 (32.71)	75.96 (83.94)	Not significant
- part B—score (PQt), median (IQR)	6.5 (5.0)	9.0 (3.0)	13.5 (5.0)	Controls < bvFTD* ($\eta^2 = .27$)
- part B—scaled error (PQI), median (IQR)	9.0 (8.5)	15.0 (11.0)	33.5 (26.0)	Controls < bvFTD* ($\eta^2 = .26$)
Faux-Pas Test (Total Score), median (IQR)	36.5 (5.0)	32.0 (5.0)	21.0 (13.0)	Controls = AD > bvFTD* ($\eta^2 = .63$)
Ekman Total Score median (IQR)	28.0 (3.5)	26.0 (3.0)	21.5 (10.0)	Controls = AD > bvFTD* ($\eta^2 = .38$)
Apathy score (SAS), median (IQR)	7.0 (5.50)	16.0 (10.0)	27.5 (12.0)	Controls > AD > bvFTD* ($\eta^2 = .64$)

* Significant at $p < .017$

AD: Alzheimer's disease; **FAB:** Frontal Assessment Battery; **bvFTD:** behavioural variant Frontotemporal Dementia; **FMT:** Figure Memory Test; **MMSE:** Mini-Mental State Examination; **SAS:** Starkstein's Apathy Scale.

Data Source: own data

STUDY 2 Table 2: Multiple regression outcomes for apathy and brain regions - AD+Controls

	Model	B	Standard Error	Beta	Sig.
1	(Constant)	64.464	9.911		.000
	MMSE Total	-1.950	.367	-.657**	.000
2	(Constant)	64.398	10.107		.000
	MMSE Total	-1.964	.434	-.662**	.000
	FAB Total	.029	.487	.009	.952
3	(Constant)	62.807	10.254		.000
	MMSE Total	-1.947	.435	-.656**	.000
	FAB Total	.367	.602	.110	.546
	Verbal Fluency (FAS)	-.126	.131	-.160	.344
4	(Constant)	62.968	10.448		.000
	MMSE Total	-1.920	.473	-.647**	.000
	FAB Total	.415	.679	.125	.546
	Verbal Fluency (FAS)	-.121	.136	-.154	.379
	Faux-Pas Total Score	-.051	.320	-.032	.874
5	(Constant)	60.233	14.468		.000
	MMSE Total	-1.791	.714	-.604*	.017
	FAB Total	.422	.703	.127	.552
	Verbal Fluency (FAS)	-.122	.145	-.155	.409
	Faux-Pas Total Score	-.047	.333	-.029	.889
	TMF Late Recovery	-.194	.697	-.067	.782
	TMF Immediate Memory	.046	1.110	.010	.967
6	(Constant)	59.052	13.619		.000
	MMSE Total	-1.446	.689	-.488*	.044
	FAB Total	.268	.665	.081	.690
	Verbal Fluency (FAS)	-.137	.137	-.174	.324
	Faux-Pas Total Score	.114	.321	.071	.725
	TMF Late Recovery	.052	.664	.018	.938
	TMF Immediate Memory	-.203	1.050	-.045	.848
	Entorhinal (Left)	-9.876	4.346	-.337*	.030

Dependent variable: Starkstein Apathy Scale (SAS)

* $p < .05$ | ** $p < .001$

$R^2 = .432$ for model 1 (significant at $p < .001$)

$\Delta R^2 = .000$ for model 2 (not significant)

$\Delta R^2 = .015$ for model 3 (not significant)

$\Delta R^2 = .000$ for model 4 (not significant)

$\Delta R^2 = .001$ for model 5 (not significant)

$\Delta R^2 = .079$ for model 6 (significant at $p < .05$)

AD: Alzheimer's disease

FAB: Frontal Assessment Battery

FMT: Figure Memory Test

MMSE: Mini Mental State Examination

Data source: research dataset

STUDY 2 Table 3: Multiple regression outcomes for apathy and brain regions - bvFTD+Controls

	Model	B	Standard Error	Beta	Sig.
1	(Constant)	92.577	12.789		.000
	MMSE Total	-2.802	.468	-.707	.000
2	(Constant)	89.076	14.007		.000
	MMSE Total	-2.483	.686	-.626*	.001
	FAB Total	-.370	.578	-.111	.526
3	(Constant)	78.507	11.961		.000
	MMSE Total	-2.432	.572	-.613**	.000
	FAB Total	1.317	.637	.394*	.046
	Verbal Fluency FAS	-.569	.140	-.652**	.000
4	(Constant)	68.436	11.229		.000
	MMSE Total	-1.788	.555	-.451**	.003
	FAB Total	1.772	.591	.530*	.005
	Verbal Fluency FAS	-.400	.138	-.459*	.006
	Faux-Pas Total Score	-.625	.206	-.516*	.005
5	(Constant)	76.072	13.154		.000
	MMSE Total	-2.134	.748	-.538*	.008
	FAB Total	1.727	.597	.517*	.007
	Verbal Fluency FAS	-.365	.147	-.419*	.018
	Faux-Pas Total Score	-.670	.211	-.553*	.003
	TMF Late Recovery	1.122	.849	.238	.196
	TMF Immediate Memory	-.760	1.161	-.116	.518
6	(Constant)	89.139	12.792		.000
	MMSE Total	-2.094	.677	-.528*	.004
	FAB Total	1.243	.568	.372*	.037
	Verbal Fluency FAS	-.346	.133	-.397*	.014
	Faux-Pas Total Score	-.393	.215	-.324	.078
	TMF Late Recovery	.585	.792	.124	.466
	TMF Immediate Memory	-.050	1.081	-.008	.963
	Lateral Orbitofrontal (Right)	-3.904	1.396	-.281*	.009
	(Constant)	73.321	12.160		.000
7	MMSE Total	-1.391	.628	-.351*	.035
	FAB Total	1.526	.502	.457*	.005
	Verbal Fluency FAS	-.391	.117	-.449*	.002
	Faux-Pas Total Score	-.551	.194	-.454*	.008
	TMF Late Recovery	.312	.695	.066	.657
	TMF Immediate Memory	-.742	.966	-.113	.449
	Lateral Orbitofrontal (Right)	-5.805	1.349	-.418**	.000
	Rostral Anterior Cingulate (Right)	11.865	3.653	.323*	.003
	(Constant)	70.463	11.554		.000
	8	MMSE Total	-1.202	.599	-.303
FAB Total		1.420	.477	.425*	.006
Verbal Fluency FAS		-.422	.111	-.484*	.001
Faux-Pas Total Score		-.488	.185	-.402*	.013
TMF Late Recovery		-.545	.769	-.116	.485
TMF Immediate Memory		-.212	.944	-.032	.824

	Lateral Orbitofrontal (Right)	-10.494	2.539	-.755**	.000
	Rostral Anterior Cingulate (Right)	11.380	3.455	.310*	.003
	Lateral Orbitofrontal (Left)	4.907	2.298	.378*	.042
	(Constant)	75.920	10.988		.000
	MMSE Total	-1.044	.561	-.263	.074
	FAB Total	1.223	.451	.366*	.011
	Verbal Fluency FAS	-.387	.104	-.444*	.001
	Faux-Pas Total Score	-.510	.172	-.420*	.006
	TMF Late Recovery	-.847	.726	-.180	.253
	TMF Immediate Memory	-.055	.880	-.008	.951
9	Lateral Orbitofrontal (Right)	-11.541	2.401	-.830**	.000
	Rostral Anterior Cingulate (Right)	11.009	3.215	.300*	.002
	Lateral Orbitofrontal (Left)	8.466	2.625	.652*	.003
	Pre central (Left)	-2.112	.906	-.244*	.027
	(Constant)	77.579	10.083		.000
	MMSE Total	-1.465	.541	-.369*	.012
	FAB Total	1.419	.420	.425*	.002
	Verbal Fluency FAS	-.419	.096	-.480**	.000
	Faux-Pas Total Score	-.455	.159	-.375*	.008
	TMF Late Recovery	-.667	.669	-.141	.328
	TMF Immediate Memory	.102	.808	.015	.901
10	Lateral Orbitofrontal (Right)	-11.365	2.200	-.817**	.000
	Rostral Anterior Cingulate (Right)	10.895	2.944	.297*	.001
	Lateral Orbitofrontal (Left)	8.468	2.404	.652*	.002
	Pre central (Left)	-3.885	1.093	-.450*	.001
	Post central (Left)	2.851	1.145	.249*	.019

a. Dependent variable: Apathy Total Score (SAS)

* $p < .05$ | ** $p < .001$

$R^2 = .499$ for model 1 (significant at $p < .001$)

$\Delta R^2 = .006$ for model 2 (not significant)

$\Delta R^2 = .0161$ for model 3 (significant at $p < .001$)

$\Delta R^2 = .073$ for model 4 (significant at $p < .05$)

$\Delta R^2 = .014$ for model 5 (not significant)

$\Delta R^2 = .051$ for model 6 (significant at $p < .05$)

$\Delta R^2 = .052$ for model 7 (significant at $p < .05$)

$\Delta R^2 = .020$ for model 8 (significant at $p < .05$)

$\Delta R^2 = .021$ for model 9 (significant at $p < .05$)

$\Delta R^2 = .020$ for model 10 (significant at $p < .05$)

AD: Alzheimer's disease

FAB: Frontal Assessment Battery

FMT: Figure Memory Test

MMSE: Mini Mental State Examination

Data source: research dataset

STUDY 2 - Supplementary table 1: Results for receiver operator characteristics curve analysis for apathy in the clinical groups (AD vs bvFTD)

Area under the curve (AUC)	Standard Error^A	Confidence Interval (95%)	p-value
.805	.074	.661 - .950	.001

A: under the non-parametric assumption.

Data source: research dataset

STUDY 2 - Supplementary table 2: Spearman Correlation between Apathy score and brain regions in the Control group

Cortical Region/Hemisphere	Left	Right
Superior temporal sulcus	-0,321	-0,166
Caudal Anterior Cingulate	-0,36	0,182
Caudal Middle Frontal	-0,141	-0,151
Cuneus	-0,052	0,061
Entorhinal	-0,194	-0,161
Fusiform	-0,188	-0,169
Inferior Parietal	-0,081	-0,134
Inferior Temporal	-0,203	-0,1
Isthmus of cingulate gyrus	-0,292	-0,353
Lateral Occipital	-0,141	0,032
Lateral Orbitofrontal	-0,076	0,017
Lingual	-0,222	-0,273
Medial Orbitofrontal	-0,071	-0,007
Middle Temporal	-0,033	-0,146
Parahippocampal	0,085	-0,022
Paracentral	-0,169	-0,086
Pars opercularis	-0,023	-0,008
Pars orbitalis	-0,049	0,075
Pars triangularis	-0,066	-0,062
Pericalcarine	-0,102	0,134
Post central	-0,241	0,121
Posterior Cingulate	-0,193	-0,021
Pre central	-0,202	-0,208
Precuneus	-0,021	-0,02
Rostral Anterior Cingulate	-0,168	0,135
Rostral Middle Frontal	-0,092	-0,125
Superior Frontal	0,186	-0,002
Superior Parietal	0,111	-0,131
Superior Temporal	-0,176	-0,277
Supramarginal	0,133	-0,017
Frontal Pole	0,027	0,159
Temporal Pole	0,095	0,1
Transverse Temporal	-0,162	-0,213
Insula	-0,065	-0,253

* *Significant at 0.05*

Data source: research dataset

STUDY 2 - Supplementary table 3: Spearman Correlation between Apathy score and brain regions in the bvFTD group

Cortical Region/Hemisphere	Left	Right
Superior temporal sulcus	0,061	-0,14
Caudal Anterior Cingulate	-0,237	-0,149
Caudal Middle Frontal	-0,283	-0,248
Cuneus	0,025	-0,056
Entorhinal	0,064	0,002
Fusiform	-0,064	-0,219
Inferior Parietal	0,146	-0,01
Inferior Temporal	-0,067	-0,01
Isthmus of cingulate gyrus	-0,174	0,214
Lateral Occipital	-0,014	0,288
Lateral Orbitofrontal	-0,317	-0,391
Lingual	-0,053	-0,017
Medial Orbitofrontal	-0,202	-,454*
Middle Temporal	0,089	-0,097
Parahippocampal	0,29	0,061
Paracentral	-0,088	-0,113
Pars opercularis	-0,414	-0,362
Pars orbitalis	-0,125	-0,215
Pars triangularis	-0,077	-0,037
Pericalcarine	0,146	0,08
Post central	-0,032	-0,15
Posterior Cingulate	0,076	0,095
Pre central	-0,235	-0,07
Precuneus	-0,22	-0,019
Rostral Anterior Cingulate	-0,353	-0,02
Rostral Middle Frontal	-0,159	-0,396
Superior Frontal	-0,2	-0,091
Superior Parietal	-0,342	-0,283
Superior Temporal	0,156	-0,2
Supramarginal	-0,181	-0,33
Frontal Pole	-0,042	-0,109
Temporal Pole	-0,03	0,038
Transverse Temporal	-0,442	-0,395
Insula	-0,149	-0,247

* *Significant at 0.05*

Data source: research dataset

STUDY 2 - Supplementary table 4: Spearman Correlation between Apathy score and brain regions in the AD group

Cortical Region/Hemisphere	Left	Right
Superior temporal sulcus	-0,09	0,1
Caudal Anterior Cingulate	0,055	-0,112
Caudal Middle Frontal	0,079	0,013
Cuneus	-0,224	-0,31
Entorhinal	-0,435	-0,387
Fusiform	-0,139	-0,18
Inferior Parietal	-0,343	0,099
Inferior Temporal	-0,151	-0,182
Isthmus of cingulate gyrus	-0,223	-0,302
Lateral Occipital	-0,326	-0,227
Lateral Orbitofrontal	0,078	-0,007
Lingual	0,114	0,238
Medial Orbitofrontal	-0,245	-0,37
Middle Temporal	0,03	0,121
Parahippocampal	-,474*	-0,144
Paracentral	-0,189	-0,059
Pars opercularis	-0,319	0,008
Pars orbitalis	-0,029	0,052
Pars triangularis	-0,214	-0,1
Pericalcarine	-0,326	-0,168
Post central	-0,247	0,021
Posterior Cingulate	-0,097	-0,443
Pre central	-0,086	-0,005
Precuneus	-0,325	-0,191
Rostral Anterior Cingulate	-0,059	0,106
Rostral Middle Frontal	-0,311	-0,34
Superior Frontal	-0,376	-0,406
Superior Parietal	-0,26	0,128
Superior Temporal	-,529*	-0,246
Supramarginal	-0,252	-0,001
Frontal Pole	-0,286	-0,178
Temporal Pole	-,473*	-0,374
Transverse Temporal	-0,346	-0,075
Insula	-0,114	-,539*

* *Significant at 0.05*

Data source: research dataset

STUDY 2 - Supplementary table 5: Spearman Correlation between Apathy score and brain regions in the AD+Control group

Cortical Region/Hemisphere	Left	Right
Superior temporal sulcus	-,513**	-,466**
Caudal Anterior Cingulate	-0,246	-0,183
Caudal Middle Frontal	-0,24	-,426**
Cuneus	-0,255	-0,307
Entorhinal	-,602**	-,615**
Fusiform	-,524**	-,621**
Inferior Parietal	-,559**	-,453**
Inferior Temporal	-,489**	-,468**
Isthmus of cingulate gyrus	-,557**	-,567**
Lateral Occipital	-,458**	-,454**
Lateral Orbitofrontal	-,449**	-,448**
Lingual	-0,284	-0,276
Medial Orbitofrontal	-,457**	-,487**
Middle Temporal	-,549**	-,483**
Parahippocampal	-,547**	-,408**
Paracentral	-,351*	-0,281
Pars opercularis	-,518**	-,323*
Pars orbitalis	-,401*	-0,204
Pars triangularis	-,403*	-,394*
Pericalcarine	-0,266	-0,261
Post central	-,522**	-,341*
Posterior Cingulate	-,593**	-,574**
Pre central	-,443**	-,376*
Precuneus	-,524**	-,512**
Rostral Anterior Cingulate	-,338*	-0,179
Rostral Middle Frontal	-,436**	-,509**
Superior Frontal	-,391*	-,457**
Superior Parietal	-,433**	-,392*
Superior Temporal	-,619**	-,527**
Supramarginal	-,435**	-,469**
Frontal Pole	-,415**	-0,245
Temporal Pole	-,565**	-,489**
Transverse Temporal	-,380*	-0,277
Insula	-,563**	-,631**

* *Significant at 0.05*

** *Significant at 0.01*

Data source: research dataset

STUDY 2 - Supplementary table 6: Spearman Correlation between Apathy score and brain regions in the bvFTD+Control group

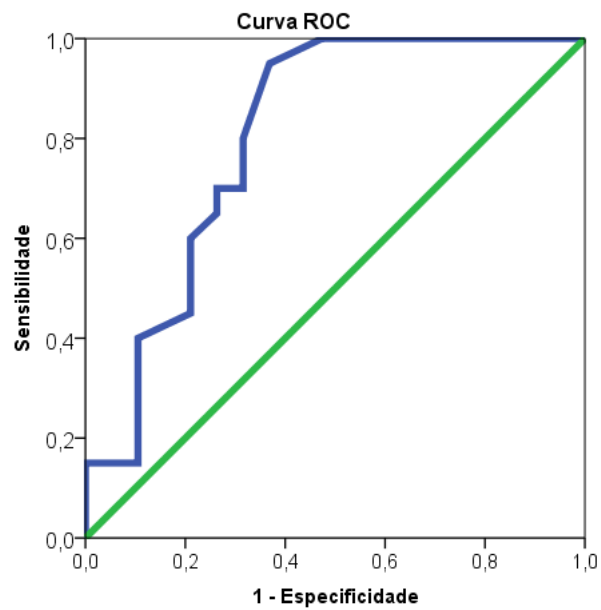
Cortical Region/Hemisphere	Left	Right
Superior temporal sulcus	-,449**	-,457**
Caudal Anterior Cingulate	-,515**	-0,278
Caudal Middle Frontal	-,492**	-,516**
Cuneus	-0,042	-0,137
Entorhinal	-,395*	-,584**
Fusiform	-,509**	-,514**
Inferior Parietal	-,327*	-,401*
Inferior Temporal	-,429**	-,460**
Isthmus of cingulate gyrus	-,368*	-0,202
Lateral Occipital	-0,272	-0,195
Lateral Orbitofrontal	-,604**	-,640**
Lingual	-0,222	-0,199
Medial Orbitofrontal	-,583**	-,646**
Middle Temporal	-,552**	-,547**
Parahippocampal	-0,28	-,488**
Paracentral	-,379*	-,422**
Pars opercularis	-,702**	-,583**
Pars orbitalis	-,394*	-,460**
Pars triangularis	-,665**	-,523**
Pericalcarine	-0,002	-0,007
Post central	-0,254	-0,3
Posterior Cingulate	-,524**	-,392*
Pre central	-,514**	-,502**
Precuneus	-,317*	-0,274
Rostral Anterior Cingulate	-,676**	-0,297
Rostral Middle Frontal	-,373*	-,546**
Superior Frontal	-,503**	-,602**
Superior Parietal	-,375*	-,448**
Superior Temporal	-,533**	-,598**
Supramarginal	-,425**	-,456**
Frontal Pole	-,341*	-,360*
Temporal Pole	-,453**	-,438**
Transverse Temporal	-,437**	-,510**
Insula	-,657**	-,679**

* *Significant at 0.05*

** *Significant at 0.01*

Data source: research dataset

Study 2: Supplementary Figure 1: Receiver Operator Curve (ROC) analysis for SAS-C score in the clinical groups (AD x bvFTD)



6. CONCLUSÃO

A apatia é um transtorno neuropsiquiátrico de alta frequência e relevo tanto por pacientes com DA quanto por aqueles com DFTvc. A apatia não interfere na acurácia diagnóstica da Mini-SEA, bateria de CS utilizada para diferenciar DA de DFTvc.

Os dados de neuroimagem estrutural mostram que, embora presente em nível clinicamente significativo, a apatia na DA e na DFTvc tem origem em regiões neuroanatômicas diferentes. Essa variedade conduz para apresentações clínicas igualmente diversas entre esses grupos. O estudo aprofundado do sintoma pode auxiliar no diagnóstico diferencial, mas, para além disso, também fornece informações úteis acerca de regiões cerebrais de interesse para cada doença. Na DA, a apatia está mais associada a mecanismos mnemônico-emocionais, ao passo que na DFTvc, um amplo conjunto de áreas que envolvem regulação emocional e comportamental estão relacionadas ao sintoma.

7. ETAPAS FUTURAS E PERSPECTIVAS

Nossa intenção é constituir uma nova coorte de pacientes e aprofundar a investigação dos correlatos cognitivos, psiquiátricos e estruturais da apatia. Para tanto, pretendemos incluir novos instrumentos e proceder estudos psicométricos, além de integrar análise de regiões de substância branca e recursos neurofisiológicos (eletroencefalograma) ao nosso modelo. Com a adesão do nosso grupo a redes e consórcios internacionais de pesquisadores em DFT e DA, poderemos também incluir dados genéticos às nossas investigações.

Além disso, nossa linha de pesquisa focada em mapear, de maneira ampla, componentes cognitivos e comportamentais, permitirá a criação de novos modelos interpretativos que joguem

luz à fenomenologia dos quadros de interesse, aumentem o poder diagnóstico diferencial entre a DA e a DFT e o entendimento de regiões e mecanismos neuroanatômicos associados à manifestação neuropsiquiátrica.

8. REFERÊNCIAS

ALBERT, M. S. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**, v. 7, n. 3, p. 270–279, maio 2011.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION REPORT. Alzheimer's Disease: Facts and Figures. **Alzheimer's & Dementia**, v. 17, n. 3, p. 327–406, mar. 2021.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (ED.). **Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5**. 5th ed ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association, 2013.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (ED.). **Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR**. Fifth edition, text revision ed. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing, 2022.

ANG, Y.-S. et al. Distinct Subtypes of Apathy Revealed by the Apathy Motivation Index. **PLOS ONE**, v. 12, n. 1, p. e0169938, 11 jan. 2017.

BAHIA, V. S.; TAKADA, L. T.; DERAMECOURT, V. Neuropathology of frontotemporal lobar degeneration: A review. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 7, n. 1, p. 19–26, mar. 2013.

BANG, J.; SPINA, S.; MILLER, B. L. Frontotemporal dementia. **The Lancet**, v. 386, n. 10004, p. 1672–1682, out. 2015.

BARON-COHEN, S. et al. A new test of social sensitivity: Detection of faux pas in normal children and children with Asperger syndrome. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 29, p. 407–418, 1999.

BEATO, R. et al. Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: normative data. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 70, n. 4, p. 278–280, 24 fev. 2012.

BENOIT, M. et al. Apathy and Depression in Mild Alzheimer's Disease: A Cross-Sectional Study Using Diagnostic Criteria. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 31, n. 2, p. 325–334, 31 jul. 2012.

BERTOUX, M. et al. Neural correlates of the mini-SEA (Social cognition and Emotional Assessment) in behavioral variant frontotemporal dementia. **Brain Imaging and Behavior**, v. 8, n. 1, p. 1–6, mar. 2014.

BOADA, L. et al. Social Cognition in Autism and Schizophrenia Spectrum Disorders: The Same but Different? **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 50, n. 8, p. 3046–3059, ago. 2020.

BONINI, L. et al. Mirror neurons 30 years later: implications and applications. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 26, n. 9, p. 767–781, set. 2022.

BRUCKI, S. M. D. et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 61, n. 3B, p. 777–781, set. 2003.

BRUCKI, S. M. D.; ROCHA, M. S. G. Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 37, n. 12, p. 1771–1777, dez. 2004.

BUENO, A. P. A. et al. Papez Circuit Gray Matter and Episodic Memory in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Behavioural Variant Frontotemporal Dementia. **Brain Imaging and Behavior**, v. 15, n. 2, p. 996–1006, abr. 2021.

BURGESS, P. W.; SHALLICE, T. **The Hayling and Brixton Tests**. Thames Valley Test Company, , 1997.

BURNS, A. et al. Clinical Assessment of Irritability, Aggression, and Apathy in Huntington and Alzheimer Disease: **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 178, n. 1, p. 20–26, jan. 1990.

CAMOZZATO, A. L. et al. Reliability of the Brazilian Portuguese version of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) for patients with Alzheimer’s disease and their caregivers. **International Psychogeriatrics**, v. 20, n. 02, abr. 2008.

CARVALHO, V. A.; CARAMELLI, P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke’s Cognitive Examination-Revised (ACE-R). **Dementia & Neuropsychologia**, v. 1, n. 2, p. 212–216, jun. 2007.

CEREJEIRA, J.; LAGARTO, L.; MUKAETOVA-LADINSKA, E. B. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. **Frontiers in Neurology**, v. 3, 2012.

CÉSAR, K. G. et al. Prevalence of Cognitive Impairment Without Dementia and Dementia in Tremembé, Brazil. **Alzheimer Disease & Associated Disorders**, v. 30, n. 3, p. 264–271, jul. 2016.

CHI, H.; CHANG, H.-Y.; SANG, T.-K. Neuronal Cell Death Mechanisms in Major Neurodegenerative Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 10, p. 3082, 9 out. 2018.

COLLINS, J. D.; HENLEY, S. M. D.; SUÁREZ-GONZÁLEZ, A. A systematic review of the prevalence of depression, anxiety, and apathy in frontotemporal dementia, atypical and young-onset Alzheimer’s disease, and inherited dementia. **International Psychogeriatrics**, p. 1–20, 20 jul. 2020.

CONNOLLY, H. L. et al. Emotion recognition ability: Evidence for a supramodal factor and its links to social cognition. **Cognition**, v. 197, p. 104166, abr. 2020.

CONSTANTINIDES, V. C. et al. Corticobasal degeneration and corticobasal syndrome: A review. **Clinical Parkinsonism & Related Disorders**, v. 1, p. 66–71, 2019.

CUMMINGS, J. et al. Apathy in Neurodegenerative Diseases: Recommendations on the Design of Clinical Trials. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, v. 28, n. 3, p. 159–173, set. 2015.

- CUMMINGS, J. L. The Neuropsychiatric Inventory: Assessing psychopathology in dementia patients. **Neurology**, v. 48, n. Issue 5, Supplement 6, p. 10S-16S, 1 maio 1997.
- CUSTODIO, N. et al. Prevalence of frontotemporal dementia in community-based studies in Latin America: A systematic review. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 7, n. 1, p. 27–32, mar. 2013.
- DALE, A. M.; FISCHL, B.; SERENO, M. I. Cortical Surface-Based Analysis. **NeuroImage**, v. 9, n. 2, p. 179–194, fev. 1999.
- DE SOUSA SIQUEIRA, L. et al. Hayling Test - Adult Version: Applicability in the assessment of executive functions in children. **Psychology & Neuroscience**, v. 3, n. 2, p. 189–194, jul. 2010.
- DE SOUZA, L. C. et al. I'm looking through you: Mentalizing in frontotemporal dementia and progressive supranuclear palsy. **Cortex**, v. 155, p. 373–389, out. 2022.
- DESIKAN, R. S. et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. **NeuroImage**, v. 31, n. 3, p. 968–980, jul. 2006.
- DI PELLEGRINO, G. et al. Understanding motor events: a neurophysiological study. **Experimental Brain Research**, v. 91, n. 1, p. 176–180, out. 1992.
- DICKSON, D. W. et al. Neuropathology of Frontotemporal Lobar Degeneration-Tau (FTLD-Tau). **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 45, n. 3, p. 384–389, nov. 2011.
- DICKSON, S. S.; HUSAIN, M. Are there distinct dimensions of apathy? The argument for reappraisal. **Cortex**, v. 149, p. 246–256, abr. 2022.
- DODICH, A. et al. Evaluation of Discriminative Detection Abilities of Social Cognition Measures for the Diagnosis of the Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia: a Systematic Review. **Neuropsychology Review**, v. 31, n. 2, p. 251–266, jun. 2021.
- DROUIN, E.; DROUIN, G. The first report of Alzheimer's disease. **The Lancet Neurology**, v. 16, n. 9, p. 687, set. 2017.
- DUBOIS, B. et al. The FAB: A frontal assessment battery at bedside. **Neurology**, v. 55, n. 11, p. 1621–1626, 12 dez. 2000.
- DUBOIS, B. et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. **The Lancet Neurology**, v. 13, n. 6, p. 614–629, jun. 2014.
- DUBOIS, B. et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. **The Lancet Neurology**, v. 20, n. 6, p. 484–496, jun. 2021.
- DUBOIS, B.; PICARD, G.; SARAZIN, M. Early detection of Alzheimer's disease: new diagnostic criteria. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 11, n. 2, p. 135–139, 30 jun. 2009.
- DUCHARME, S. et al. Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. **Brain**, v. 143, n. 6, p. 1632–1650, 1 jun. 2020.

EKSTROM, A. D.; RANGANATH, C. Space, time, and episodic memory: The hippocampus is all over the cognitive map. **Hippocampus**, v. 28, n. 9, p. 680–687, set. 2018.

FETER, N. et al. Who are the people with Alzheimer’s disease in Brazil? Findings from the Brazilian Longitudinal Study of Aging. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 24, p. e210018, 2021.

FISCHL, B. Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex. **Cerebral Cortex**, v. 14, n. 1, p. 11–22, 1 jan. 2004.

FISCHL, B.; SERENO, M. I.; DALE, A. M. Cortical Surface-Based Analysis. **NeuroImage**, v. 9, n. 2, p. 195–207, fev. 1999.

FISKE, S. T. Social Cognition and Social Perception. **Annual Review of Psychology**, v. 44, n. 1, p. 155–194, jan. 1993.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. “Mini-mental state”. **Journal of Psychiatric Research**, v. 12, n. 3, p. 189–198, nov. 1975.

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. **Neuropsychology**, v. 26, n. 1, p. 81–90, jan. 2012.

GALLESE, V. et al. Action recognition in the premotor cortex. **Brain**, v. 119, n. 2, p. 593–609, 1996.

GARCÍA-MARTÍN, V. et al. Neuropsychiatric symptoms and subsyndromes in patients with different stages of dementia in primary care follow-up (NeDEM project): a cross-sectional study. **BMC Geriatrics**, v. 22, n. 1, p. 71, 22 jan. 2022.

GENDRON, T. F. et al. Comprehensive cross-sectional and longitudinal analyses of plasma neurofilament light across FTD spectrum disorders. **Cell Reports Medicine**, v. 3, n. 4, p. 100607, abr. 2022.

GOEDERT, M. Oskar Fischer and the study of dementia. **Brain**, v. 132, n. 4, p. 1102–1111, 21 maio 2008.

GONÇALVES, S. DE A. B. et al. Apathy in frontotemporal dementia is related to medial prefrontal atrophy and is independent of executive dysfunction. **Brain Research**, v. 1737, p. 146799, jun. 2020.

GRACE, J.; STOUT, J. C.; MALLOY, P. F. Assessing Frontal Lobe Behavioral Syndromes with the Frontal Lobe Personality Scale. **Assessment**, v. 6, n. 3, p. 269–284, set. 1999.

GROSSMAN, H. T. et al. Prevalent, persistent, and impairing: Longitudinal course and impact of apathy in Alzheimer’s disease. **Alzheimer’s & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring**, v. 13, n. 1, jan. 2021.

GUIMARÃES, H. C. et al. Brazilian caregiver version of the Apathy Scale. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 3, n. 4, p. 321–326, dez. 2009.

- GUTSMIEDL, K. et al. How well do elderly patients with major depressive disorder respond to antidepressants: a systematic review and single-group meta-analysis. **BMC Psychiatry**, v. 20, n. 1, p. 102, dez. 2020.
- HAMPEL, H. et al. The Amyloid- β Pathway in Alzheimer's Disease. **Molecular Psychiatry**, v. 26, n. 10, p. 5481–5503, out. 2021.
- HAN, X. et al. Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: The effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. **NeuroImage**, v. 32, n. 1, p. 180–194, ago. 2006.
- HAPPÉ, F.; COOK, J. L.; BIRD, G. The Structure of Social Cognition: In(ter)dependence of Sociocognitive Processes. **Annual Review of Psychology**, v. 68, n. 1, p. 243–267, 3 jan. 2017.
- HENRY, J. D. et al. Clinical assessment of social cognitive function in neurological disorders. **Nature Reviews Neurology**, v. 12, n. 1, p. 28–39, jan. 2016.
- HORNBERGER, M.; PIGUET, O. Episodic memory in frontotemporal dementia: a critical review. **Brain**, v. 135, n. 3, p. 678–692, 1 mar. 2012.
- ISMAIL, Z. et al. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. **Alzheimer's & Dementia**, v. 12, n. 2, p. 195–202, fev. 2016.
- JACK, C. R. et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. **The Lancet Neurology**, v. 9, n. 1, p. 119–128, jan. 2010.
- JACK, C. R. et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. **Neurology**, v. 87, n. 5, p. 539–547, 2 ago. 2016.
- JACK, R. E.; SCHYNS, P. G. The Human Face as a Dynamic Tool for Social Communication. **Current Biology**, v. 25, n. 14, p. R621–R634, jul. 2015.
- JANG, J. Y. et al. Affective Neuropsychiatric Symptoms as Early Signs of Dementia Risk in Older Adults. **Journal of Alzheimer's disease: JAD**, v. 77, n. 3, p. 1195–1207, 2020.
- JAO, Y.-L. et al. Developing the Person–Environment Apathy Rating for persons with dementia. **Aging & Mental Health**, v. 20, n. 8, p. 861–870, 2 ago. 2016.
- JOHANSSON, M. et al. Mild behavioral impairment and its relation to tau pathology in preclinical Alzheimer's disease. **Translational Psychiatry**, v. 11, n. 1, p. 76, 26 jan. 2021.
- KANSKE, P. et al. Dissecting the social brain: Introducing the EmpaToM to reveal distinct neural networks and brain–behavior relations for empathy and Theory of Mind. **NeuroImage**, v. 122, p. 6–19, nov. 2015.
- KASSAM, F. et al. Cognitive profile of people with mild behavioral impairment in Brain Health Registry participants. **International Psychogeriatrics**, p. 1–10, 8 fev. 2022.
- KOYCHEV, I. et al. Blood-Based ATN Biomarkers of Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 79, n. 1, p. 177–195, 5 jan. 2021.

- KRISHNAN, G. et al. Poly(GR) and poly(GA) in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for C9ORF72-ALS/FTD. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 2799, 19 maio 2022.
- LANCTÔT, K. L. et al. Apathy associated with neurocognitive disorders: Recent progress and future directions. **Alzheimer's & Dementia**, v. 13, n. 1, p. 84–100, jan. 2017.
- LANSDALL, C. J. et al. Apathy and impulsivity in frontotemporal lobar degeneration syndromes. **Brain**, v. 140, n. 6, p. 1792–1807, 1 jun. 2017a.
- LANSDALL, C. J. et al. Apathy and impulsivity in frontotemporal lobar degeneration syndromes. **Brain**, v. 140, n. 6, p. 1792–1807, 1 jun. 2017b.
- LE BER, I. et al. Demographic, neurological and behavioural characteristics and brain perfusion SPECT in frontal variant of frontotemporal dementia. **Brain**, v. 129, n. 11, p. 3051–3065, 29 set. 2006.
- LE HERON, C. et al. Brain mechanisms underlying apathy. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 90, n. 3, p. 302–312, mar. 2019.
- LE HERON, C.; APPS., M. A. J.; HUSAIN, M. The anatomy of apathy: A neurocognitive framework for amotivated behaviour. **Neuropsychologia**, v. 118, p. 54–67, set. 2018.
- LEUNG, D. K. Y. et al. Prevalence of depression, anxiety, and apathy symptoms across dementia stages: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 36, n. 9, p. 1330–1344, set. 2021.
- LEVIN, J. et al. Testing the amyloid cascade hypothesis: Prevention trials in autosomal dominant Alzheimer disease. **Alzheimer's & Dementia**, v. 18, n. 12, p. 2687–2698, dez. 2022.
- LEVY, R.; DUBOIS, B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex–basal ganglia circuits. **Cerebral cortex**, v. 16, n. 7, p. 916–928, 2006.
- LI, R.-X. et al. Prospective biomarkers of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. **Ageing Research Reviews**, v. 81, p. 101699, nov. 2022.
- MACHADO, T. H. et al. Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task - FAS. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 3, n. 1, p. 55–60, mar. 2009.
- MACKENZIE, I. R. A. et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. **Acta Neuropathologica**, v. 119, n. 1, p. 1–4, jan. 2010.
- MARIANO, L. I. et al. Disinhibition in Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease: A Neuropsychological and Behavioural Investigation. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 26, n. 2, p. 163–171, fev. 2020.
- MARIN, R. Differential diagnosis and classification of apathy. **American Journal of Psychiatry**, v. 147, n. 1, p. 22–30, jan. 1990.
- MARIN, R. S.; BIEDRZYCKI, R. C.; FIRINCIOGULLARI, S. Reliability and validity of the apathy evaluation scale. **Psychiatry Research**, v. 38, n. 2, p. 143–162, ago. 1991.

- MCKHANN, G. M. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, v. 7, n. 3, p. 263–269, maio 2011.
- MIAO, R. et al. Plasma β -Amyloid in Mild Behavioural Impairment – Neuropsychiatric Symptoms on the Alzheimer's Continuum. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, v. 35, n. 3, p. 434–441, maio 2022.
- MOGAN, R.; FISCHER, R.; BULBULIA, J. A. To be in synchrony or not? A meta-analysis of synchrony's effects on behavior, perception, cognition and affect. **Journal of Experimental Social Psychology**, v. 72, p. 13–20, set. 2017.
- MUKHERJEE, A. et al. Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia: Correlates and Impact on Caregiver Distress. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra**, v. 7, n. 3, p. 354–365, 1 nov. 2017.
- MULLANE, K.; WILLIAMS, M. Alzheimer's disease beyond amyloid: Can the repetitive failures of amyloid-targeted therapeutics inform future approaches to dementia drug discovery? **Biochemical Pharmacology**, v. 177, p. 113945, jul. 2020.
- MURRAY, M. E. et al. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. **The Lancet Neurology**, v. 10, n. 9, p. 785–796, set. 2011.
- NITRINI, R. et al. Brief cognitive battery in the diagnosis of mild Alzheimer's disease in subjects with medium and high levels of education. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 1, n. 1, p. 32–36, mar. 2007.
- O'CONNOR, C. M. et al. Behavioral-variant frontotemporal dementia: Distinct phenotypes with unique functional profiles. **Neurology**, v. 89, n. 6, p. 570–577, 8 ago. 2017.
- OLNEY, N. T.; SPINA, S.; MILLER, B. L. Frontotemporal Dementia. **Neurologic Clinics**, v. 35, n. 2, p. 339–374, maio 2017.
- OLSZEWSKA, D. A. et al. Genetics of Frontotemporal Dementia. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 16, n. 12, p. 107, dez. 2016.
- ONYIKE, C. U.; DIEHL-SCHMID, J. The epidemiology of frontotemporal dementia. **International Review of Psychiatry**, v. 25, n. 2, p. 130–137, abr. 2013.
- ORSO, B. et al. The Role of Hub and Spoke Regions in Theory of Mind in Early Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia. **Biomedicines**, v. 10, n. 3, p. 544, 24 fev. 2022.
- OSSENKOPPELE, R. et al. Research Criteria for the Behavioral Variant of Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Neurology**, v. 79, n. 1, p. 48, 1 jan. 2022.
- PALMER, K. et al. Neuropsychiatric Predictors of Progression from Amnesic-Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease: The Role of Depression and Apathy. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 20, n. 1, p. 175–183, 24 mar. 2010.

- PARK, S. et al. Behavioral and Neuroimaging Evidence for Facial Emotion Recognition in Elderly Korean Adults with Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Frontotemporal Dementia. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 9, p. 389, 30 nov. 2017.
- PARRA, M. A. et al. Dementia in Latin America: Paving the way toward a regional action plan. **Alzheimer's & Dementia**, v. 17, n. 2, p. 295–313, fev. 2021.
- PASSAMONTI, L.; LANSDALL, C.; ROWE, J. The neuroanatomical and neurochemical basis of apathy and impulsivity in frontotemporal lobar degeneration. **Current Opinion in Behavioral Sciences**, v. 22, p. 14–20, ago. 2018.
- PETERSEN, R. C. et al. Current Concepts in Mild Cognitive Impairment. **Archives of Neurology**, v. 58, n. 12, p. 1985, 1 dez. 2001.
- PETERSEN, R. C. et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**, v. 90, n. 3, p. 126–135, 16 jan. 2018.
- PRECKEL, K.; KANSKE, P.; SINGER, T. On the interaction of social affect and cognition: empathy, compassion and theory of mind. **Current Opinion in Behavioral Sciences**, v. 19, p. 1–6, fev. 2018.
- QUESQUE, F.; ROSSETTI, Y. What Do Theory-of-Mind Tasks Actually Measure? Theory and Practice. **Perspectives on Psychological Science**, v. 15, n. 2, p. 384–396, mar. 2020.
- RADAKOVIC, R. et al. A systematic review of the validity and reliability of apathy scales in neurodegenerative conditions. **International Psychogeriatrics**, v. 27, n. 6, p. 903–923, jun. 2015.
- RADAKOVIC, R.; ABRAHAMS, S. Developing a new apathy measurement scale: Dimensional Apathy Scale. **Psychiatry Research**, v. 219, n. 3, p. 658–663, nov. 2014.
- RADAKOVIC, R.; ABRAHAMS, S. Multidimensional apathy: evidence from neurodegenerative disease. **Current Opinion in Behavioral Sciences**, v. 22, p. 42–49, ago. 2018.
- RAMANAN, S. et al. Understanding the multidimensional cognitive deficits of logopenic variant primary progressive aphasia. **Brain**, v. 145, n. 9, p. 2955–2966, 14 set. 2022.
- RASCOVSKY, K. et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. **Brain**, v. 134, n. 9, p. 2456–2477, set. 2011.
- RIZZOLATTI, G. et al. Premotor cortex and the recognition of motor actions. **Cognitive Brain Research**, v. 3, n. 2, p. 131–141, mar. 1996.
- ROBERT, P. et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. **European Psychiatry**, v. 24, n. 2, p. 98–104, mar. 2009.
- ROBERT, P. et al. Is it time to revise the diagnostic criteria for apathy in brain disorders? The 2018 international consensus group. **European Psychiatry**, v. 54, p. 71–76, out. 2018.

- ROBERT, P. H. et al. The Apathy Inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 17, n. 12, p. 1099–1105, dez. 2002.
- ROLLS, E. T. et al. Functional Connectivity of the Anterior Cingulate Cortex in Depression and in Health. **Cerebral Cortex**, v. 29, n. 8, p. 3617–3630, 22 jul. 2019.
- ROSEN, H. J. Anosognosia in neurodegenerative disease. **Neurocase**, v. 17, n. 3, p. 231–241, jun. 2011.
- RUTHIRAKUHAN, M. et al. Mild behavioral impairment is associated with progression to Alzheimer's disease: A clinicopathological study. **Alzheimer's & Dementia**, v. 18, n. 11, p. 2199–2208, nov. 2022.
- SCHELTENS, P. et al. Alzheimer's disease. **The Lancet**, v. 397, n. 10284, p. 1577–1590, abr. 2021.
- SCHOTT, J. M.; CRUTCH, S. J. Posterior Cortical Atrophy: **CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology**, v. 25, n. 1, p. 52–75, fev. 2019.
- SCHURZ, M. et al. Fractionating theory of mind: A meta-analysis of functional brain imaging studies. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 42, p. 9–34, maio 2014.
- SCHURZ, M. et al. Toward a hierarchical model of social cognition: A neuroimaging meta-analysis and integrative review of empathy and theory of mind. **Psychological Bulletin**, v. 147, n. 3, p. 293–327, mar. 2021.
- SCHURZ, M.; PERNER, J. An evaluation of neurocognitive models of theory of mind. **Frontiers in Psychology**, v. 6, 31 out. 2015.
- SEDÓ, M.; DE PAULA, J. J.; MALLOY-DINIZ, L. **FDT - Five Digit Teste/Teste dos cinco dígitos**. 1a ed. ed. São Paulo: Hogrefe, 2015.
- SIRKIS, D. W. et al. Recent Advances in the Genetics of Frontotemporal Dementia. **Current Genetic Medicine Reports**, v. 7, n. 1, p. 41–52, mar. 2019.
- SMEYERS, J.; BANCHI, E.-G.; LATOUCHE, M. C9ORF72: What It Is, What It Does, and Why It Matters. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 15, p. 661447, 5 maio 2021.
- SOCKEEL, P. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 77, n. 5, p. 579–584, 1 maio 2006.
- STARKSTEIN, E.; MAYBERG, S. Validity, and Clinical of Apathy in Disease. p. 6, 1992.
- STARKSTEIN, S. E. et al. Syndromic Validity of Apathy in Alzheimer's Disease. **American Journal of Psychiatry**, v. 158, n. 6, p. 872–877, jun. 2001.
- STELLA, F. et al. Validation of the Brazilian version of the Apathy Inventory: Brazilian validation of Apathy Inventory. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 28, n. 9, p. 979–986, set. 2013.

STRAUSS, M. E.; SPERRY, S. D. An informant-based assessment of apathy in Alzheimer disease. **Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology**, v. 15, n. 3, p. 176–183, set. 2002.

SWIFT, I. J. et al. Fluid biomarkers in frontotemporal dementia: past, present and future. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 92, n. 2, p. 204, 1 fev. 2021.

TARAGANO, F. E. et al. Mild Behavioral Impairment and Risk of Dementia: A Prospective Cohort Study of 358 Patients. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 70, n. 4, p. 584–592, 15 abr. 2009.

TSE, K.-H.; HERRUP, K. Re-imagining Alzheimer's disease - the diminishing importance of amyloid and a glimpse of what lies ahead. **Journal of Neurochemistry**, v. 143, n. 4, p. 432–444, nov. 2017.

VAN DYCK, C. H. et al. Neurobiologic Rationale for Treatment of Apathy in Alzheimer's Disease With Methylphenidate. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 29, n. 1, p. 51–62, jan. 2021.

WARREN, J. D.; FLETCHER, P. D.; GOLDEN, H. L. The paradox of syndromic diversity in Alzheimer disease. **Nature Reviews Neurology**, v. 8, n. 8, p. 451–464, ago. 2012.

WECHSLER, D. **WAIS-III administration and scoring manual**. 3rd edition ed. San Antonio, TX, USA: The Psychological Corporation, 1997.

WEI, G. et al. Disease-specific profiles of apathy in Alzheimer's disease and behavioural-variant frontotemporal dementia differ across the disease course. **Journal of Neurology**, v. 267, n. 4, p. 1086–1096, abr. 2020.

WHITWELL, J. L. FTD spectrum: Neuroimaging across the FTD spectrum. Em: **Progress in Molecular Biology and Translational Science**. [s.l.] Elsevier, 2019. v. 165p. 187–223.

WILSON, R. S. et al. Anosognosia in Dementia. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 16, n. 9, p. 77, set. 2016.

WOOLLEY, J. D. et al. The Diagnostic Challenge of Psychiatric Symptoms in Neurodegenerative Disease: Rates of and Risk Factors for Prior Psychiatric Diagnosis in Patients With Early Neurodegenerative Disease. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 72, n. 02, p. 126–133, 15 fev. 2011.

ZENG, Y. et al. A Brain-Inspired Model of Theory of Mind. **Frontiers in Neurobotics**, v. 14, p. 60, 28 ago. 2020.

9. ANEXOS

9.1. Anexo 1: Termo Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Este documento tem como objetivo lhe convidar 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 sadios. Esse estudo permitirá conhecer melhor as funções mentais emocionais e identificar suas alterações em doenças neuropsiquiátricas, ajudando no diagnóstico dessas doenças.

As funções emocionais são avaliadas através 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, a qual 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 desse 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, sendo que 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 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:

9.2. Anexo 2: Decisão 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.

Profª. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

9.3. Anexo 3: Escala de Apatia de Starkstein – Versão Cuidador

ESCALA DE APATIA DE STARKSTEIN (Adaptação de Cerqueira et al, 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/Ela se esforça nas coisas que faz?***
de jeito nenhum (3) um pouco (2) mais ou menos (1) muito (0)
 5. ***Ele/Ela 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 (0) um pouco (1) mais ou menos (2) muito (3)
 10. ***Ele/Ela está indiferente às coisas?***
de jeito nenhum (0) um pouco (1) mais ou menos (2) muito (3)
 11. ***Ele/Ela está despreocupado(a) com muitas das coisas?***
de jeito nenhum (0) um pouco (1) mais ou menos (2) muito (3)
 12. ***Ele/Ela necessita de um empurrão para iniciar as coisas?***
de jeito nenhum (0) um pouco (1) mais ou menos (2) muito (3)
 13. ***Ele /Ela aparenta estar nem feliz nem triste, simplesmente no meio termo?***
de jeito nenhum (0) um pouco (1) mais ou menos (2) muito (3)
 14. ***Você considera ele/ela apático(a)?***
de jeito nenhum (0) um pouco (1) mais ou menos (2) muito (3)

TOTAL(0-42):

9.4. Anexo 4: Escala de Apatia de Starkstein – Versão Autorrelato

Brazilian caregiver version of the Apathy Scale

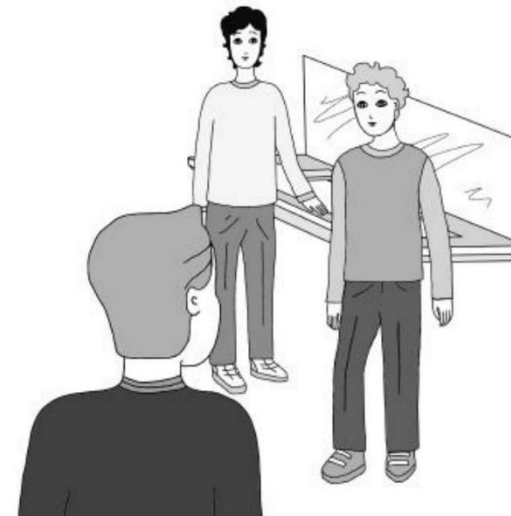
1. Você está interessado em aprender coisas novas?
2. Alguma coisa te interessa?
3. Você está preocupado com sua condição?
4. Você se esforça demais nas coisas que faz?
5. Você está sempre procurando alguma coisa para fazer?
6. Você tem planos para o futuro?
7. Você tem motivação?
8. Você tem energia para atividades diárias?
9. Alguém tem que te falar o que fazer a cada dia?
10. Você está indiferente para as coisas?
11. Você anda despreocupado com muitas coisas?
12. Você precisa de uma empurrão inicial para começar as coisas?
13. Você não está nem feliz nem triste, simplesmente um meio termo?
14. Você se consideraria apático?

9.5. Anexo 5: Teste de Faux Pas (versão paciente).

mini-SEA

Visual Faux-Pas test

- 0 -



Maurício, um menino de 9 anos, acabou de entrar numa nova escola. Ele estava numa das cabines do banheiro da escola quando Fernando e Pedro, dois outros meninos, entraram e, apoiados na pia, conversavam.

Fernando disse:
– Sabe o Maurício, aquele menino novo? Ele não é estranho? E é super baixinho!

Maurício saiu da cabine e os meninos o viram; Pedro disse:
– Oi Maurício! Você 'tá indo jogar futebol?"

- 1 -



Vívian estava em uma festa na casa de seu amigo Oliver. Ela estava conversando com Oliver, quando uma outra mulher veio até eles.



**Era uma vizinha de Oliver. A mulher disse:
– Olá!
Em seguida, virou-se para Vívian e disse:**

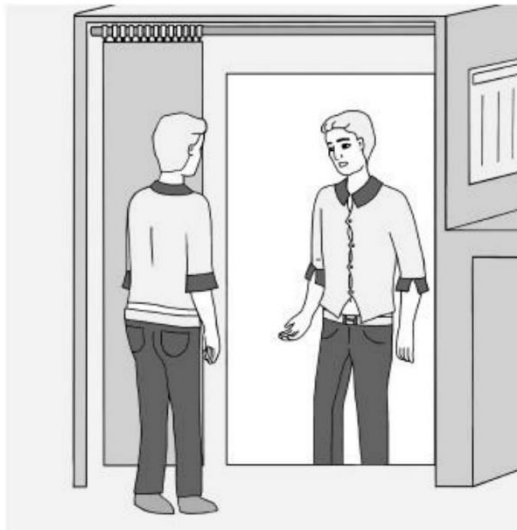


**– Eu acho que nós não nos conhecemos. Meu nome é Maria; qual é o seu nome?
– Eu sou a Vívian.
– Alguém quer alguma coisa para beber?, Oliver perguntou.**

- 2 -



Júlio foi ao shopping para comprar uma camisa que combinasse com seu terno. O vendedor mostrou vários modelos.



Júlio olhou todos e, finalmente, encontrou uma que era da cor certa. Mas, quando ele foi ao provador e a vestiu, a camisa não serviu.



- Acho que está pequena, ele disse ao vendedor.
- Não se preocupe, na semana que vem chegarão algumas em tamanho maior, disse o vendedor.
- Ótimo! Então eu volto semana que vem! disse Júlio.

- 3 -



Juliana tinha acabado de se mudar para um novo apartamento. Ela foi ao shopping e comprou novas cortinas para o quarto.

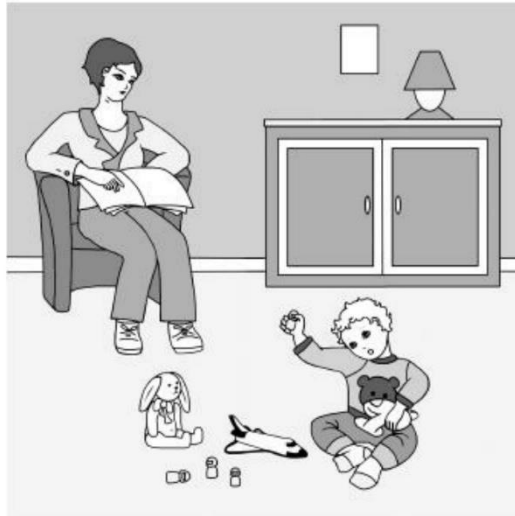


Quando estava terminando a decoração, sua melhor amiga, Lia, foi visitá-la. Juliana mostrou todo o apartamento e perguntou:



– O que você acha do meu quarto?
Lia disse:
– Essas cortinas são horríveis, espero que você as troque por outras novas!

- 4 -



Sabrina é uma garotinha de 3 anos, com rosto redondo, cabelos loiros e curtos. Ela estava na casa da sua Tia Carol quando a campainha tocou.



Carol foi atender. Era Mara, a vizinha.
– Oi – disse a Tia Carol – Que bom que você passou por aqui.



Mara disse:
– Olá – e, olhando para Sabrina, continuou – Acho que não conheço esse garotinho. Qual é o seu nome?

- 5 -



Joana teve um grande papel na peça da escola no ano passado, e, nesse ano, ela queria muito o papel principal. Ela fez aulas de atuação e, nas férias, fez a audição para a peça. No dia do resultado final, ela chegou na escola antes das aulas, para olhar a lista de quem havia sido aprovado para os papéis.

Ela não tinha conseguido o papel principal; ao invés disso, conseguiu um papel pequeno. Joana encontrou seu namorado no corredor e contou o que acontecera.

– Sinto muito – ele disse –
Você deve estar
desapontada.

– Sim, e ainda tenho que
decidir se vou aceitar esse
papel menor, disse Joana.

- 6 -



Gabriel estava na biblioteca. Ele encontrou o livro que queria sobre “velejar no Mediterrâneo” e foi até a recepção para retirar o livro.



Quando olhou sua carteira, ele percebeu que havia esquecido sua carteirinha da biblioteca em casa.
– Me desculpa, parece que deixei a carteirinha em casa, disse para a recepcionista.

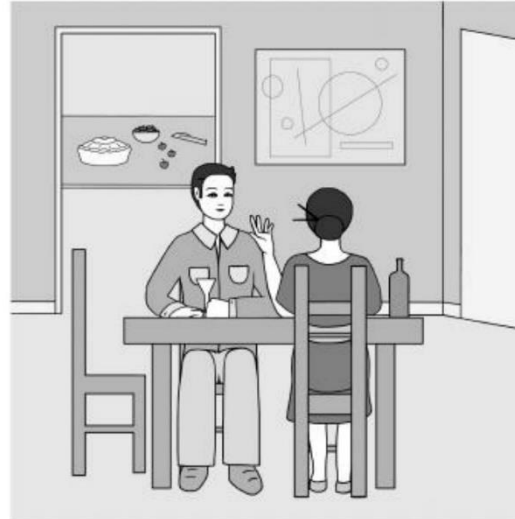


– Tudo bem. Me diga o seu nome e, se estiver cadastrado no computador, você pode emprestar o livro me mostrando seu RG.

- 7 -



O primo de Camila, César, estava vindo visitá-la e Camila fez uma torta de maçã especialmente para ele.



Depois do jantar, Camila disse:
- Eu fiz uma torta especial para você! Está na cozinha!



- Mmmmm - respondeu César - eu amo tortas! Menos as de maçã, claro!

- 8 -



Janete comprou uma travessa de cristal como presente de casamento para a sua amiga Ana. Ana fez uma festa de casamento bastante grande, então tinha ganho muitos presentes.



Um ano depois do casamento, Janete estava na casa de Ana para um jantar e, sem querer, derrubou uma garrafa de vinho em cima da travessa de cristal, que se quebrou.



**– Sinto muito Ana! Quebrei sua travessa!, disse Janete.
– Não se preocupe, eu nunca gostei dessa travessa! Alguém me deu de presente de casamento, respondeu Ana.**

- 9 -



Téo estava no restaurante. Ele derrubou, acidentalmente, café no chão.

– Eu vou buscar outra xícara de café, disse o garçom. Ele saiu para buscar e demorou para retornar.

Tadeu era outro cliente do restaurante, esperando para pagar a conta no caixa. Téo foi até Tadeu e disse:

– Eu derrubei café ali ao lado da minha mesa. Você pode limpar?

- 10 -



Eleonora estava esperando no ponto de ônibus. O ônibus estava atrasado e ela estava parada lá há muito tempo. Ela tinha 65 anos e ficou em pé a deixava cansada.



Quando o ônibus finalmente chegou, estava lotado e não havia lugar para sentar. Ela viu um vizinho, Paulo, em pé no corredor:

– Oi Eleonora, você ficou muito tempo aqui esperando?, ele perguntou.

– Uns 40 minutos, ela respondeu.

Um jovem que estava sentado se levantou e disse:

– Senhora, você gostaria de se sentar?

(Página em branco)