

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

LEANDRO BOSON GAMBOGI

**PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO DE UMA AMOSTRA  
AMBULATORIAL DE PACIENTES COM DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL  
VARIANTE COMPORTAMENTAL:  
ênfase no diagnóstico de transtorno mental grave progressivo**

BELO HORIZONTE – MG

2016

LEANDRO BOSON GAMBOGI

**PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO DE UMA AMOSTRA  
AMBULATORIAL DE PACIENTES COM DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL  
VARIANTE COMPORTAMENTAL:  
ênfase no diagnóstico de transtorno mental grave progressivo**

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito para obtenção do título de mestre em Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Caramelli

BELO HORIZONTE – MG

2016

043 Gambogi, Leandro Boson.

Perfil sociodemográfico e clínico de uma amostra ambulatorial de pacientes com demência frontotemporal variante comportamental: ênfase no diagnóstico de transtorno mental grave progresso [manuscrito] / Leandro Boson Gambogi. - 2016.

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

Orientador: Prof. Dr. Paulo Caramelli.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas.

1. Neurociências - Teses. 2. Esquizofrenia - Teses. 3. Transtorno mental - Teses. 4. Transtorno bipolar - Tese. 5. Demência frontotemporal. I. Caramelli, Paulo. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

UFMG

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO DE UMA AMOSTRA AMBULATORIAL DE PACIENTES COM DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL VARIANTE COMPORTAMENTAL: ênfase no diagnóstico de transtorno mental grave progressivo**

**LEANDRO BOSON GAMBOGI**

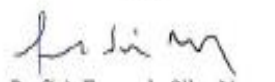
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em NEUROCIÊNCIAS, como requisito para obtenção do grau de Mestre em NEUROCIÊNCIAS, área de concentração NEUROCIÊNCIAS BÁSICAS.

Aprovada em 03 de agosto de 2016, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof(a). Paulo Caramelli - Orientador

UFMG

  
Prof(a). Leonel Tadao Takada  
USP

  
Prof(a). Fernando Silva Neves  
UFMG

Belo Horizonte, 3 de agosto de 2016.

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

### **Reitor**

Prof. Jaime Arturo Ramírez

### **Vice-Reitora**

Prof<sup>a</sup>. Sandra Regina Goulart Almeida

### **Pró-Reitora de Pós-Graduação**

Prof<sup>a</sup>. Denise Maria Trombert de Oliveira

### **Pró-Reitora de Pesquisa**

Prof<sup>a</sup>. Adelina Marta dos Reis

## **INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

### **Diretora**

Prof<sup>a</sup>. Andréa Mara Macedo

### **Coordenador**

Prof. Alfredo Hannemann Wieloch

### **Coordenadora de Pós-Graduação**

Prof<sup>a</sup>. Cleida A. Olveira

## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS**

### **Coordenador**

Prof. Fabrício de Araújo Moreira

### **Sub-coordenadora**

Prof<sup>a</sup>. Juliana Carvalho Tavares

### **Colegiado**

Prof<sup>a</sup>. Carmen Elvira Flores-Mendoza Prado

Prof<sup>a</sup>. Juliana Carvalho Tavares

Prof<sup>a</sup> Ângela Maria Ribeiro

Prof. Helton José dos Reis

Prof. André Ricardo Manssesini

Prof. Fabrício de Araújo Moreira

À minha esposa, com amor, admiração e gratidão  
por sua compreensão, carinho, presença e apoio ao

longo do período de elaboração deste trabalho.

Ao meu filho, Filipe, pela impulsão nesta jornada.

Aos meus pais, pelos exemplos de  
dignidade e diligência.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Caramelli, pela oportunidade, ensinamentos, crescimento científico e pessoal proporcionados.

Ao Dr. Henrique Cerqueira Guimarães, pela cumplicidade, apoio e modelo a ser admirado e seguido.

Ao Dr. Leonardo Cruz de Souza, pela lucidez e valiosas contribuições metodológicas e científicas.

A toda a equipe do Ambulatório de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital das Clínicas da UFMG, pela comunhão.

Aos pacientes e familiares, pela disponibilidade.

## RESUMO

**Introdução:** A relação entre transtornos mentais graves (SMI) e a variante comportamental da demência frontotemporal (DFTvc) não está formalmente reconhecida pela literatura atual. Contudo, os padrões de sintomas e desempenho cognitivo descritos são semelhantes para ambos, e ao menos um pequeno subgrupo de pacientes, compartilha de mutações genéticas patológicas comuns. **Objetivos:** Investigar o perfil clínico e sociodemográfico de uma amostra ambulatorial de pacientes com diagnóstico de DFTvc e comparar os com história de SMI àqueles sem o transtorno prévio; documentar a ocorrência de DFTvc sucedendo a SMI. **Métodos:** Estudo transversal avaliando pacientes consecutivamente selecionados, após receberem diagnóstico provável de DFTvc; tinham um familiar/responsável entrevistado e submetido à Entrevista Clínica Estruturada para Transtornos do Eixo I do DSM-IV (SCID-I). Posteriormente à categorização em dois grupos distintos - com ou sem SMI pregresso – os indivíduos passaram por avaliações cognitivas (Mini Exame do Estado Mental, fluência verbal, Bateria de Avaliação Frontal - FAB, teste de memória de figuras e reconhecimento de emoções faciais), funcionais (Questionário de Avaliações Funcionais, Escala de Estadiamento e Progressão da Demência Frontotemporal), fenotípicas (perfil de sintomas, Inventário Neuropsiquiátrico - NPI, uso de antipsicóticos e reflexos primitivos) e de história familiar (*Goldman Scale*). **Resultados:** Os pacientes com história prévia de SMI representaram mais de 1/3 da amostra ( $n = 17$ ; 36,9%), enquanto 63,1% ( $n = 29$ ) não apresentaram história de SMI. A principal nosologia identificada foi transtorno afetivo bipolar - TAB - (76,5%), assim distribuída: 64,7% TAB I, 5,9% TAB II e 5,9% TAB SOE. Ainda foram reconhecidos dois outros transtornos: transtorno esquizoafetivo (17,6%) e esquizofrenia (5,9%). Os grupos se diferenciaram no NPI-12 ( $p = 0,01$ ), uso de antipsicóticos ( $p = 0,01$ ), história familiar de psicose ( $p = 0,01$ ), presença de reflexos primitivos ( $p = 0,04$ ), desempenho na FAB ( $p = 0,01$ ), reconhecimento de emoções faciais ( $p = 0,03$ ), aprendizado do teste de figuras ( $p = 0,02$ ), na presença de apatia ( $p = 0,03$ ) e de comportamento estereotipado, compulsivo ou ritualístico ( $p = 0,01$ ). **Conclusões:** A presença de história de SMI pregresso nesta amostra de pacientes com DFTvc se mostrou achado comum e se relacionou a diversidade da apresentação clínica, mas não refletiu em mudanças sociodemográficas e tampouco se associou a maior hereditariedade da doença.

**Palavras-chave:** demência frontotemporal, esquizofrenia, transtorno bipolar, transtorno esquizoafetivo, transtornos esquizofreniformes, transtornos mentais.



## ABSTRACT

**Introduction:** *The relationship between severe mental illness (SMI) and the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD) is currently not formally recognized in the literature. However, the patterns of symptoms and cognitive performance used to describe both conditions are similar and, at least for a small subgroup of patients, both seem to share common pathological genetic mutations.* **Objectives:** *to investigate the sociodemographic and clinical profile of a sample of outpatients diagnosed with bvFTD and compare those with a history of SMI with those without; and to document the occurrence of bvFTD succeeding SMI.* **Methods:** *Cross-sectional study in which consecutively selected patients, after receiving a diagnosis of probable bvFTD, had a family/guardian interviewed and submitted to the Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders (SCID-I). After the categorization into two groups - with or without prior SMI – the subjects went through cognitive (Mini Mental Status Exam, verbal fluency, Frontal Assessment Battery - FAB, memory of figures test and recognition of facial emotions), functional (Functional Activities Questionnaire, Frontotemporal Dementia Rating Scale) phenotype (symptoms profile, Neuropsychiatric Inventory - NPI, use of antipsychotic drugs and primitive reflexes) and family history (Goldman Scale) assessments.* **Results:** *Patients with a history of prior SMI accounted for more than 1/3 of the sample (n = 17; 36.9%), while 63.1% (n = 29) showed no SMI history. The main nosology identified was bipolar affective disorder - BAD - (76.5%), distributed as follows: 64.7% BAD I, 5.9% and 5.9% BAD II and TAB NOS. Two other disorders were also recognized: schizoaffective disorder (17.6%) and schizophrenia (5.9%). The groups differed in NPI-12 (p = 0.01), antipsychotics (p = 0.01), family history of psychosis (p = 0.01), the presence of primitive reflexes (p = 0.04), FAB performance (p = 0.01), facial emotion recognition (p = 0.03), learning score in the memory of figures test (p = 0.02), in the presence of apathy (p = 0.03) and behavior stereotypic, compulsive or ritualistic (p = 0.01).* **Conclusions:** *A prior history of SMI was a common finding in this sample of bvFTD patients and seemed to modify their clinical presentation, but did not affect sociodemographic factors and was not associated with higher heritability of the disease.*

**Keywords:** *frontotemporal dementia; bipolar disorder, mental illness, psychotic disorders, schizoaffective disorder, schizophrenia.*

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ADAMHA</b>	<i>The Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Services Administration</i>
<b>AGD</b>	Doença por Grãos Argirofílicos
<b>APP</b>	Afasia Progressiva Primária
<b>APPNF</b>	Afasia Progressiva Primária Não Fluente
<b>BAD</b>	<i>Bipolar Affective Disorder</i>
<b>bvFTD</b>	<i>behavioral variant - Frontotemporal Dementia</i>
<b>C9ORF72</b>	<i>Chromosome 9 Open Reading Frame 72</i>
<b>CHM2B</b>	<i>Chromatin-Modifying Protein 2B</i>
<b>CID</b>	Classificação Internacional de Doenças
<b>DA</b>	Doença de Alzheimer
<b>DCB</b>	Degeneração Corticobasal
<b>DFT</b>	Demência Frontotemporal
<b>DFT-</b>	Demência Frontotemporal sem história de transtorno mental grave
<b>DFT+</b>	Demência Frontotemporal com história de transtorno mental grave
<b>DFTvc</b>	Demência Frontotemporal – variante comportamental
<b>DLFT</b>	Degeneração Lobar Frontotemporal
<b>DNM</b>	Doença do Neurônio Motor
<b>DPP</b>	Demência da Doença de Parkinson
<b>DS</b>	Demência Semântica
<b>DSM</b>	Manual Estatístico e Diagnóstico de Transtornos Mentais
<b>EDFT</b>	Escala de Estadiamento e Progressão da Demência Frontotemporal
<b>ELA</b>	Esclerose Lateral Amiotrófica
<b>ENF</b>	Emaranhados Neurofibrilares
<b>FAB</b>	Bateria de Avaliação Frontal
<b>FRS</b>	<i>Frontal Temporal Dementia Rating Scale</i>
<b>FTC<math>\beta</math></b>	Fator transformador de crescimento $\beta$

<b>FTD</b>	<i>Frontotemporal Dementia</i>
<b>FTD-3</b>	Demência Frontotemporal associada ao cromossomo 3
<b>FTDC</b>	<i>International consensus criteria for behavioural variant Frontotemporal Dementia</i>
<b>FUS</b>	Proteína Fundida em Sarcoma
<b>GAF</b>	Avaliação Global do Funcionamento
<b>GRN</b>	Granulina
<b>GWAS</b>	Estudo de Associação Ampla de Genoma
<b>HC</b>	Hospital das Clínicas
<b>HNRNPA1</b>	<i>Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein A2</i>
<b>HNRNPA2B1</b>	<i>Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein B1</i>
<b>IL</b>	Interleucina
<b>LCR</b>	Líquor Cefalorraquidiano
<b>MAPT</b>	<i>Microtubule Associated Protein Tau</i>
<b>MEEM</b>	Mini Exame do Estado Mental
<b>MPS</b>	Proteinopatia Multissistêmica
<b>NIA-AA</b>	<i>National Institute on Aging-Alzheimer's Association</i>
<b>NIMH</b>	<i>National Institute of Mental Health</i>
<b>NPI</b>	Inventário Neuropsiquiátrico
<b>PSP</b>	Paralisia Supranuclear Progressiva
<b>QAF</b>	Questionário de Avaliação Funcional
<b>QIS-DFT</b>	Questionário para Investigação de Sintomas da Demência Frontotemporal
<b>SCID-I</b>	Entrevista Clínica Estruturada para Transtornos do Eixo I do DSM-IV
<b>SMI</b>	<i>Serious or Severe Mental Illness</i>
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>SOE</b>	Sem Outra Especificação
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
<b>SQSTM1</b>	<i>Sequestosome 1</i>
<b>SZA</b>	Transtorno Esquizoafetivo
<b>SZF</b>	Esquizofrenia
<b>TAB</b>	Transtorno Afetivo Bipolar
<b>TARDBP</b>	<i>TAR DNA Binding Protein</i>

<b>TDP-43</b>	<i>Transactive Response DNA Binding Protein 43 kDa</i>
<b>TNF</b>	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
<b>U</b>	<i>Ubiquitina</i>
<b>UBQLN2</b>	<i>Ubiquilina 2</i>
<b>UFMG</b>	Universidade Federal de Minas Gerais
<b>UPS</b>	<i>Ubiquitin Proteasome System</i>
<b>VCP</b>	<i>Valosin-Containing Protein-1</i>

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Apresentações clínicas da demência frontotemporal.....	21
Figura 2 – Neuropatologia da degeneração lobar frontotemporal.....	26
Figura 3 – Seleção e distribuição dos pacientes.....	47
Figura 4 – Caracterização da amostra.....	48
Figura 5 – Distribuição dos diagnósticos psiquiátricos do grupo DFT+.....	48

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Critérios clínicos para o diagnóstico de demência (NIA-AA).....	19
Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas da amostra.....	50
Tabela 2 – Comparação entre os grupos conforme seus desempenhos nas avaliações empregadas.....	51

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>1.1 Demência.....</b>	<b>18</b>
<b>1.2 Demência frontotemporal.....</b>	<b>20</b>
<b>1.2.1 Epidemiologia.....</b>	<b>21</b>
<b>1.2.2 Apresentações clínicas.....</b>	<b>21</b>
<b>1.2.3 Genética e histopatologia.....</b>	<b>22</b>
<b>1.2.3.1 Genética.....</b>	<b>22</b>
1.2.3.1.1 <i>MAPT</i> .....	22
1.2.3.1.2 <i>C9ORF72</i> .....	23
1.2.3.1.3 <i>GRN</i> .....	23
1.2.3.1.4 <i>CHROMATIN-MODIFYING PROTEIN 2B (CHM2B)</i> .....	24
1.2.3.1.5 <i>VALOSIN-CONTAINING PROTEIN-1 (VCP)</i> .....	24
1.2.3.1.6 <i>FUS</i> .....	24
1.2.3.1.7 <i>UBIQUILINA 2 (UBQLN2)</i> .....	24
1.2.3.1.8 <i>TAR DNA BINDING PROTEIN (TARDBP)</i> .....	25
1.2.3.1.9 <i>HETEROGENEOUS NUCLEAR RIBONUCLEOPROTEIN A2/B1 e A1 (HNRNPA2B1 e HNRNPA1)</i> .....	25
1.2.3.1.10 <i>SEQUESTOSOME 1 (SQSTM1)</i> .....	25
<b>1.2.3.2 Neuropatologia.....</b>	<b>25</b>
1.2.3.2.1 DLFT-tau.....	26
1.2.3.2.2 DLFT-TDP 43.....	27
1.2.4.2.3 DLFT-FUS.....	27
1.2.4.2.4 DLFT-UPS.....	27
<b>1.2.5 Neurobiologia.....</b>	<b>28</b>
<b>1.2.6 Apresentações psiquiátricas da DFTvc.....</b>	<b>29</b>
<b>1.2.7 DFTvc: critérios diagnósticos.....</b>	<b>30</b>
1.2.7.1 Fenocópia.....	30
<b>1.3 Transtorno mental grave.....</b>	<b>31</b>
<b>1.3.1 Esquizofrenia.....</b>	<b>32</b>
<b>1.3.2 Transtorno esquizoafetivo.....</b>	<b>32</b>
<b>1.3.3 Transtorno afetivo bipolar.....</b>	<b>33</b>
<b>1.4 Declínio cognitivo e demência nos transtornos psiquiátricos graves.....</b>	<b>34</b>
<b>1.4.1 Hipótese evolutiva: neuroinflamação e neuroprogressão.....</b>	<b>35</b>
1.4.1.1 Resposta imune e citocinas.....	35
1.4.1.2 Inflamação e neuroprogressão.....	36
1.4.1.3 Inflamação e neurodegeneração.....	36
<b>1.4.2 Hipótese prodrômica.....</b>	<b>37</b>
1.4.2.1 Conceito.....	37
1.4.2.2 A possibilidade do pródromo psiquiátrico.....	37
<b>1.4.3 Considerações finais.....</b>	<b>39</b>

<b>2 RELEVÂNCIA.....</b>	<b>40</b>
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>41</b>
<b>3.1 Objetivo geral.....</b>	<b>41</b>
<b>3.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>41</b>
<b>4 METODOLOGIA.....</b>	<b>42</b>
<b>4.1 População do estudo.....</b>	<b>42</b>
<b>4.2 Critérios de inclusão.....</b>	<b>42</b>
<b>4.3 Critérios de exclusão.....</b>	<b>43</b>
<b>4.4 Desenho do estudo.....</b>	<b>43</b>
<b>4.5 Caracterização da amostra.....</b>	<b>44</b>
<b>4.5.1 Perfil sociodemográfico.....</b>	<b>44</b>
<b>4.5.2 Características clínicas.....</b>	<b>44</b>
<b>4.5.3 Hereditariedade e história familiar.....</b>	<b>45</b>
<b>4.5.4 Avaliação cognitiva e funcional.....</b>	<b>45</b>
<b>4.6 Aspectos éticos.....</b>	<b>45</b>
<b>4.7 Análise estatística.....</b>	<b>46</b>
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>47</b>
<b>5.1 Constituição da amostra.....</b>	<b>47</b>
<b>5.2 Caracterização amostral.....</b>	<b>47</b>
<b>5.3 Análise comparativa.....</b>	<b>49</b>
<b>5.3.1 Perfil sociodemográfico.....</b>	<b>49</b>
<b>5.4 Características clínicas.....</b>	<b>49</b>
<b>5.5 Hereditariedade e história familiar.....</b>	<b>49</b>
<b>5.6 Desempenhos cognitivos e funcionais.....</b>	<b>50</b>
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>52</b>
<b>7 LIMITAÇÕES.....</b>	<b>55</b>
<b>8 CONCLUSÕES.....</b>	<b>56</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>57</b>
<b>APÊNDICE I - ARTIGO "A DESCRIÇÃO DE KRAEPELIN DE MANIA CRÔNICA: UM QUADRO CLÍNICO QUE CORRESPONDE AO FENÓTIPO DA VARIANTE COMPORTAMENTAL DA DEMÊNCIA FRONTO-TEMPORAL".....</b>	<b>73</b>



<b>APÊNDICE II - QUESTIONÁRIO PARA INVESTIGAÇÃO DE SINTOMAS NA DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL QIS-DFT.....</b>	<b>79</b>
<b>ANEXO I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO..</b>	<b>83</b>
<b>ANEXO II - INVENTÁRIO NEUROPSIQUIÁTRICO.....</b>	<b>85</b>
<b>ANEXO III - <i>GOLDMAN SCALE</i>.....</b>	<b>86</b>
<b>ANEXO IV - MINIEXAME DO ESTADO MENTAL.....</b>	<b>87</b>
<b>ANEXO V -BATERIA DE AVALIAÇÃO FRONTAL.....</b>	<b>88</b>
<b>ANEXO VI - QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADES FUNCIONAIS.....</b>	<b>89</b>
<b>ANEXO VII - IDENTIFICAÇÃO DE EMOÇÕES FACIAIS.....</b>	<b>90</b>
<b>ANEXO VIII - ESCALA DE ESTADIAMENTO E PROGRESSÃO DA DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL.....</b>	<b>91</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Embora a mortalidade seja maior e a expectativa de vida muito menor na população com transtorno mental grave<sup>1</sup>, estudos epidemiológicos recentes sugerem que este grupo de indivíduos também é afetado, embora em menor proporção, pelas mesmas mudanças demográficas que promoveram o envelhecimento populacional em todo o mundo<sup>2,3</sup>.

Considerando pesquisas epidemiológicas em outras populações<sup>4</sup>, é razoável imaginar que neste grupo de indivíduos com doença mental grave, e que são normalmente expostos a um estilo de vida pouco saudável, sofrimento psicológico crônico, condições clínicas maltratadas e uso de drogas com ação central<sup>1</sup>, o declínio cognitivo e a demência no longo prazo sejam resultados prováveis, se eles chegarem à velhice.

Contudo, o diagnóstico de demência em um sujeito com histórico de transtorno psiquiátrico grave, tais como depressão unipolar recorrente/refratária, transtorno afetivo bipolar e transtornos do espectro da esquizofrenia, é uma tarefa desafiadora. A maioria das propostas diagnósticas de transtornos neurocognitivos afirma que seus *déficits* "não devem ser mais bem explicados" por uma condição psiquiátrica. Na verdade, há uma tendência geral de atribuir a um distúrbio basal, neurológico ou psiquiátrico, novos sintomas ou sinais supostamente decorrentes de mau funcionamento do cérebro.

De fato, a relação entre transtornos mentais graves e demência tem sido remotamente reconhecida desde a descrição de *Kraepelin* de "demência precoce". Além disso, hoje em dia é ponto assente que os sintomas psiquiátricos, tais como alterações de humor, delírios, alucinações, ansiedade e outros, constituem uma característica essencial das demências<sup>5</sup>. Infelizmente, no entanto, existem poucos relatos que avaliaram sistematicamente a questão - demência sobrepondo transtorno psiquiátrico de vida toda - e ainda estamos longe de chegar a um consenso sobre a neurobiologia desse fenômeno.

Em outras palavras, não está claro se a síndrome demencial observada nesses pacientes representa uma nova condição - como a Doença de Alzheimer (DA) - em uma pessoa sem transtorno mental prévio, mas com características clínicas modificadas pela desordem pré-mórbida; ou se, em alguns indivíduos, o declínio cognitivo observado deva ser considerado uma etapa natural associada à própria perturbação psiquiátrica.

O assunto torna-se ainda mais delicado quando a relação envolve a variante comportamental da demência frontotemporal (DFTvc), cujas alterações de personalidade e comportamentos sociais inadequados são o núcleo da apresentação, com declínio da conduta interpessoal e social, embotamento afetivo e perda de *insight*.

Deveras, a DFTvc compartilha diversos sintomas de doenças psiquiátricas primárias, dentre elas esquizofrenia (SZF), transtorno esquizoafetivo (SZA), personalidade *borderline* e transtorno afetivo bipolar (TAB), e dividem similar topografia de acometimento, especialmente córtex pré-frontal, cíngulo anterior, giro temporal superior e médio, amígdala e hipocampo, com comprometimento de circuitos prefronto-estriato-pálido-talâmico-límbicos<sup>6</sup>. As similaridades tornam-se ainda mais atormentadoras quando se considera a possibilidade de superposição de sintomas naqueles indivíduos com história psiquiátrica de vida toda.

À vista disso, tornam-se pertinentes os questionamentos a respeito de possível substrato neuropatológico comum, e formulação de hipóteses para a relação entre as duas entidades clínicas.

### 1.1 Demência

A demência é síndrome clínica definida pelo declínio cognitivo e/ou comportamental abaixo do nível pré-mórbido, com intensidade suficiente para impactar o funcionamento da vida diária normal e que não ocorre apenas durante estados de *delirium* ou confusão mental<sup>7</sup>. Trata-se de síndrome médica com diversas etiologias possíveis, com ou sem acometimento estrutural do Sistema Nervoso Central (SNC), podendo ser classificada em primária, secundária e vascular, segundo Consenso Sueco de 1996<sup>8</sup>. É denominada precoce (pré-senil) quando manifestada antes dos 65 anos, e tardia (senil) quando a idade de início é de 65 anos ou mais<sup>9</sup>.

Os critérios diagnósticos da síndrome demencial ainda são objeto de discussão. Enquanto novas propostas diagnósticas não incluem acometimento obrigatório de domínio específico, a décima edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-10)<sup>10</sup> e a quarta edição revisada do Manual Estatístico e Diagnóstico de Transtornos Mentais (DSM-IV-TR)<sup>11</sup> exigem comprometimento da memória.

A quinta edição do manual (DSM-5)<sup>12</sup> traz o conceito de Transtorno Neurocognitivo Leve e Maior, reservando o uso do termo demência para situações em que a síndrome apresenta etiologia presumível e a nomenclatura esteja consagrada. A Academia Brasileira de Neurologia recomenda a proposta mais atual do grupo de trabalho do *National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA)*<sup>7</sup>, conforme Quadro 1.

Quadro 1 - Critérios clínicos para o diagnóstico de demência (NIA-AA)

<p><b>1. Demência é diagnosticada quando há sintomas cognitivos ou comportamentais (neuropsiquiátricos) que:</b></p> <p>1.1. Interferem com a habilidade no trabalho ou em atividades usuais;</p> <p>1.2. Representam declínio em relação a níveis prévios de funcionamento e desempenho;</p> <p>1.3. Não são explicáveis por <i>delirium</i> (estado confusional agudo) ou doença psiquiátrica maior;</p>
<p><b>2. O comprometimento cognitivo é detectado e diagnosticado mediante combinação de:</b></p> <p>2.1. Anamnese com paciente e informante que tenha conhecimento da história; e</p> <p>2.2. Avaliação cognitiva objetiva, mediante exame breve do estado mental ou avaliação neuropsicológica. A avaliação neuropsicológica deve ser realizada quando a anamnese e o exame cognitivo breve realizado pelo médico não forem suficientes para permitir diagnóstico confiável.</p>
<p><b>3. Os comprometimentos cognitivos ou comportamentais afetam no mínimo dois dos seguintes domínios:</b></p> <p>3.1. Memória, caracterizado por comprometimento da capacidade para adquirir ou evocar informações recentes, com sintomas que incluem: repetição das mesmas perguntas ou assuntos, esquecimento de eventos, compromissos ou do lugar onde guardou seus pertences;</p> <p>3.2. Funções executivas, caracterizado por comprometimento do raciocínio, da realização de tarefas complexas e do julgamento, com sintomas tais como: compreensão pobre de situações de risco, redução da capacidade para cuidar das finanças, de tomar decisões e de planejar atividades complexas ou sequenciais;</p> <p>3.3. Habilidades visuais-espaciais, com sintomas que incluem: incapacidade de reconhecer faces ou objetos comuns, encontrar objetos no campo visual, dificuldade para manusear utensílios, para vestir-se, não explicáveis por deficiência visual ou motora;</p> <p>3.4. Linguagem (expressão, compreensão, leitura e escrita), com sintomas que incluem: dificuldade para encontrar e/ou compreender palavras, erros ao falar e escrever, com trocas de palavras ou fonemas, não explicáveis por déficit sensorial ou motor;</p> <p>3.5. Personalidade ou comportamento, com sintomas que incluem alterações do humor (labilidade, flutuações incharacterísticas), agitação, apatia, desinteresse, isolamento social, perda de empatia, desinibição, comportamentos obsessivos, compulsivos ou socialmente inaceitáveis.</p>

Fonte: McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, et al (2011)

As demências primárias apresentam comprometimento do SNC e podem exibir predomínio frontotemporal, como na DFT, com mudanças comportamentais e de personalidade progressivas e/ou comprometimento da linguagem, ou temporoparietal, como na DA, caracterizada por alterações da memória, praxia e gnosia. Outras demências primárias, dentre elas demência da doença de Huntington, paralisia supranuclear progressiva (PSP) e demência da doença de Parkinson (DPP), são marcadas por disfunção executiva, lentificação e distúrbios motores<sup>13</sup>.

As demências sem acometimento estrutural do SNC são causadas por doenças sistêmicas - tratáveis e potencialmente reversíveis - ou por efeito direto de drogas, anticolinérgicas, por exemplo, no SNC. As demências secundárias decorrem de doenças que podem gerar a síndrome se o SNC for acometido. São exemplos: infecções, intoxicações, tumores e traumas<sup>14</sup>.

A demência é denominada vascular, classificada também como secundária, quando sua etiologia está atrelada a doenças vasculares do SNC, podendo estar relacionada a fatores de risco vascular, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes, dislipidemia, dentre outros. São categorizadas em demência por múltiplos infartos, demência por infarto estrategicamente localizado e demência vascular subcortical<sup>15</sup>. A coexistência de lesões vasculares e DA infere ao diagnóstico de demência mista diante da dificuldade de definição das alterações mais relevantes.

## 1.2 Demência frontotemporal

A degeneração predominante das regiões frontais e temporais do córtex cerebral, primariamente descrita por *Arnold Pick* em 1892, constitui doença clínica caracterizada por alterações comportamentais e de personalidade progressivas e/ou comprometimento da linguagem<sup>16</sup>. Apesar da descrição remota, critérios diagnósticos formais e a classificação dos seus subtipos clínicos somente foram propostos há 20 anos, e encontram-se em intensa modificação desde então. Inicialmente elaborados por um consenso de pesquisadores provenientes de Lund, Suécia, e Manchester, Inglaterra (1994)<sup>17</sup>, os critérios foram a seguir aprimorados por consenso internacional (1998)<sup>18</sup>, de maneira a incluir as apresentações com acometimento predominante da linguagem.

Nesta ocasião propôs-se o termo degeneração lobar frontotemporal (DLFT) para um espectro amplo de apresentações clínicas, desde aquelas com predomínio de alterações comportamentais às afasias progressivas primárias (APP). Mais tarde, o termo DLFT ficou reservado ao diagnóstico histopatológico<sup>19, 20</sup> e os critérios clínicos para o diagnóstico da DFTvc foram revistos<sup>21</sup>, trazendo ganhos substanciais de sensibilidade.

Nesse mesmo ano foram detalhados, também, os critérios para a caracterização clínica de três subtipos de afasia progressiva primária<sup>22</sup>. Esse breve histórico fornece uma noção do quanto são recentes os esforços para a caracterização sintomatológica das apresentações da DFT, o que em parte justifica as dificuldades diagnósticas observadas na prática clínica.

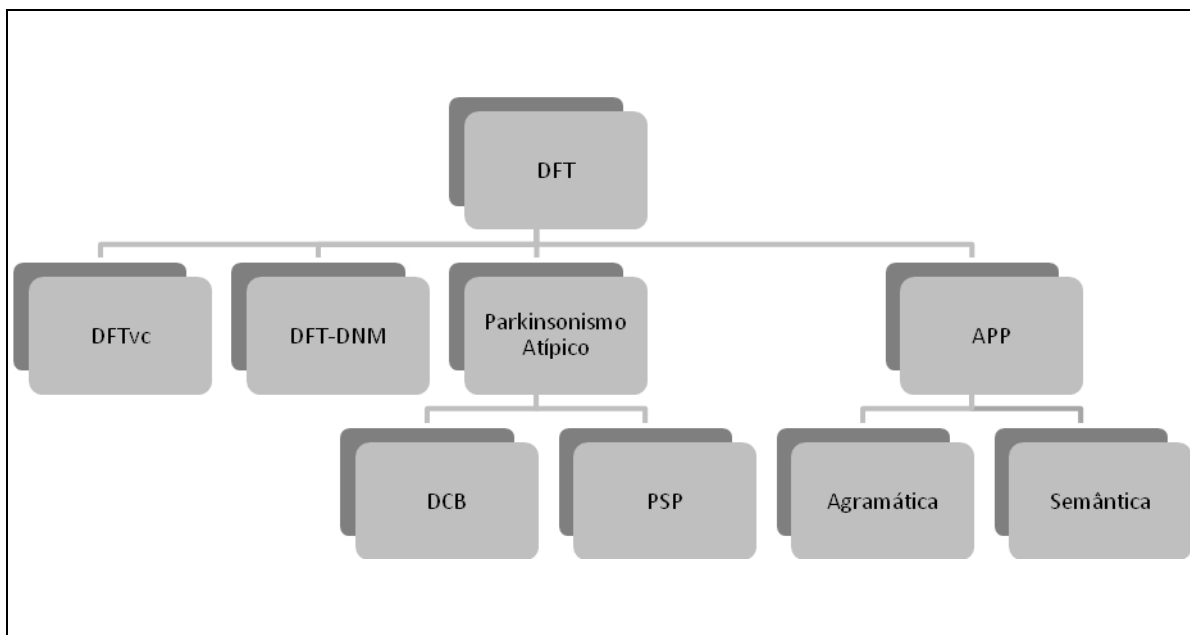
### 1.2.1 Epidemiologia

A importância da DFT é estampada pela sua relevância epidemiológica, representando cerca de 15% das doenças degenerativas primárias<sup>23,24</sup>. É considerada a segunda causa de demência pré-senil<sup>25</sup> e tem na variante comportamental sua mais importante apresentação, com mais da metade dos casos de DFT<sup>26</sup>. Além disso, a DFTvc é a forma com maior índice de hereditariedade e apresentação mais precoce, seguida pelas manifestações com acometimento da linguagem. O pico de incidência parece estar entre a sexta e a sétima décadas de vida e a prevalência, provavelmente subestimada, aparenta estar entre 15-22 / 100.000<sup>26</sup>.

### 1.2.2 Apresentações clínicas

Uma diversidade de apresentações clínicas está sob o espectro patológico da DLFT e seus principais fenótipos são classificados em DFTvc - síndrome clínica mais comum – e em variações com acometimento predominante de linguagem, sendo elas a demência semântica (DS) e a afasia progressiva primária (APP) agramática (não fluente - APPNF). A DFT ainda pode co-ocorrer com doença do neurônio motor (DFT-DNM) ou com parkinsonismo atípico, na degeneração corticobasal (DCB) e na PSP<sup>27</sup> (Figura 1).

Figura 1 – Apresentações clínicas da demência frontotemporal



### 1.2.3 Genética e histopatologia

Em paralelo aos avanços na caracterização sintomatológica do espectro, a identificação de um punhado de mutações associadas à DFT contribuiu de maneira inequívoca para o reconhecimento de que o substrato patológico que dá origem ao fenótipo clínico também é bastante heterogêneo, e se expressa tanto clínica quanto do ponto de vista de neuroimagem por apresentações variadas. Apesar desta miríade de fenótipos possíveis, há uma clara predileção por um padrão de atrofia das regiões frontais e temporais. As porções preferencialmente afetadas, segundo estudos que utilizaram morfometria baseada em *voxels* por meio de ressonância magnética cerebral, correspondem às regiões mediais do lobo frontal - em especial aquelas que incluem o giro do cíngulo, as regiões orbitofrontais mediais e as regiões frontopolares - além das regiões frontoinsulares<sup>28</sup>. Os lobos temporais também são frequentemente afetados, mesmo nas apresentações comportamentais, destacando-se em especial o acometimento temporal inferopolar. A neurociência contemporânea ainda se dedica a compreender as razões desta predileção topográfica, que é compartilhada por processos patológicos variados<sup>29</sup>.

#### 1.2.3.1 Genética

A DFT apresenta importante hereditariedade e 40-50% dos casos são considerados familiares, sendo que 10 % apresentam padrão autossômico dominante<sup>30</sup>. As mutações mais comuns ocorrem nos genes MAPT (*microtubule associated protein tau*), C9ORF72 (*chromosome 9 open reading frame 72*) e GRN (*granulina*), representando 25% dos casos de DFT<sup>31,32,33</sup>.

##### 1.2.3.1.1 MAPT

O gene MAPT está localizado no cromossomo 17 e codifica a proteína tau associada a microtúbulos, promovendo sua montagem e estabilização<sup>34</sup>. As mutações MAPT se dividem em dois grupos, com mecanismos patogênicos distintos: o primeiro grupo, composto por mutações *missense* e deleções, modifica a proteína tau e a sua função de modo a aumentar ou diminuir a sua interação com os microtúbulos; o segundo grupo de mutações muda a razão 3R:4R – aumentando 4R – o que gera um acréscimo de inclusões filamentosas e está associada a neurodegeneração<sup>35</sup>.

A mutação de MAPT é encontrada em 3-11% de coortes de pacientes portadores de DFT. Apresenta idade média de início dos sintomas varia entre 46 e 57 anos e as apresentações tardias são raras<sup>34</sup>.

#### 1.2.3.1.2 *C9ORF72*

Localizado no cromossomo 9, o gene *C9ORF72* ainda não tem a função de sua proteína correspondente bem estabelecida. No entanto, há evidências que sugerem que ela regule os processos relacionados ao sistema endossomal e à autofagia<sup>36</sup>.

A expansão das repetições de hexanucleotídeos a região intrônica do gene foi descoberta como causa de DFT, esclerose lateral amiotrófica (ELA) e DFT-DNM em 2011, por dois grupos de pesquisa independentes<sup>33,37,38</sup>. Contudo, o mecanismo com o qual a expansão gera neurodegeneração e o número de repetições necessárias para causar doença permanece incerto. Acredita-se que uma contagem mínima de 30 repetições seja patogênica e que existam dois mecanismos possíveis de patogenia: através de toxicidade mediada por RNA e polipeptídios ou por toxicidade mediada apenas por polipeptídios<sup>39</sup>.

A mutação em *C9ORF72* é responsável por um terço dos casos familiares de DFT e ELA. Além disso, está presente em 4-21% dos pacientes com apresentações esporádicas da doença<sup>40</sup>. A idade média de início dos sintomas está entre 49 a 67 anos<sup>34</sup>.

#### 1.2.3.1.3 *GRN*

O gene *GRN* está localizado no cromossomo 17 e codifica a progranulina, proteína com 593 aminoácidos e expressa principalmente em células epiteliais, hematopoéticas, neurônios e microglia. A progranulina, proteína sintetizada pelo gene, tem propriedades neurotróficas, além de participar ativamente de processos inflamatórios.

Cerca de 70 mutações patogênicas de *GRN* foram descritas na literatura. Em coortes de DFT, as mutações em *GRN* foram encontradas em 4-12% dos casos, com padrão de herança autossômica dominante e penetrância estimada em 50-60% aos 60 anos, e maior do que 90% aos 70 anos de idade<sup>34,41</sup>.

A idade de início dos sintomas está entre 35 e 87 anos, com média entre 57 a 62 anos e de 1 a 23 anos (média 5-9 anos)<sup>34,42</sup>.



Além da variabilidade fenotípica entre famílias, há grande variabilidade na apresentação clínica entre indivíduos de uma mesma família, com diferenças robustas na idade do aparecimento de sintomas<sup>43</sup>.

#### 1.2.3.1.4 *CHROMATIN-MODIFYING PROTEIN 2B (CHM2B)*

Localizado no cromossomo 3 o gene *CHM2B* participa da degradação de proteínas associada a endossomos e lisossomos<sup>44</sup>. Mutações *nonsense* do *CHM2B* são causa rara DFT e demonstraram padrão autossômico dominante de herança, além de início do quadro mais tardio (média de 68 anos) e 10 anos de duração média dos sintomas<sup>45</sup>.

#### 1.2.3.1.5 *VALOSIN-CONTAINING PROTEIN-1 (VCP)*

O gene *VCP* está localizado no cromossomo 9 e é relacionado a diversos processos celulares, incluindo degradação de proteínas pelo sistema ubiquitina-proteassoma e autofagia. As mutações no gene levam a falha no processo de degradação de proteínas e conseqüentemente à neurodegeneração. A transmissão acontece em padrão autossômico dominante e cerca de 30% dos casos desenvolve DFTvc. Contudo, a mutação de *VCP* é responsável por apenas 2% dos casos de DFT<sup>46,47</sup>.

#### 1.2.3.1.6 *FUS*

O gene *FUS* codifica a proteína fundida em sarcoma (FUS), responsável por diversos papéis no metabolismo de RNA. Mutações neste gene - 23 descritas até o momento - parecem causar neurodegeneração tanto por meio de aumento de toxicidade quanto por redução de funcionalidade, mas são apenas causa rara de demência<sup>34,48</sup>.

#### 1.2.3.1.7 *UBIQUILINA 2 (UBQLN2)*

O gene *Ubiquilina 2* está localizado no cromossomo X e vinculado ao sistema ubiquitina-proteassoma, importante via proteolítica que exhibe mau funcionamento diante de mutações em *UBQLN2*<sup>49</sup>. A presença de mutações *UBQLN2* é rara em coortes de DFT e a maioria dos carreadores acaba por desenvolver ELA.

Apresenta idade de início de sintomas usualmente mais baixa, especialmente em homens - média de 33 anos -, mas tem prevalência igual para ambos os sexos devido ao padrão de herança ligada ao X dominante, com penetrância alta, ainda que incompleta<sup>34</sup>.

#### 1.2.3.1.8 *TAR DNA BINDING PROTEIN (TARDBP)*

O gene *TARDBP*, localizado no cromossomo 1, é responsável pela codificação da proteína TDP-43 (*transactive response DNA binding protein 43 kDa*) e sua mutação tem como principal manifestação fenotípica a esclerose lateral amiotrófica - responsável por 5% dos casos familiares - mas é causa rara de DFT ou DFT-DNM<sup>50,51</sup>.

Os relatos apontam para grande variabilidade na idade de início dos sintomas (29 a 77 anos)<sup>34</sup>.

#### 1.2.3.1.9 *HETEROGENEOUS NUCLEAR RIBONUCLEOPROTEIN A2/B1 e A1 (HNRNPA2B1 e HNRNPA1)*

São causas muito raras de proteinopatia multissistêmica (MPS), fenótipo que inclui DFT, doença de Paget óssea, miopatia com corpos de inclusão e DNM<sup>52</sup>.

#### 1.2.3.1.10 *SEQUESTOSOME 1 (SQSTM1)*

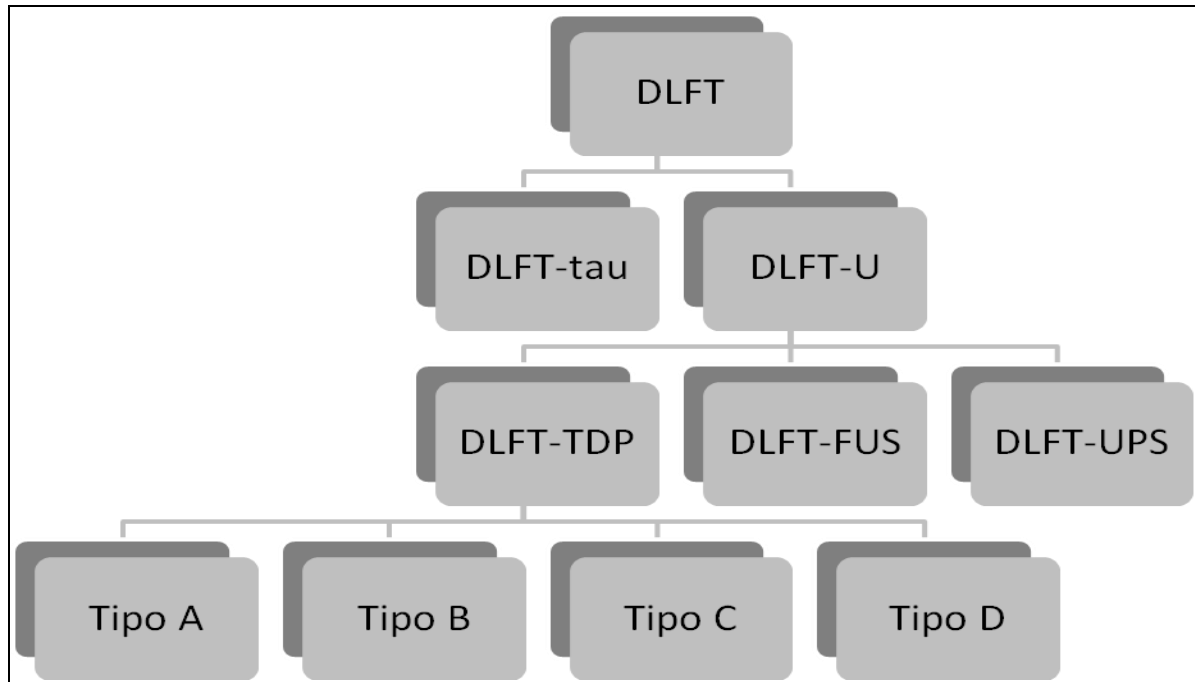
Mutações em *SQSTM1* são identificadas em 0,9-3% dos casos de ELA e DFT, mas a principal apresentação fenotípica da mutação é a doença de Paget, encontrada em até 50% dos casos familiares da doença<sup>34,53</sup>.

#### 1.2.3.2 *Neuropatologia*

Ao nível histopatológico, a doença denomina-se DLFT e, historicamente, dividiu-se em dois grupos: um grupo que continha inclusões de proteína tau hiperfosforilada, portanto denominado de patologia tau-positiva (DLFT-tau); outro grupo, representado por mais de 50% dos achados, com patologia tau-negativa, ubiquitina positiva, nomeado então DLFT-U. O grupo DLFT-tau englobaria casos de DCB, PSP ou patologia associada a mutações no gene *MAPT*. Por sua vez, mais tarde, percebeu-se que o grupo DLFT-U apresentava em sua maioria patologia ligada a anormalidades na proteína de ligação TDP-43 e, então, subdividiu-se em

três outros: patologia TDP-43-positiva (DLFT-TDP), patologia FUS-positiva (DLFT-FUS) e uma minoria de casos correspondente a uma patologia TDP-43 e FUS-negativa, designada de DLFT-UPS (Figura 2)<sup>19,20,54</sup>

Figura 2 – Neuropatologia da degeneração lobar frontotemporal



Fonte: o autor

#### 1.2.3.2.1 DLFT-tau

A proteína tau pertence a um grupo de proteínas associadas aos microtúbulos celulares e é basicamente responsável pela estabilização destes. No cérebro adulto normal a proteína tau aparece em seis isoformas, das quais três contêm três sítios de ligação a microtúbulos (tau 3R) e três contêm quatro sítios de ligação a microtúbulos (tau 4R), normalmente em razão de 1:1, e mudanças nessa razão estariam vinculadas à neurodegeneração<sup>55</sup>. Essa diferenciação distingue grupos diferentes de DLFT ligadas a tauopatias em patologias do espectro 3R, 4R e combinação 3R e 4R. Assim, o tecido cerebral de pacientes com DLFT com corpúsculos de Pick é caracterizado bioquimicamente por tau predominantemente 3R, enquanto DCB, PSP e doença por grãos argirofílicos (AGD) são predominantemente 4R<sup>56</sup>. Já os emaranhados neurofibrilares (ENF) da DA têm inclusões que contêm uma combinação de tau 3R e 4R<sup>57</sup>.

#### 1.2.3.2.2 DLFT-TDP 43

A proteína TAR de ligação de DNA 43 (TDP-43, codificada pelo gene TARDBP) estabeleceu-se como uma proteína patológica primária ligada a neurodegeneração na DLFT e na ELA. A classificação da neuropatologia ligada a TDP-43 foi recentemente unificada e subdividida em ordem decrescente de frequência<sup>58</sup>:

- A) Subtipo mais comum, relacionado à mutação de GRN e fenótipos de DFTvc e APPNF.
- B) Subtipo com forte relação à DNM e demência (DFT-DNM), e à mutação de *C9ORF72*.
- C) Subtipo ligado especialmente à DS, mas também à DFTvc.
- D) Subtipo mais raro, com apresentação fenotípica complexa: miopatia com corpos de inclusão, doença de Paget, DFTvc e DNM. Está relacionado à mutação de *VCP*.

#### 1.2.4.2.3 DLFT-FUS

Cerca de 10% dos casos de DLFT apresenta histopatologia tau/ TDP-43 negativa, mas em sua maioria são imunorreativos à proteína fundida em sarcoma (FUS). O conceito de DLFT-FUS incorporou três subtipos histológicos anteriores: DLFT-U atípica, com inclusão de neurofilamentos intermediários e doença com corpúsculos de inclusão basofílicos<sup>59</sup>.

#### 1.2.4.2.4 DLFT-UPS

A neuropatologia destes casos foi designada FTLD-UPS porque as inclusões foram apenas detectáveis com imuno-histoquímica contra proteínas do sistema ubiquitina-proteassoma (*ubiquitin proteasome system* - UPS). A designação FTLD-UPS é adequada para pelo menos uma condição: DFT associada ao cromossomo 3 (FTD-3), causada por mutações no gene *CHMP2B*<sup>20</sup>.

### 1.2.5 Neurobiologia

Ainda é incipiente o entendimento quanto ao papel neurobiológico desempenhado pelas regiões cerebrais precocemente acometidas ao longo do processo degenerativo que caracteriza o espectro da DFT<sup>60</sup>, capaz de determinar quadros clínicos tão dramaticamente perturbadores.

Reconhece-se nos lobos frontais e suas múltiplas conexões a regulação de aspectos essenciais do comportamento humano, ressaltando-se em especial aqueles que resultam do processo de tomada de decisão<sup>61</sup>. Neste intrincado mecanismo, o indivíduo tem que ser capaz de atribuir valor a determinados objetos (como comida, dinheiro) e às situações que sinalizem a disponibilidade dos mesmos. Adicionalmente, é preciso avaliar os custos (preço, dispêndio de esforço, riscos, probabilidade de ganho) referentes às ações indicadas para o alcance do objetivo, além de ser capaz de antecipar resultados de longo prazo a partir de escolhas feitas no momento presente. Além disso, o indivíduo deve atualizar dinamicamente estes valores conforme se modificam as circunstâncias ambientais (disponibilidade) ou individuais (saciedade) que contribuía para a valoração do objeto desejado. Neste dinâmico processo, ainda, é preciso ser capaz de inibir respostas comportamentais quando as mesmas não são mais recompensadoras, ou quando seus custos são desvantajosos ou mesmo deletérios, no curto e no longo prazo. Todo este processamento permite ao cérebro traduzir decisão em ação<sup>62</sup>, resultando no fenômeno que compreendemos como motivação. Perturbações neste processo podem, portanto, provocar escolhas compulsivas, espúrias, inconsequentes ou impulsivas em um extremo, e a inércia, desinteresse e falta de empenho em outro.

A partir das aferências provenientes dos lobos temporais, em especial de sua porção polar e da amígdala, o lobo frontal contribui para o processamento de um repertório adicional de condutas valorosamente adaptativas. De fato, a importância dos lobos temporais para a modulação do comportamento dos primatas é reconhecida há décadas. Em experimentos com lobectomias bitemporais, *Kluver* e *Bucy* descreveram a emergência de hipersexualidade, hiperoralidade, além de insensibilidade a estímulos ameaçadores nos macacos lobectomizados<sup>63</sup>. Estas conexões frontotemporais são fundamentais para que o indivíduo seja capaz de inferir a intenção dos seus pares em situações diversas, ajustando a resposta comportamental ao bem-estar do grupo social ou à sua autopreservação<sup>64,65</sup>. Estes circuitos estão implicados também na produção de uma resposta adaptativa a estímulos ambientais ou sociais que representem potenciais ameaças, modulando respostas de “fuga ou luta”, nem sempre adequadas ao contexto da vida em comunidade<sup>66</sup>. Atribui-se também a esta interação a

capacidade de regular as respostas afetivas, adequando-as ao contexto social vigente e promovendo atitudes pró-sociais adaptativas<sup>67</sup>.

Todo este sofisticado ajuste comportamental é fundamental para uma vida bem sucedida, tanto do ponto de vista individual quanto em sociedade. Este repertório de comportamentos é bem mais vasto e ecologicamente muito mais relevante do que as funções executivas clássicas, primariamente descritas a partir de pacientes com lesões que acometem as porções dorsolaterais do lobo frontal, e fortemente envolvidas com os processos de memória operacional e controle atencional<sup>68</sup>. Não é de se surpreender, portanto, que processos degenerativos que afetam estes circuitos ou transtornos psiquiátricos que promovam disfunção dos mesmos, possam ser profundamente perturbadores para o funcionamento do paciente em seu dia a dia.

### ***1.2.6 Apresentações psiquiátricas da DFTvc***

Os sintomas de características psiquiátricas podem preceder ou mascarar o declínio cognitivo dos portadores de DFTvc e como resultado os pacientes com as primeiras alterações comportamentais da doença estão mais propensos a buscar ajuda especializada psiquiátrica, e não raramente recebem diagnóstico de transtorno psiquiátrico cardinal<sup>69,70</sup>.

As manifestações iniciais mais comuns da DFTvc são apatia, desinteresse, falta de iniciativa e inatividade, quadro amiúde diagnosticado equivocadamente como depressão maior<sup>71, 72</sup>. Por outro lado, a desinibição, hipersexualidade, comportamentos compulsivos e redução da necessidade de sono podem ser confundidos com a síndrome de mania/hipomania do transtorno afetivo bipolar. De fato, este diagnóstico foi frequentemente levantado em uma coorte na qual 50% dos pacientes foram diagnosticados com transtorno psiquiátrico primário antes de ter a DFT reconhecida, atrás apenas transtorno depressivo maior<sup>73</sup>.

Embora não constituam critério diagnóstico formal para DFTvc, sintomas psicóticos não são raras manifestações da doença, aparecendo em cerca de 10-20% dos pacientes<sup>74,75</sup>. Podem ser confundidos com sintomas psicóticos esquizofrênicos, e a SZF também pode ser lembrada no declínio da habilidade de manifestar ou expressar sentimentos da DFTvc. Tal exibição evoca o embotamento afetivo classicamente descrito por *Bleuler* no “Grupo das Esquizofrenias”<sup>76,77</sup>, sintoma mais tarde categorizado como parte da apresentação negativa da doença em 1974<sup>78</sup>. Em 1988, *Weinberger* notou que esse grupo de sintomas era - numa tradução livre - “fenomenologicamente semelhante a muitas das características dos pacientes com doença do lobo frontal”<sup>79</sup>. Tal afirmação motivou *Ziauddeen* e colaboradores a comparar

os sintomas negativos da SZF com os da síndrome do lobo frontal. Eles descobriram resultados muito semelhantes entre os grupos, com as diferenças atribuídas à presença adicional de desinibição na síndrome frontal<sup>80</sup>.

Ainda constituem alterações comportamentais apresentadas pelos pacientes DFTvc e divididas com as síndromes psiquiátricas: impulsividade, irritabilidade, falta de empatia, comportamento antissocial e até mesmo criminoso, e alterações alimentares, como compulsões e predileção por doces<sup>81,82,83,84,85</sup>. Por fim, apesar dos comportamentos compulsivos e colecionismo serem apresentações frequentes, diagnóstico de transtorno obsessivo-compulsivo não configura achado comum em avaliações retrospectivas de pacientes DFTvc<sup>71</sup>.

### ***1.2.7 DFTvc: critérios diagnósticos***

De acordo com as recomendações atuais, um fenótipo DFTvc pode ser verificado se constatada deterioração do comportamento e/ou da cognição progressivos, caracterizados pela presença de pelo menos três de seis sintomas centrais possíveis, incluindo cinco domínios de comportamento - 1) desinibição social; 2) apatia; 3) perda da simpatia ou empatia; 4) comportamento perseverativo, estereotipado ou compulsivo; 5) hiperoralidade e mudanças dietéticas, e uma sexta manifestação, representada por perfil neuropsicológico caracterizado por disfunção executiva, com relativa preservação da memória episódica e habilidades visuais-espaciais. O diagnóstico é dado como provável quando evidenciada atrofia frontal e/ou temporal anterior em exame de imagem (estrutural ou funcional). O diagnóstico definitivo de DFTvc fica reservado somente aos casos com confirmação histopatológica e/ou presença de mutação genética sabidamente patogênica.<sup>21</sup>

#### ***1.2.7.1 Fenocópia***

Uma fenocópia é definida como um fenótipo não geneticamente provocado que imita ou se assemelha a outro geneticamente gerado, ou fenótipos idênticos causados por variantes genéticas de uma mutação principal. Em DFTvc, uma fenocópia apresenta as características centrais da síndrome clínica, porém com padrão lentamente progressivo, ou sem progressão alguma, e com pouca ou nenhuma alteração de neuroimagem<sup>86</sup>.

*Davies* e colaboradores descreveram 31 pacientes com características típicas de DFTvc, mas com ausência de atrofia cerebral em exame de imagem inicial. Esse grupo de

pacientes apresentou sobrevida significativamente maior do que aqueles com atrofia<sup>87</sup>. Para esses casos, transtornos mentais graves são considerados causas subjacentes da apresentação clínica<sup>88</sup>.

### 1.3 Transtorno mental grave

Transtorno mental grave - do Inglês *serious or severe mental illness* (SMI) - é um conceito geralmente estabelecido por sua duração e prejuízo funcional que produz. Incluem-se quadros que provocam sintomas psicóticos, como esquizofrenia (SZF) e transtorno esquizoafetivo (SZA), e formas graves de outros distúrbios, como depressão maior e transtorno afetivo bipolar (TAB)<sup>89</sup>. Em extensa revisão acerca do tema, *Shinnar et al*<sup>90</sup> concluíram que o mais abrangente e representativo conceito de transtorno mental grave fora proposto em 1987 pelo *National Institute of Mental Health* (NIMH), que definia SMI como um diagnóstico de psicose não orgânica ou um transtorno de personalidade; com duração/tratamento igual ou superior a dois anos; e invalidez<sup>91</sup>. Conquanto, atualmente o próprio NIMH se norteia pela definição do *The Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Services Administration* (ADAMHA) *Reorganization Act* de 1992:

- um transtorno mental, comportamental ou emocional (excluindo transtornos do desenvolvimento e abuso de substâncias)
- diagnosticado atualmente ou no último ano;
- de duração suficiente para preencher critérios de diagnóstico especificados na 4ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV)<sup>11</sup>;
- resultando em comprometimento funcional grave, que interfere substancialmente ou limita uma ou mais atividades importantes da vida diária.

Nada obstante, a revisão mais recente para SMI o demarca de acordo com os seguintes critérios: diagnóstico de qualquer psicose não orgânica; com duração de tratamento de dois anos ou mais; e disfunção moderada a grave, medida pela escala de Avaliação Global do Funcionamento (GAF)<sup>89</sup>.

Independente da escolha dos critérios nota-se que existe uma tendência de exclusão das doenças com substrato fisiopatológico definido - ditas orgânicas -, como as principais causas de demência. Ademais, são consenso de SMI os transtornos psicóticos esquizofreniformes - SFZ e SZA – além do TAB.



### ***1.3.1 Esquizofrenia***

A SZF é uma desordem psiquiátrica crônica grave que atinge cerca de 0,7% da população mundial<sup>12</sup>. Classicamente, o transtorno mental afeta o comportamento, o pensamento, os sentimentos e o funcionamento global.

Atualmente, discute-se causa neurodesenvolvimental<sup>92</sup> e/ou desequilíbrio do funcionamento dos neurotransmissores na patogenia da doença<sup>93</sup>. O risco para o fenótipo clínico é moldado por uma combinação de fatores, incluindo genética e influências ambientais precoces, como nutrição pré-natal e complicações obstétricas. A SZF afeta igualmente homens e mulheres, embora o início para os homens seja mais precoce. Para eles, o início geralmente ocorre no final da adolescência ou começo da segunda década de vida; para as mulheres, no final da segunda ou terceira décadas de vida.

Os sintomas da SZF são usualmente classificados em três categorias<sup>94</sup>:

- sintomas psicóticos (positivos): alucinações, delírios, comportamento bizarro, fala desordenada;
- sintomas negativos: apatia, perda de interesse e prazer, falta de engajamento, de loquacidade e de expressividade facial e vocal (embotamento afetivo);
- sintomas cognitivos: problemas de atenção, velocidade psicomotora diminuída, problemas de memória, problemas com planejamento e organização.

### ***1.3.2 Transtorno esquizoafetivo***

SZA é uma desordem psiquiátrica grave que atinge aproximadamente 0,3% da população<sup>12</sup>. Semelhante à esquizofrenia, a condição é crônica e também afeta o comportamento, o pensamento, os sentimentos e o funcionamento global. Além dos sintomas psicóticos, negativos e cognitivos, manifesta-se também por um grupo de sintomas classificados como afetivos, que dão ao transtorno sua característica essencial. Assim, durante a maior parte da história da doença critérios para episódios afetivos são preenchidos. Contudo, critérios para SZF também devem ser atendidos na ausência de um quadro afetivo em algum momento durante o curso da doença<sup>12</sup>.

### 1.3.3 Transtorno afetivo bipolar

O TAB, remotamente conhecido como psicose maníaco-depressiva, atinge cerca de 1,8%<sup>12</sup> da população geral, entretanto estudos de *screening* indicam taxas maiores, próximas a 4%<sup>95</sup>. O TAB é uma desordem psiquiátrica que cursa com oscilações extremas do humor, energia e atividade, que variam da mania à depressão. Pacientes com TAB geralmente têm episódios de mania ou hipomania, e em momentos diferentes, episódios de depressão, cada um com duração de algumas semanas ou mais. Entre esses episódios existe remissão parcial ou total dos sintomas. Apresentações de caráter psicótico - alucinações e delírios - podem acontecer. Os episódios devem ser suficientemente graves para comprometer a funcionalidade no trabalho, escola e vida social<sup>96</sup>.

As manifestações do TAB incluem depressão, mania e estado misto, apresentação que engloba sintomas associados a cada extremo. Suas principais características são:

- Mania: humor eufórico ou irritável; diminuição da necessidade de sono; aumento de atividade direcionada, tais como trabalho, escola, ou exercício; agitação; excesso de confiança; grandiosidade (crenças irrealistas de dispor de competências, atributos, poder ou dinheiro incompatíveis com a realidade); gastos irresponsáveis de dinheiro; fala rápida; aumento do desejo sexual; distração;

- Depressão: desesperança, tristeza, desânimo, ou o vazio; perda de interesse em passatempos e atividades regulares; significativa mudança de peso (aumento ou diminuição de 5% de peso corporal num mês); sono excessivo ou ter dificuldade em dormir; agitação ou lentidão, com a fala lenta ou movimentos corporais; fadiga extrema; sentindo muito fisicamente esgotado para completar mesmo pequenas tarefas; inutilidade, culpa, ou constante autocrítica; incapacidade de concentração ou foco; irritabilidade extrema e frustração; pensamentos persistentes de morte ou suicídio;

- Estado misto: sintomas de mania e de depressão ocorrendo ao mesmo tempo.

Segundo o NIMH existem quatro tipos clássicos de TAB, a saber:

- TAB I: definido por episódios maníacos que duram pelo menos sete dias, ou por sintomas maníacos que são tão graves que a pessoa precisa de cuidados hospitalares imediatos. Normalmente, episódios depressivos ocorrem também, tipicamente de pelo menos duas semanas de duração. Os episódios de depressão com características mistas também são possíveis;

- TAB II: definido por um padrão de episódios depressivos e episódios de hipomania, mas não preenche critério para episódio maníaco em nenhum momento;

- Transtorno ciclotímico (também chamado de ciclotimia): definido por numerosos períodos de sintomas hipomaniacos, assim como inúmeros períodos de sintomas depressivos, com duração de pelo menos dois anos (um ano para crianças e adolescentes). No entanto, os sintomas não atendem aos requisitos para diagnóstico de um episódio de hipomania e/ou um episódio depressivo;
- TAB sem outra especificação (SOE): definido por sintomas de transtorno afetivo bipolar que não correspondem a nenhuma das três categorias listadas acima.

#### 1.4 Declínio cognitivo e demência nos transtornos psiquiátricos graves

A constatação de demência em um paciente com história de doença psiquiátrica grave é tarefa árdua uma vez que o prejuízo cognitivo e funcional constitui resultado plausível da própria doença mental pré-mórbida, que tem em sua prognóstica fonte de intensa discussão. Nesse escopo, o DSM-5<sup>12</sup> reconhece prejuízo funcional em aproximadamente 30% dos portadores de TAB I e 20% de TAB II, além de discorrer sobre o comprometimento sócio-funcional dos esquizofrênicos. Na SZF, por exemplo, estima-se que a taxa de remissão dos primeiros sintomas psicóticos da doença fica entre 70-74% no primeiro ano, mas se mantêm a mesma no curso da doença<sup>97,98</sup>. A recuperação funcional - considerada aqui viver de forma independente, sem sintomas psicóticos ou negativos, trabalhando ou estudando - é menor, entre 18% e 40%, mas também não se altera ao longo do tempo, contradizendo a ideia de piora progressiva<sup>99,100</sup>.

Quanto ao diagnóstico sobreposto, não há clareza na literatura quanto à existência de dois fenômenos independentes, ou seja, se a demência observada nestes pacientes representa uma nova nosologia, como nos indivíduos sem este passado mórbido, ou se, em alguns indivíduos, o declínio observado decorre naturalmente da doença mental de base, como se tratássemos de um estágio natural associado à sua evolução.

O próprio conceito de esquizofrenia emergiu em 1896 como *dementia praecox*, quando *Kraepelin* caracterizou a doença por seu caráter progressivo que quase que invariavelmente cursava com deterioração cognitiva e comportamental, remetendo a ideia de doença neurodegenerativa<sup>101</sup>. Já na intitulada insanidade maníaco-depressiva (1921), *Kraepelin* notou o padrão episódico da doença, e percebeu à época uma usual recuperação completa pós-episódica. No entanto, discorreu sobre a possibilidade de prognóstico variável, com tendência à redução do intervalo intercrises e aumento da duração dos episódios ao longo da evolução, além de expor a hipótese de cronicidade associada ao que chamou de “declínio

psíquico”. É curioso salientar a descrição feita por *Kraepelin* das características clínicas dos pacientes diagnosticados com mania crônica e a absoluta contemporaneidade quanto aos critérios diagnósticos da DFTvc, conforme artigo recentemente aprovado para publicação nos Arquivos de Neuropsiquiatria e apresentado neste trabalho<sup>21,102</sup>. **(APÊNDICE I)**

Os pacientes com TAB parecem apresentar declínio cognitivo em todas as fases da doença, incluindo os períodos de remissão, e o impacto cognitivo parece se agravar com o número de episódios acumulados<sup>103,104,105</sup>. Apesar de compartilhar grande semelhança fenotípica, com prejuízo em memória verbal, provavelmente relacionada a dano de córtex temporal medial,<sup>106</sup> funções executivas e fluência verbal<sup>107,108,109,110</sup>, a gravidade deste comprometimento, medida pelo número de desvios-padrão da média, aponta para um *continuum* entre TAB e SZF, com piora progressiva de desempenho cognitivo de um ao outro, reservando papel intermediário ao SZA<sup>111</sup>.

Portanto, diante da ausência de entendimento formal quanto à relação entre demência e SMI, a bibliografia atual nos permite aventar três principais possibilidades para a relação entre essas condições:

- 1) Seriam fenômenos independentes que acontecem em comorbidade e sem relação de causa-efeito ou substrato patológico comum;
- 2) A demência seria um processo evolutivo desfavorável possível de uma parte dos pacientes com transtorno psiquiátrico grave;
- 3) O transtorno psiquiátrico grave seria a apresentação prodrômica da própria demência.

Tentaremos a seguir fundamentar as hipóteses que sugerem interdependência entre os dois fenômenos.

### ***1.4.1 Hipótese evolutiva: neuroinflamação e neuroprogressão***

#### ***1.4.1.1 Resposta imune e citocinas***

As citocinas são polipeptídeos ou glicoproteínas extracelulares responsáveis pela ativação, diferenciação, proliferação e sobrevivência da célula imunológica, como também regulam a produção e a atividade de outras citocinas, podendo aumentar ou atenuar a resposta inflamatória. Dentre as consideradas pró-inflamatórias, temos as interleucinas (IL) 1, 2, 6, 7 e FNT (fator de necrose tumoral). As antiinflamatórias são a IL-4, IL-10, IL-13 e FTCTβ (fator transformador de crescimento β).

As citocinas são mediadores necessários para conduzir a resposta inflamatória aos locais de infecção e lesão, favorecendo a cicatrização apropriada da ferida. No entanto, a produção exagerada de citocinas pró-inflamatórias a partir da lesão pode manifestar-se sistemicamente com instabilidade hemodinâmica ou distúrbios metabólicos.

#### 1.4.1.2 Inflamação e neuroprogressão

Sinais de provável ativação de vias proinflamatórias e toxicidade, indicados pela elevação de um repertório amplo de citocinas periféricas, foram documentados no sangue de pacientes com doenças psiquiátricas primárias como depressão, TAB e SZF<sup>112,113,114,115,116, 117</sup>.

O próprio fenômeno psicótico da SZF teve sua neurotoxicidade sugerida por Wyatt<sup>118</sup>, e a duração de psicose não tratada esteve relacionada à redução do volume de substância cinzenta em diversos trabalhos<sup>119,120,121,122</sup>. Contudo, apesar de alguns estudos de neuroimagem demonstrarem alterações estruturais do desenvolvimento no primeiro episódio psicótico, com subsequente diminuição de volume de tecido cerebral com o passar dos anos, causas secundárias como o uso de antipsicóticos e drogas de abuso poderiam justificar a redução<sup>123</sup>.

No TAB, há cada vez mais evidências sugerindo que processos inflamatórios crônicos, na periferia e no cérebro, estão envolvidos em sua fisiopatologia. Nesse contexto, foi Post quem construiu o alicerce do conhecimento atual de neuroprogressão<sup>124,125</sup>, fenômeno proposto por Kapczinski mais tarde, com repercussão na estrutura cerebral, cognição, funcionalidade e resposta a tratamentos.<sup>126,127,128</sup>. No entanto, estudos de alterações neuroestruturais progressivas exibem achados contraditórios e não replicados, que ora apontam para aumento de volume de substância cinzenta em córtex pré-frontal, estruturas límbicas e subcorticais<sup>129</sup>, ora encontram achados com redução no volume de substância cinzenta do córtex orbital e medial pré-frontal, redução de córtex mesotemporal e *striatum* ventral<sup>130</sup>. Ainda, se acredita que estes pacientes podem apresentar aumento do terceiro e quarto ventrículos, e as alterações neuroanatômicas tendem a ser piores em pacientes com episódios recorrentes<sup>131</sup>.

#### 1.4.1.3 Inflamação e neurodegeneração

Embora não se saiba precisamente qual a efetiva inter-relação entre mediadores periféricos e os fenômenos inflamatórios próprios do tecido cerebral, sabe-se hoje que há

intensa comunicação entre citocinas e leucócitos circulantes e o SNC. Esse fenômeno se processa através da barreira hematoencefálica, mediante acentuada comunicação entre neurônios, células da glia e as células endoteliais, cuja face luminal encontra-se em permanente contato com o conteúdo vascular<sup>132</sup> e, também de forma direta, através dos recém descobertos vasos linfáticos meníngeos<sup>133</sup>. Na verdade, há tempo se reconhece o papel da ativação inflamatória tecidual nas adjacências onde se identificam os marcadores neuropatológicos clássicos de doenças neurodegenerativas<sup>134,135</sup>. Ademais, modelos animais de algumas destas doenças demonstram claramente que o estímulo inflamatório periférico é capaz de agravar déficits cognitivos prévios, e inclusive acelerar o processo neuropatológico *per se*<sup>136,137</sup>. Em estudos prospectivos com coortes de humanos idosos a documentação de infecção sistêmica episódica, como pneumonia, aumenta a incidência de demência no seguimento<sup>138</sup>. Além disso, também em estudos observacionais, observou-se que o uso de antiinflamatórios não esteroidais esteve associado a um menor risco de adoecimento por demência nos indivíduos expostos<sup>139</sup>.

Todo este conjunto de dados sugere que fatores inflamatórios sistêmicos - como os da SZF ou do TAB - possam contribuir para o fenômeno do declínio neurocognitivo progressivo. Na DFT especificamente, esse campo de pesquisa ainda é incipiente, mas há indícios desta associação tanto a partir de estudos clínicos<sup>140</sup>, quanto de estudos de associação ampla de genoma (GWAS)<sup>141</sup>.

## **1.4.2 Hipótese prodrômica**

### *1.4.2.1 Conceito*

O termo "pródromo" é derivado da palavra grega *prodromos* que significa o precursor de um evento<sup>142</sup>. Em clínica médica um pródromo refere-se aos primeiros sintomas e sinais de uma doença que precedem as manifestações clássicas da doença aguda, totalmente manifesta. Trata-se de um conceito retrospectivo, diagnosticado somente após o desenvolvimento de sintomas e sinais definitivos.

### *1.4.2.2 A possibilidade do pródromo psiquiátrico*

Recentemente, com o advento da testagem genética capaz de identificar mutações nos genes MAPT, GRN e C9ORF72, que em conjunto são responsáveis por até 25% dos casos de

DFT *sensu lato*<sup>143</sup>, e até 80% daqueles com uma história familiar claramente compatível com herança autossômica dominante<sup>144</sup>, tem sido possível identificar em vida indivíduos portadores de mutações plenamente penetrantes. Abriu-se, portanto, um leque de possibilidades para a pesquisa em DFT, permitindo a investigação *in vivo* de endofenótipos (clínico, neuroimagem estrutural e neuroimagem funcional) em indivíduos carreadores, que ainda não apresentam a doença propriamente dita.

Nesse horizonte, estudos em carreadores de MAPT comparados a controles apontaram para alterações de conectividade cerebral mesmo antes da degeneração cortical ou da manifestação de sintomas, e as mesmas regiões atingidas por essas alterações exibiram atrofia cortical nos carreadores sintomáticos<sup>145</sup>. De fato, a ideia de SZF como pródrômo de doença neurodegenerativa já havia sido proposta por *Waddington et al* em 1995 e repetida por *Khan et al* em 2012. O primeiro trabalho obteve achados neuropatológicos típicos da doença de *Pick* na biópsia cerebral de uma mulher com manifestação esquizofrênica. Já o outro confirmou mutação MAPT em paciente de 35 anos com apresentação inicial esquizofreniforme<sup>146,147</sup>.

No caso de mutação GRN, portadores sintomáticos apresentam redução plasmática de progranulina e o mesmo achado foi evidenciado em carreadores assintomáticos em sua segunda ou terceira décadas de vida<sup>148</sup>. Ademais, mutações nesse gene já foram associadas à SZF e TAB, com igual redução plasmática da proteína nos portadores<sup>149,150,151</sup>. Como se não bastasse, ambas as mutações genéticas - MAPT e GRN - exibem alterações de conectividade estruturais e funcionais que precedem os primeiros sintomas da DFTvc<sup>152</sup>. Essas alterações, confirmadas por redução progressiva de anisotropia fracional (*fractional anisotropy*, FA) em estudos de imagem por tensor de difusão (*diffusion tensor imaging*, DTI), correspondem aos mesmos achados de anormalidades em pacientes portadores de TAB, especialmente no fascículo uncinado para ambos os quadros<sup>153,154,155,156</sup>. Tais achados apoiam a ideia de que manifestações psiquiátricas poderiam ser o pródrômo da doença neurodegenerativa a se estabelecer.

Ainda, a confirmação definitiva de substrato patológico associado à DFT em pacientes com passado psiquiátrico e a relação de proporcionalidade inversa entre idade de início e apresentação esquizofreniforme (quanto mais jovens, mais prevalentes são as apresentações), sugerem a possibilidade de um fenômeno já observado em outras doenças neurodegenerativas, mas que tipicamente incidem em crianças, como a leucodistrofia<sup>157,158</sup> e a doença de Niemann-Pick Tipo C<sup>159</sup>. Por razões ainda incompreendidas, estas doenças, por vezes, manifestam-se em adultos ou idosos indicando um caráter lentamente progressivo<sup>160</sup>.

Nos casos de pacientes jovens com DFTvc e apresentação esquizofreniforme, antecedendo a demência propriamente dita, é possível hipotetizar que a psicose seja um sintoma psiquiátrico inespecífico, fruto da reação do cérebro jovem, ainda resiliente, ao processo degenerativo em curso<sup>161</sup>.

Além do mais, a possibilidade de fenômeno degenerativo lentamente progressivo tem sido repetitivamente reportada na literatura, especialmente para indivíduos com DFTvc carreadores da expansão C9ORF72<sup>162,163,164,165</sup>. A relevância deste achado para o escopo da discussão aqui apresentada é de particular importância, haja visto que este subtipo etiológico de DFT tem sido consistentemente associado a uma apresentação com sintomas psicóticos<sup>166,167,168</sup>.

### ***1.4.3 Considerações finais***

Para além das questões de diagnóstico, ambas as hipóteses - a que considera a possibilidade de uma síndrome psiquiátrica como um pródromo DFTvc em pacientes selecionados ou aquela que reconhece a demência como uma etapa natural ao longo do curso de desordem mental grave - não são mutuamente excludentes. No entanto, até que evidências robustas de apoio a modelos de neuroprogressão dos transtornos mentais graves se tornem disponíveis, há necessidade urgente de se reformular a visão clínica que parece excessivamente permissiva com declínio cognitivo e funcional progressivo nos transtornos psiquiátricos supostamente primários.



## 2 RELEVÂNCIA

A literatura não sustenta nenhuma hipótese específica para a relação entre transtornos mentais graves e DFTvc. Contudo, descreve padrões de sintomas e desempenho cognitivo semelhantes para ambos, além de citar mutações genéticas patológicas comuns, pelo menos para um pequeno subgrupo de pacientes. Ainda estabelece que o diagnóstico de demência seja possível em pacientes com transtornos psiquiátricos graves, embora o assunto não tenha sido explorado em grande parte das publicações acerca do tema. Uma abordagem clínica focada no substrato neurodegenerativo está ausente na prática psiquiátrica, mesmo quando um declínio cognitivo é constatado.

Diante das dificuldades no diagnóstico diferencial e das possibilidades levantadas, trabalhos que ofereçam melhor caracterização deste fenômeno (demência sobreposta à doença psiquiátrica) são imprescindíveis. Com o objetivo de contribuir para este entendimento, descreveremos a seguir estudo transversal realizado no Ambulatório de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital das Clínicas de Minas Gerais, com dados coletados entre outubro de 2013 e dezembro de 2015.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Investigar o perfil sociodemográfico e clínico de pacientes com diagnóstico de DFTvc seguinte ou não a história de SMI pregresso.

#### **3.2 Objetivos específicos**

1) Comparar pacientes com DFTvc e história de transtorno mental grave com aqueles sem transtorno prévio, conforme:

- Idade no diagnóstico de demência;
- Perfil de sintomas centrais apresentados;
- História familiar;
- Funcionalidade;
- Uso de antipsicóticos;
- Desempenho cognitivo em testes clássicos;
- Desempenho em teste de cognição socioemocional.

2) Documentar a ocorrência de DFTvc sucedendo a SMI.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 População do estudo

Pacientes com diagnóstico de demência segundo os critérios do *NIA-AA* consecutivamente atendidos no Ambulatório de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), durante o período de outubro de 2013 e dezembro de 2015, foram inicialmente avaliados por algum membro da equipe, e encaminhados ao projeto de pesquisa acerca do tema aqueles com nosologia possível de DFTvc. A validação diagnóstica de probabilidade foi feita por integrante sênior e pelo menos outro componente da equipe do ambulatório de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do HC-UFMG, além da confirmação do próprio pesquisador.

### 4.2 Critérios de inclusão

- 1) Diagnóstico de DFTvc provável segundo os critérios de 2011 (FTDC- *International consensus criteria for behavioural variant frontotemporal dementia*)<sup>21</sup>;
- 2) Presença de familiar responsável, historicamente informado e cognitivamente capaz de responder à Entrevista Clínica Estruturada para Transtornos do Eixo I do DSM-IV (SCID-I)<sup>169,170</sup> do paciente;
- 3) Ser classificável em um de dois grupos: com história de transtorno mental grave prévio, chamado de “**DFTvc +**”, ou sem história de transtorno mental grave prévio denominado “**DFTv -**”. Foi considerado SMI prévio, para este estudo, pacientes com diagnóstico estabelecido após avaliação da anamnese colhida e preenchidos os critérios diagnósticos para TAB, SZF ou SZA, segundo o DSM-IV<sup>171</sup>. O diagnóstico psiquiátrico prévio foi possível através da aplicação da SCID-I<sup>169,170</sup> à história colhida. O método de uso de entrevista estruturada a dados coletados já foi descrito e validado como “autópsia psicológica”<sup>172</sup>, quando usado em entrevistas a parentes de primeiro grau de pacientes que cometeram suicídio. Diagnósticos psiquiátricos primários com intervalo menor do que cinco anos da síndrome demencial, por conveniência, não foram considerados e o sujeito se enquadrou nos sem nosologia prévia;
- 4) Concordar e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**ANEXO I**) previamente aprovado pelo Comitê de Ética.

### 4.3 Critérios de exclusão

- 1) Diagnóstico de outra demência;
- 2) Impossibilidade de investigação diagnóstica prévia através de aplicação da SCID-I<sup>173, 174</sup>;
- 3) Impossibilidade de classificação entre **DFT+** ou **DFT-**;
- 4) Apresentação clínica mais bem explicada por doença psiquiátrica primária. Para tanto, os pacientes identificados com diagnóstico prévio de transtorno mental grave careciam da presença de declínio funcional tardio, irreversível e inédito no curso da doença para que a SMI não melhor explicasse o quadro;
- 5) Biomarcadores para DA no líquido cefalorraquidiano (LCR; proteínas beta-amiloide42, tau total e tau fosforilada), nos casos em que tal exame encontrava-se disponível;
- 6) Malformação do SNC;
- 6) Indivíduos com menos de 40 anos de idade não foram incluídos pela dificuldade de se estabelecer diagnóstico diferencial.

### 4.4 Desenho do estudo

Trata-se de estudo transversal em que os sujeitos, após receberem diagnóstico provável de DFTvc conforme critérios descritos anteriormente, tinham um familiar/responsável entrevistado e submetido à SCID-I<sup>169, 170</sup> para que pudessem ser categorizados em dois grupos: com história prévia de transtorno mental grave ou sem história prévia. Após seleção, os pacientes passaram pelas seguintes avaliações:

- Cognitivas: Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)<sup>175</sup>, teste de fluência verbal semântica (categoria: animais)<sup>176</sup>, teste de memória de figuras<sup>177</sup>, teste de reconhecimento de emoções faciais de *Ekman*<sup>178</sup>, Bateria de Avaliação Frontal (FAB)<sup>179</sup>;
- Funcionais: questionário de Avaliação de Atividades Funcionais de *Pfeffer* (QAF)<sup>180</sup>, *Frontotemporal Dementia Rating Scale* - Escala de Estadiamento e Progressão da Demência Frontotemporal (FRS-EDFT)<sup>181</sup>;
- Fenotípicas: perfil de sintomas (a - Desinibição ou impulsividade; b - Apatia ou inércia; c - Perda de simpatia/empatia; d - Perserveração, comportamentos estereotipado ou compulsivo/ritualístico; e - Hiperoralidade ou alterações dietéticas) por meio de Questionário para Investigação de Sintomas da Demência Frontotemporal

(QIS-DFT), proposto pelo autor e colaboradores, e Inventário Neuropsiquiátrico (NPI-12)<sup>182,183</sup>;

- Neuroimagem: Tomografia computadorizada ou Ressonância Nuclear Magnética de crânio;
- Laboratoriais: LCR;
- Hereditariedade - história familiar detalhada foi obtida e o *Modified Goldman scale for scoring family history*<sup>184</sup> foi calculado:
  - Pelo menos três membros da família com DFT e/ou ELA por duas gerações, sendo que pelo menos uma pessoa seja um parente de primeiro grau do outra (Pontuação = 1);
  - Três ou mais membros da família com demência e/ou ELA, mas não satisfazem os critérios para uma pontuação de 1 (Pontuação = 2);
  - Pelo menos um membro da família com DFT confirmada e/ou ELA ou demência de início precoce (Pontuação = 3);
  - Um parente com demência não especificada ou de início tardio (Pontuação = 3,5);
  - Sem história familiar de DFT, ELA ou demência (Pontuação = 4).
  - *Goldman Scale score* menor ou igual a 3 indica história familiar fortemente positiva; *Goldman Scale score* maior ou igual a 3,5 indica história familiar fraca ou ausente.

A avaliação estrutural do cérebro para constatação de atrofia foi feita, como mencionado, por pelo menos três profissionais com formação na área. Os exames laboratoriais, quando disponíveis, foram análise de rotina e pesquisa de biomarcadores de DA no LCR.

## 4.5 Caracterização da amostra

As características clínicas, sociodemográficas e de história familiar foram coletadas por meio de entrevista estruturada. As avaliações cognitivas objetivas e funcionais foram realizadas com testes e instrumentos usualmente empregados em estudos da área.

### 4.5.1 Perfil sociodemográfico

1) Sexo;

- 2) Idade no recrutamento;
- 3) Idade quando constatado declínio irreversível.

#### ***4.5.2 Características clínicas***

- 1) Uso de antipsicóticos;
- 2) Presença de reflexos primitivos;
- 3) Perfil de sintomas por meio do QIS-DFT (a - Desinibição ou impulsividade; b - Apatia ou inércia; c - Perda de simpatia/empatia; d - Perserveração, comportamentos estereotipado ou compulsivo/ritualístico; e - Hiperoralidade ou alterações dietéticas) (**APÊNDICE II**)
- 4) NPI-12. (**ANEXO II**)

#### ***4.5.3 Hereditariedade e história familiar***

- 1) História familiar positiva para sintomas psicóticos, suicídio, demências de início senil ou pré-senil;
- 2) *Goldman Scale score*; (**ANEXO III**)

#### ***4.5.4 Avaliação cognitiva e funcional***

- 1) Pontuação no MEEM; (**ANEXO IV**)
- 2) Pontuação na FAB; (**ANEXO V**)
- 3) Fluência semântica: animais;
- 4) Teste de memória de figuras: aprendizado e evocação em cinco minutos;
- 5) Questionário de avaliação funcional; (**ANEXO VI**)
- 6) Teste de reconhecimento de emoções faciais; (**ANEXO VII**)
- 7) *FRS-EDFT* (**ANEXO VIII**)

#### **4.6 Aspectos éticos**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil - CAAE 17850513.2.0000.5149) em 21 de agosto de 2013.

#### 4.7 Análise estatística

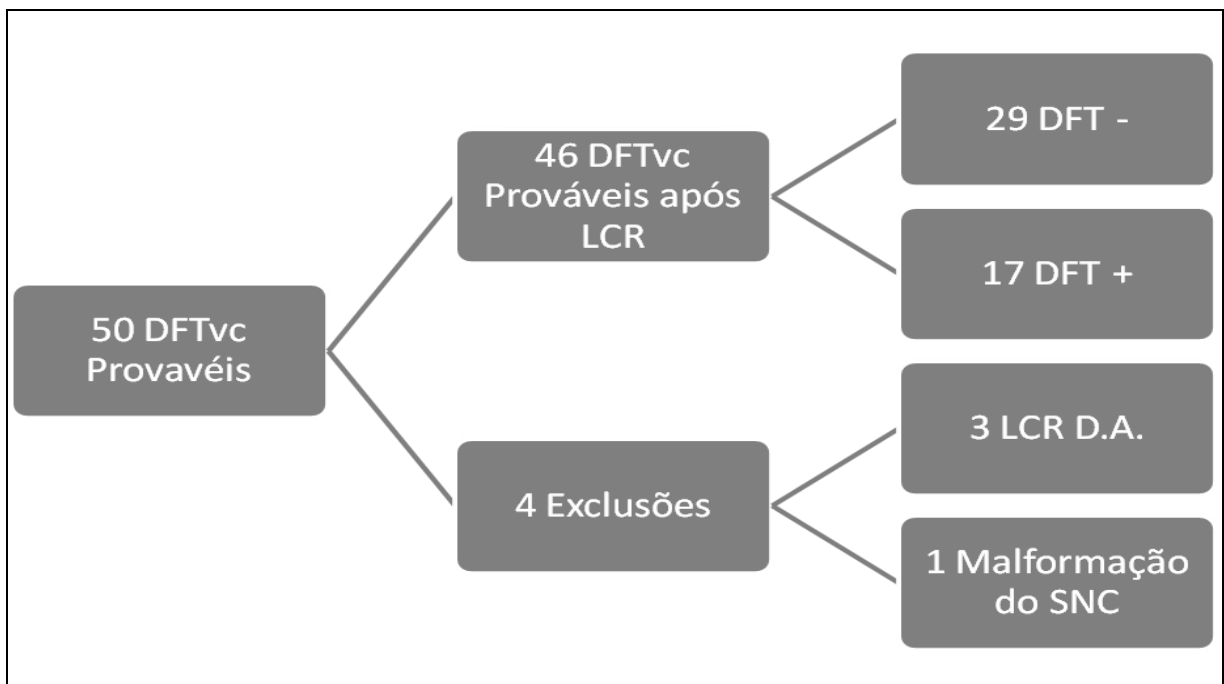
A análise estatística consistiu em balanço descritivo univariado (média  $\pm$  desvio padrão) e comparação de variáveis contínuas e categóricas, utilizando o programa SPSS versão 21.0 (*Statistical Package for Social Sciences, IBM Corporation Software Group, USA*). Para a comparação entre variáveis categóricas e contínuas entre os dois grupos foram utilizados, respectivamente, o teste exato de *Fisher* e o teste de *Mann-Whitney*. O valor de significância considerado foi de  $p < 0,05$ .

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Constituição da amostra

Durante o período contínuo de coleta e inclusão de pacientes foram inseridos 50 pacientes que preencheram critério diagnóstico para DFTvc provável. Após aplicação de SCID-I, 19 pacientes atestavam critérios diagnósticos para transtorno psiquiátrico prévio, considerando apenas TAB, SZF e SZA. No entanto, durante o processo de análise de dados, dois pacientes do grupo **DFT -** e um do grupo **DFT +** foram excluídos do estudo por terem apresentado assinatura patológica de DA em análise de biomarcadores liquóricos. Cabe ressaltar que não foi possível coletar o material de todos os casos selecionados. Outra exclusão do grupo **DFT+** se deu após reavaliação do exame de imagem estrutural por um membro da equipe que constatou malformação congênita (Figura 3), provavelmente não determinante da apresentação clínica investigada.

Figura 3 – Seleção e distribuição dos pacientes



Fonte: o autor

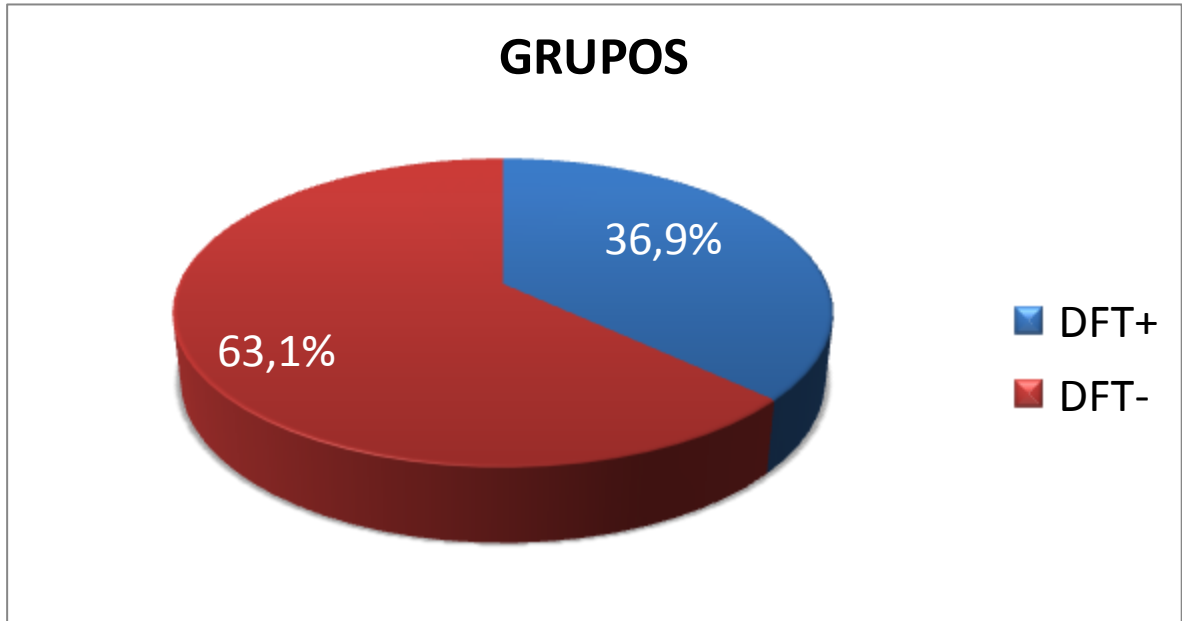
### 5.2 Caracterização amostral

Os pacientes com história prévia de transtorno mental grave representaram mais de 1/3 da amostra ( $n = 17$ ; 36,9%), enquanto 63,1% ( $n = 29$ ) do total de pacientes selecionados não



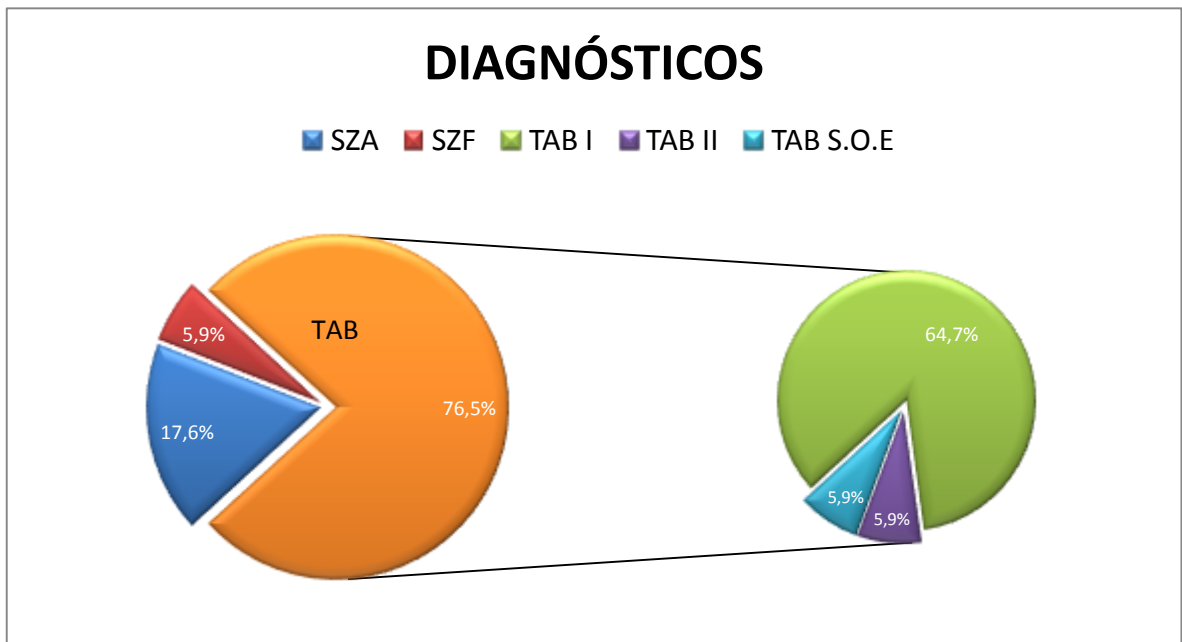
apresentaram história de transtorno mental grave (Figura 4). Dentro deste grupo, a principal nosologia identificada foi TAB, quadro que representou 76,5% dos diagnósticos, assim distribuídos: 64,7% TAB I, 5,9% TAB II e 5,9% TAB SOE. Ainda foram reconhecidos os diagnósticos de dois outros transtornos: SZA (17,6%) e SZF (5,9%) (Figura 5).

Figura 4 – Caracterização da amostra



Fonte: o autor

Figura 5 – Distribuição dos diagnósticos psiquiátricos do grupo DFT+



Fonte: o autor

### 5.3 Análise comparativa

#### 5.3.1 Perfil sociodemográfico

Os grupos estudados não se diferenciaram quanto à sua distribuição por gênero (**DFT+**: 9 do masculino e 8 do feminino; **DFT-**: 13 do masculino e 16 do feminino) (Tabela 1). Do mesmo modo, não houve distinção estatística quanto às médias de idade entre os grupos estudados, seja ao recrutamento (**DFT+** =  $65,3 \pm 7,6$  anos; **DFT-** =  $67,9 \pm 8,8$  anos), seja na época a que se atribui o início declínio funcional irreversível (**DFT+** =  $61,5 \pm 7,5$  anos; **DFT-** =  $62,5 \pm 8,9$  anos). Embora o grupo **DFT-** apresentasse níveis mais elevados de escolaridade ( $9,6 \pm 4,9$  anos) que o grupo **DFT+** ( $7,4 \pm 3,7$  anos), esta diferença não alcançou significância estatística (Tabela 1).

#### 5.4 Características clínicas

Os grupos se distinguiram quanto à presença de dois dos cinco sintomas centrais da DFTvc: apatia ou inércia (**DFT+** = 16/17; **DFT-** = 19/29;  $p = 0,03$ ) e perseveração ou comportamento compulsivo/ritualístico (**DFT+** = 16/17; **DFT-** = 11/29;  $p = 0,01$ ), sem distinção para os demais.

Houve desigualdade quanto ao uso de antipsicóticos (**DFT+** = 13/17; **DFT-** = 10/29;  $p = 0,01$ ) e presença de ao menos um reflexo primitivo (**DFT+** = 16/17; **DFT-** = 13/20;  $p = 0,04$ ) (Tabela 1). Percebeu-se também discriminação significativa na presença de sintomas neuropsiquiátricos através do NPI-12. (**DFT+** =  $46,9 \pm 10,6$ ; **DFT-** =  $35,9 \pm 11,4$ ;  $p = 0,01$ ) (Tabela 2).

#### 5.5 Hereditariedade e história familiar

A exploração dos dados de história familiar entre os dois grupos apontou para distinção apenas para a história familiar de sintomas psicóticos (psicose) (**DFT+** = 11/17; **DFT-** = 7/29;  $p = 0,01$ ), mas não para suicídio ou demências de início senil (**DFT+** = 6/17; **DFT-** = 8/29) ou pré-senil (**DFT+** = 4/17; **DFT-** = 4/29). Não houve diferença na comparação entre as pontuações na *Goldman Scale* entre os grupos (Tabela 1).

Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas da amostra

	<b>DFT+</b> (n=17)	<b>DFT-</b> (n=29)	<i>Valor-p</i>
<b>Gênero (M/F)</b>	9/8	13/16	0,76 *
<b>Idade, anos (média ± DP)</b>	65,3 ± 7,6	67,9 ± 8,8	0,10**
<b>Idade ao diagnóstico de demência, anos (média ± DP)</b>	61,5 ± 7,5	62,5 ± 8,9	0,79**
<b>Escolaridade, anos (média ± DP)</b>	7,4 ± 3,7	9,6 ± 4,9	0,35**
<b>Uso de antipsicótico (%)</b>	76,5%	34,5%	<b>0,01*</b>
<b>História familiar (%)</b>			
- Psicose	64,7%	24,1%	<b>0,01*</b>
- Suicídio	17,5%	3,5%	0,13*
- Demência (idade de início)			
- pré-senil	23,5%	13,8%	0,44*
- senil	35,3%	27,6%	0,74*
<b>Perfil comportamental (%)</b>			
- desinibição ou impulsividade	70,6%	48,3%	0,21*
- apatia ou inércia	94,1%	65,5%	<b>0,03*</b>
- perda de empatia/simpatia	76,5%	48,3%	0,07*
- perseveração ou comportamento compulsivo/ritualístico	94,1%	37,9%	<b>0,01*</b>
- hiperoralidade ou alterações dietéticas	58,8%	55,2%	1
<b>Goldman Scale - pontuação ≤ 3 (%)</b>	23,5%	13,8%	0,44*
		<b>(n=20)</b>	
<b>Presença de reflexos primitivos (%)</b>	94,1%	65,0%	<b>0,04*</b>

\*Teste exato de Fisher; \*\* Teste de Mann-Whitney

DFT+/-: Demência frontotemporal com/sem história de transtorno mental grave prévio.

Fonte: o autor

## 5.6 Desempenhos cognitivos e funcionais

Os grupos não se diferenciaram em avaliações funcionais objetivas – questionário de avaliação funcional de *Pfeffer* (**DFT+** = 20,7 ± 7,4; **DFT-** = 16,5 ± 9,2) e FRS-EDFT (**DFT+** = 36 ± 21,4; **DFT-** = 40 ± 19,8) –, mas houve diferença estatística em três avaliações cognitivas objetivas: aprendizado do teste de figuras (**DFT+** = 5,8 ± 2,3; **DFT-** = 7,4 ± 2,1; p = 0,0230), FAB (**DFT+** = 6,3 ± 3,7; **DFT-** = 10,7 ± 4,3; p = 0,01) e reconhecimento de emoções de *Ekman* (**DFT+** = 16,9 ± 6,1; **DFT-** = 21,6 ± 5,5; p = 0,02). Nas demais testagens cognitivas – MEEM (**DFT+** = 20,9 ± 5,1; **DFT-** = 22,9 ± 4,7), fluência de animais (**DFT+** = 11,7 ± 4,2; **DFT-** = 9,5 ± 4,9), e evocação de cinco minutos no teste de memória figuras

(**DFT+** = 5,7 ± 2,2; **DFT-** = 6,1 ± 2,7) – não houve diferenciação significativa entre os grupos (Tabela 2).

Tabela 2 – Comparação entre os grupos conforme seus desempenhos nas avaliações empregadas

	<b>DFT +</b> ( <i>n=17</i> )			<b>DFT -</b> ( <i>n=29</i> )			<b>Valor</b> <i>-p</i>
	<b>Média</b> ( <b>DP</b> )	<b>Mediana</b>	<b>Intervalo</b>	<b>Média</b> ( <b>DP</b> )	<b>Mediana</b>	<b>Intervalo</b>	
<b>MEEM (0-30)</b>	20,9 (5,1)	21	11-30	22,9 (4,7)	24	10-29	0,14
<b>FAB (0-18)</b>	6,3 (3,7)	5,5	0-12	10,7 (4,3)	11	1-18	<b>0,01</b>
<b>Fluência de animais</b>	11,7 (4,2)	12,5	4-21	9,5 (4,9)	8	4-23	0,09
<b>Teste de memória de figuras</b>							
<b>- aprendizado</b>	5,8 (2,3)	6	2-10	7,4 (2,1)	8	3-10	<b>0,02</b>
<b>- evocação</b>	5,7 (2,2)	7	0-10	6,1 (2,7)	6,5	0-10	0,61
<b>TREF (0-35)</b>	16,9 (6,1)	14,5	10-26	21,6 (5,5)	22	11-30	<b>0,03</b>
<b>QAF (30-0)</b>	20,7 (7,4)	21	6-30	16,5 (9,2)	16	4-30	0,17
<b>FRS-EDFT (0-100%)</b>	36 (21,4)	30	3-80	40,3 (19,8)	37,5	16-76	0,70
<b>NPI-12 (144-0)</b>	46,9 (10,6)	48,5	32-64	35,9 (11,4)	35	19-58	<b>0,01</b>

DFT+/-: Demência frontotemporal com/ sem história de transtorno mental grave prévio

DP: desvio-padrão; U: teste U (Mann-Whitney); *n*: tamanho amostral

MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; FAB: Bateria de Avaliação Frontal; QAF: Questionário de Avaliação Funcional ; TREF: Teste de reconhecimento de emoções faciais ; FRS: *Frontal Rating Scale*; NPI: Inventário Neuropsiquiátrico

Fonte: o autor

## 6 DISCUSSÃO

Os pacientes **DFT+** e **DFT-** apresentaram diferenças na apresentação clínica e na história familiar para psicose, com dados encontrados compatíveis com os anteriormente publicados e que permitem discussões valiosas acerca do tema.

O grupo **DFT+** representou 36,9% do total, número intermediário ao descrito em estudo prévio, que aponta passado psiquiátrico em aproximadamente 28% dos sujeitos para qualquer doença neurodegenerativa e mais de 50% para DFT, quando considerados os 10 anos anteriores ao diagnóstico de demência<sup>71</sup>. A distribuição dentro do grupo **DFT+** (TAB = 76,5%; SZA = 17,6%; SZF = 5,9%) também se mostrou compatível com os achados literários que sugerem mais comumente ligação entre TAB e DFT.

Apanhados frequentes de história psiquiátrica pré-mórbida - TAB - a diagnóstico de DFTvc definido por mutação genética sabidamente patológica (C9ORF72 e GRN), confirmam a possibilidade de sobreposição diagnóstica e reforçam a necessidade de um debate sobre a relação entre estas duas ocorrências<sup>185, 186</sup>. Além do mais, *Velakoulis* e colaboradores hipotetizaram que apresentações precoces de DFTvc se manifestavam com sintomas de SZF ou TAB. Assim, em investigação clínico-patológica este grupo revelou que cinco dos 17 pacientes com neuropatologia de DLFT receberam diagnóstico prévio de SZF, e a análise genética de um dos casos acusou mutação em *GRN*. O mesmo grupo ainda constatou em revisão de literatura que 1/3 dos pacientes com DFT com idade de 30 anos ou menos, e um quarto daqueles com 40 anos ou menos, receberam diagnóstico primário de psicose. É perfeitamente compreensível que pacientes com DFT muito precoce, e cuja apresentação incluía sintomatologia psicótica, isolamento social, embotamento afetivo, declínio funcional e leve disfunção executiva estejam propensos a receber o diagnóstico de SZF. *Velakoulis* e colaboradores ainda investigaram a presença de neuropatologia TDP-43, sabidamente relacionada à DFT, em tecido cerebral obtido *post-mortem* de pacientes esquizofrênicos e bipolares. Identificaram na coorte três indivíduos com a alteração patológica investigada. Todos eles tinham manifestação psicótica tardia, comprometimento do processo de tomada e decisão e história familiar positiva para doença psiquiátrica grave<sup>187</sup>. Seguindo mesmo raciocínio, *Meisler* e colaboradores chegaram a demonstrar que a expansão em C9ORF72 poderia estar associada ao quadro de TAB com fenomenologia clássica e progressão para doença neurodegenerativa<sup>188</sup>. A mesma mutação foi considerada causa rara de SZF em coortes europeia<sup>189</sup> e norte-americana<sup>190</sup>, mas não foi encontrada em outros três estudos coortes, dois deles em orientais<sup>191,192,193</sup>.

Assim como na literatura, não houve diferença estatística na distribuição de gênero. Apesar da diferença na média de escolaridade entre os dois grupos, esse valor não se mostrou estatisticamente significativo e permitiu a comparação das testagens cognitivas entre os dois grupos, discutidas adiante.

É interessante ressaltar que a maior parte dos testes cognitivos não assinalou diferença estatística entre os grupos, corroborando com a indicação de que os pacientes do grupo **DFT+** estavam realmente demenciados, afinal os resultados são incongruentes com *déficit* devido exclusivamente à SMI. Pacientes com SMI apresentam desempenho entre 1,0 e 1,5 desvios-padrão abaixo da média de grupo controle em testagem cognitiva específica, déficit correspondente a transtorno neurocognitivo leve e em geral incompatível com demência, quando a *performance* é tipicamente 2,0 ou mais desvios-padrão inferior a média, conforme o DSM-5<sup>12</sup>. Todavia, aproximadamente 25% de pacientes esquizofrênicos, por exemplo, podem ser categorizados como de mau prognóstico cognitivo e funcional, embora estudos que abordaram esta questão não se aventuraram a caracterizar formalmente o diagnóstico de demência nestes indivíduos<sup>194</sup>. Nesse grupo de pior prognóstico estariam os esquizofrênicos “Kraepelinianos” - definidos pelos critérios de *Keefe* e colaboradores como aqueles que exibem dependência para atividades de vida diária básicas ou estiveram hospitalizados ininterruptamente nos últimos cinco anos<sup>195</sup> -, com desempenho cognitivo semelhante ao de pacientes DFTvc<sup>196</sup>. É curioso salientar que as únicas avaliações cognitivas que apresentaram diferença estatística entre os grupos foram justamente aquelas que averiguariam maior prejuízo frontal: FAB e reconhecimento de emoções de *Ekman*, além de aprendizado do teste de figuras. Uma explicação poderia estar no fato de o esperado prejuízo do transtorno psiquiátrico grave, que usualmente se assemelha aqueles da DFT, ter-se somado ao declínio da própria demência.

Em busca desta sobreposição diagnóstica, *Nicolas* e colaboradores encontraram 14 indivíduos que preenchiam plenamente critérios para demência em coorte de 96 esquizofrênicos acompanhados por 20 meses. Curiosamente, quatro deles satisfaziam critérios para DFTvc<sup>197</sup>. Esses dados ressaltam a relevância da proposta do trabalho, que seria exatamente reforçar e permitir o diagnóstico de demência em pacientes com doença mental grave. O ponto de partida para a investigação diagnóstica da demência foi uma evolução desfavorável, alteração de curso ou novo padrão de sintomas. Apesar de possível semelhança na apresentação de sintomas entre SMI e DFTvc, uma mudança no padrão, como por exemplo, o surgimento tardio de compulsão alimentar no curso de um caso de SMI, deve alertar o clínico para novo diagnóstico provável e consequente investigação.

Adicionalmente, *Kosmidis* e colaboradores identificaram que o declínio na cognição social teria um padrão diferente entre DFTvc e SZF durante as tarefas de interações sociais. Neste caso, os pesquisadores usaram cenários gravados em videotape de interações sociais que representavam afirmações sinceras, sarcásticas e paradoxais. Os resultados demonstraram que os esquizofrênicos tiveram pior desempenho em todas as cenas de habilidade em atribuir estados mentais a si próprios e a terceiros (teoria da mente), apesar de compreenderem as afirmações sinceras. No entanto, os pacientes DFTvc beneficiaram-se de dicas verbais em testes, apesar de não o terem feito a partir de pistas para-linguísticas. Os dados são sugestivos de que o *déficit* no grupo DFTvc se deveu a habilidades perdidas contra processo de aprendizagem inadequado no grupo com SZF<sup>198</sup>. Em outra proposta, *Badiou* e colegas exploraram o desempenho do reconhecimento de emoções faciais em diferentes grupos clínicos, incluindo SFZ e DFT. Os resultados apontaram para menor eficiência em todos os grupos de SZF e DFT, quando comparados aos seus controles, respectivamente. As comparações intergrupos demonstraram um pior resultado no grupo DFT<sup>199</sup>.

O maior valor do NPI-12 para o grupo **DFT+** no presente estudo provavelmente explica a sua maior necessidade de uso de antipsicóticos, uma vez que ambos os parâmetros obtiveram valores de diferença significativa quando comparados ao grupo **DFT-**. Por sua vez, o uso dos antipsicóticos é possível explicação para a maior presença de apatia no grupo **DFT+**. Outro dado que não surpreende é a maior frequência de história familiar de sintomas psicóticos no grupo com passado de transtorno mental grave. No entanto, uma diferença estatística na positividade da história familiar para demência (senil ou pré-senil) e, especialmente entre as pontuações na *Goldman Scale*, não se confirmou. Como descrito ao longo do trabalho, acreditava-se numa possível ligação genética entre DFTvc e SMI, mas um diagnóstico pregresso de doença mental grave não se associou a maior hereditariedade da DFTvc para este estudo.

Por fim, a diferença significativa quanto à presença de ao menos um reflexo primitivo no grupo **DFT+** em comparação ao **DFT-** poderia ser explicada pela maior prevalência deste sinal em pacientes com transtorno mental grave sem demência quando comparados a controles<sup>200</sup>. Portanto, o efeito somatório entre a alteração inerente do grupo e a presença da alteração que é comum na DFTvc, justificaria sua maior prevalência numa comparação entre grupos.

## 7 LIMITAÇÕES

As principal limitação do estudo está relacionada à escassez de marcadores biológicos para o diagnóstico de DFTvc, especialmente como diagnóstico diferencial de SMI.

No entanto, vale ressaltar que o transtorno neurocognitivo maior, conceito proposto pelo DSM-5 para classificar demência, teve a maior confiabilidade (Coeficiente *Kappa*: 0.78) dentre todos os transtornos psiquiátricos classificáveis pelo manual em estudo de campo. No mesmo trabalho transtornos consagrados como TAB e SZF obtiveram *Kappa* de 0.56 e 0.46, respectivamente<sup>201</sup>. Portanto, o viés quanto à possibilidade de se assumir o diagnóstico de demência em pacientes primariamente categorizados como apresentando TAB, SZA ou SZF pode ser revisto.



## 8 CONCLUSÕES

A presença de história de SMI se mostrou achado comum e parece alterar a apresentação clínica dos pacientes DFTvc, mas não reflete em mudanças sociodemográficas ou maior hereditariedade da doença. Os principais achados com diferença estatística entre os dois grupos foram: sintomas neuropsiquiátricos, uso de antipsicóticos, história familiar positiva para psicose, presença de reflexos primitivos, desempenho na FAB, reconhecimento de emoções faciais de *Ekman*, desempenho em aprendizado do teste de memória de figuras, presença de apatia e comportamento estereotipado, compulsivo ou ritualístico.

Os resultados confirmam a alta frequência de SMI pregresso em paciente com diagnóstico de DFTvc. A existência de SMI nesse grupo de pacientes (36,9%) se mostrou quase nove vezes maior do que os dados para população adulta geral (4,2%)<sup>202</sup>, atestando a relevância de se investigar melhor essa relação. Apesar do dado epidemiológico robusto, não existe conformidade quanto à relação entre as duas entidades.

Outrossim, questiona-se a fragilidade dos diagnósticos psiquiátricos e a necessidade urgente da identificação de marcadores biológicos específicos<sup>203, 204, 205</sup>. Porém, enquanto novos critérios não são estabelecidos, deve-se se atentar para fenótipos psiquiátricos de manifestações tardias, atípicas e com evolução desfavorável. Para esses casos, ressalta-se a necessidade de formulações de algoritmos investigativos, compostos por avaliações neuropsicológicas, exames de neuroimagem (estrutural e/ou funcional) e testes genéticos<sup>206</sup>.

Cogita-se para eles a possibilidade de uma doença neurodegenerativa lentamente progressiva em curso ou, como conceito alternativo, de uma doença psiquiátrica de evolução neurodegenerativa, para que erros diagnósticos e prognósticos não recaiam sobre a prática clínica, com repercussões que podem ser dramáticas, especialmente no advento de drogas modificadoras de doença.

## REFERÊNCIAS

- <sup>1</sup> Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Current opinion in psychiatry*. 2012;25(2):83-8.
- <sup>2</sup> Wahlbeck K, Westman J, Nordentoft M, Gissler M, Laursen TM. Outcomes of Nordic mental health systems: life expectancy of patients with mental disorders. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2011;199(6):453-8.
- <sup>3</sup> Osby U, Westman J, Hallgren J, Gissler M. Mortality trends in cardiovascular causes in schizophrenia, bipolar and unipolar mood disorder in Sweden 1987-2010. *European journal of public health*. 2016.
- <sup>4</sup> Bennett JE, Li G, Foreman K, Best N, Kontis V, Pearson C, et al. The future of life expectancy and life expectancy inequalities in England and Wales: Bayesian spatiotemporal forecasting. *Lancet*. 2015;386(9989):163-70.
- <sup>5</sup> Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Bmj*. 2015;350:h369.
- <sup>6</sup> Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, Altshuler LL, Blumberg HP, Chang KD, et al. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar disorders*. 2012;14(4):313-25.
- <sup>7</sup> McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, 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 : the journal of the Alzheimer's Association*. 2011;7(3):263-9.
- <sup>8</sup> Swedish consensus on dementia diseases. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum* 1994;157:1-31.
- <sup>9</sup> Nitrini R, Caramelli P, Herrera Junior E, Porto CS, Charchat-Fichman H, Carthery MT, et al. Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*. 2004;10(4):634-8.
- <sup>10</sup> World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research*. Geneva: World Health Organization; 1993. xiii, 248 p. p.
- <sup>11</sup> American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. New York: American Psychiatric Association; 2000. text revision
- <sup>12</sup> American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. New York: American Psychiatric Association; 2013.
- <sup>13</sup> Cummings JL. Subcortical dementia. *Neuropsychology, neuropsychiatry, and pathophysiology*. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1986;149:682-97.

- <sup>14</sup> Maletta GJ. The concept of "reversible" dementia. How nonreliable terminology may impair effective treatment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1990;38(2):136-40.
- <sup>15</sup> Roman GC. Vascular dementia revisited: diagnosis, pathogenesis, treatment, and prevention. *The Medical clinics of North America*. 2002;86(3):477-99.
- <sup>16</sup> Kertesz A. Frontotemporal dementia: a topical review. *Cognitive and behavioral neurology: official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*. 2008;21(3):127-33.
- <sup>17</sup> Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57(4): 416-8.
- <sup>18</sup> Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998;51(6):1546-54.
- <sup>19</sup> Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, Neumann M, Lee VM, Hatanpaa KJ, et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta neuropathologica*. 2007;114(1):5-22.
- <sup>20</sup> Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta neuropathologica*. 2010;119(1):1-4.
- <sup>21</sup> Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain : a journal of neurology*. 2011;134(Pt 9):2456-77.
- <sup>22</sup> Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011; 15;76(11):1006-14.
- <sup>23</sup> Knopman DS. Overview of dementia lacking distinctive histology: pathological designation of a progressive dementia. *Dementia*. 1993;4(3-4):132-6.
- <sup>24</sup> Neary D. Non Alzheimer's disease forms of cerebral atrophy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1990;53(11):929-31.
- <sup>25</sup> Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002;58(11):1615-21.
- <sup>26</sup> Onyike CU, Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *International review of psychiatry*. 2013;25(2):130-7.
- <sup>27</sup> Rohrer JD, Warren JD. Phenotypic signatures of genetic frontotemporal dementia. *Current opinion in neurology*. 2011;24(6):542-9.

- <sup>28</sup> Schroeter ML, Raczka K, Neumann J, von Cramon DY. Neural networks in frontotemporal dementia--a meta-analysis. *Neurobiology of aging*. 2008;29(3):418-26.
- <sup>29</sup> Seeley WW. Selective functional, regional, and neuronal vulnerability in frontotemporal dementia. *Current opinion in neurology*. 2008;21(6):701-7.
- <sup>30</sup> Seelaar H, Kamphorst W, Rosso SM, Azmani A, Masdjedi R, de Koning I, et al. Distinct genetic forms of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2008;71(16):1220-6.
- <sup>31</sup> Spillantini MG, Murrell JR, Goedert M, Farlow MR, Klug A, Ghetti B. Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy with presenile dementia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998;95(13):7737-41.
- <sup>32</sup> Cruts M, Gijselinck I, van der Zee J, Engelborghs S, Wils H, Pirici D, et al. Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature*. 2006;442(7105):920-4.
- <sup>33</sup> DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011;72(2):245-56.
- <sup>34</sup> Takada LT. The Genetics of Monogenic Frontotemporal Dementia. *Dementia & Neuropsychologia*. 2015;9:219-29.
- <sup>35</sup> Spillantini MG, Goedert M. Tau pathology and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013;12:609-622
- <sup>36</sup> Farg MA, Sundaramoorthy V, Sultana JM, et al. C9ORF72, implicated in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia, regulates endosomal trafficking. *Hum Mol Genet* 2014;23:3579-3595.
- <sup>37</sup> Renton AE, Majounie E, Waite A, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 2011;72:257-268.
- <sup>38</sup> Burrell JR, Halliday GM, Kril JJ, Ittner LM, Gotz J, Kiernan MC, et al. The frontotemporal dementia-motor neuron disease continuum. *Lancet*. 2016.
- <sup>39</sup> Mizielińska S, Isaacs AM. C9orf72 amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: gain or loss of function? *Curr Opin Neurol* 2014;27:515-523.
- <sup>40</sup> Devenney E, Hornberger M, Irish M, Mioshi E, Burrell J, Tan R, et al. Frontotemporal dementia associated with the C9ORF72 mutation: a unique clinical profile. *JAMA neurology*. 2014;71(3):331-9.
- <sup>41</sup> Takada LT, Bahia VS, Guimaraes HC, Costa TV, Vale TC, Rodriguez RD, et al. GRN and MAPT Mutations in 2 Frontotemporal Dementia Research Centers in Brazil. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2016.

- <sup>42</sup> Beck J, Rohrer JD, Campbell T, et al. A distinct clinical, neuropsychological and radiological phenotype is associated with progranulin gene mutations in a large UK series. *Brain* 2008;131:706-720.
- <sup>43</sup> Rademakers R, Baker M, Gass J, et al. Phenotypic variability associated with progranulin haploinsufficiency in patients with the common 1477C-->T (Arg493X) mutation: an international initiative. *Lancet Neurol* 2007;6:857-868.
- <sup>44</sup> Isaacs AM, Johannsen P, Holm I, Nielsen JE, consortium FR. Frontotemporal dementia caused by CHMP2B mutations. *Curr Alzheimer Res* 2011;8:246-251.
- <sup>45</sup> Skibinski G, Parkinson NJ, Brown JM, et al. Mutations in the endosomal ESCRTIII-complex subunit CHMP2B in frontotemporal dementia. *Nat Genet* 2005;37:806-808.
- <sup>46</sup> Wehl CC. Valosin containing protein associated fronto-temporal lobar degeneration: clinical presentation, pathologic features and pathogenesis. *Current Alzheimer research*. 2011;8(3):252-60.
- <sup>47</sup> Kimonis VE, Fulchiero E, Vesa J, Watts G. VCP disease associated with myopathy, Paget disease of bone and frontotemporal dementia: review of a unique disorder. *Biochimica et biophysica acta*. 2008;1782(12):744-8.
- <sup>48</sup> Deng H, Gao K, Jankovic J. The role of FUS gene variants in neurodegenerative diseases. *Nature reviews Neurology*. 2014;10(6):337-48.
- <sup>49</sup> Deng HX, Chen W, Hong ST, et al. Mutations in UBQLN2 cause dominant X-linked juvenile and adult-onset ALS and ALS/dementia. *Nature* 2011;477:211-215.
- <sup>50</sup> Benajiba L, Le Ber I, Camuzat A, Lacoste M, Thomas-Anterion C, Couratier P, et al. TARDBP mutations in motoneuron disease with frontotemporal lobar degeneration. *Annals of neurology*. 2009;65(4):470-3.
- <sup>51</sup> Borroni B, Bonvicini C, Alberici A, Buratti E, Agosti C, Archetti S, et al. Mutation within TARDBP leads to frontotemporal dementia without motor neuron disease. *Human mutation*. 2009;30(11):E974-83.
- <sup>52</sup> Le Ber I, Van Bortel I, Nicolas G, Bouya-Ahmed K, Camuzat A, Wallon D, et al. hnRNPA2B1 and hnRNPA1 mutations are rare in patients with "multisystem proteinopathy" and frontotemporal lobar degeneration phenotypes. *Neurobiology of aging*. 2014;35(4):934 e5-6.
- <sup>53</sup> Le Ber I, Camuzat A, Guerreiro R, Bouya-Ahmed K, Bras J, Nicolas G, et al. SQSTM1 mutations in French patients with frontotemporal dementia or frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA neurology*. 2013;70(11):1403-10.
- <sup>54</sup> Gorno-Tempini ML, Murray RC, Rankin KP, Weiner MW, Miller BL. Clinical, cognitive and anatomical evolution from nonfluent progressive aphasia to corticobasal syndrome: a case report. *Neurocase*. 2004;10(6):426-36.

- <sup>55</sup> Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 1998;393(6686):702-705
- <sup>56</sup> Buee L, Delacourte A. Comparative biochemistry of tau in progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, FTDP-17 and Pick's disease. *Brain pathology*. 1999;9(4):681-93.
- <sup>57</sup> Iseki E, Yamamoto R, Murayama N, Minegishi M, Togo T, Katsuse O, Kosaka K, et al. Immunohistochemical investigation of neurofibrillary tangles and their tau isoforms in brains of limbic neurofibrillary tangle dementia. *Neuroscience Letter*. 2006;405:29–33.
- <sup>58</sup> Mackenzie IR, Neumann M, Baborie A, Sampathu DM, Du Plessis D, Jaros E, et al. A harmonized classification system for FTLN-TDP pathology. *Acta neuropathologica*. 2011;122(1):111-3.
- <sup>59</sup> Mackenzie IR, Munoz DG, Kusaka H, Yokota O, Ishihara K, Roeber S, et al. Distinct pathological subtypes of FTLN-FUS. *Acta neuropathologica*. 2011;121(2):207-18.
- <sup>60</sup> Zhou J, Seeley WW. Network dysfunction in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: implications for psychiatry. *Biological psychiatry*. 2014;75(7):565-73.
- <sup>61</sup> Rushworth MFS, Croxson PL, Buckley MJ, Walton ME. Ventrolateral and medial frontal contributions to decision-making and action selection. *Neuroscience of Rule-Guided Behavior*. 2007;:129-58.
- <sup>62</sup> Schmidt L, Palminteri S, Lafargue G, Pessiglione M. Splitting motivation: unilateral effects of subliminal incentives. *Psychological science*. 2010;21(7):977-83.
- <sup>63</sup> Klüver H, Bucy PC. An analysis of certain effects of bilateral temporal lobectomy in the rhesus monkey, with special reference to "psychic blindness". *J. Psychol*. 1938;5 (1):33–54
- <sup>64</sup> Green S, Ralph MA, Moll J, Stamatakis EA, Grafman J, Zahn R. Selective functional integration between anterior temporal and distinct fronto-mesolimbic regions during guilt and indignation. *NeuroImage*. 2010;52(4):1720-6.
- <sup>65</sup> Kanat M, Heinrichs M, Schwarzwald R, Domes G. Oxytocin attenuates neural reactivity to masked threat cues from the eyes. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2015;40(2):287-95.
- <sup>66</sup> Sripada RK, King AP, Garfinkel SN, Wang X, Sripada CS, Welsh RC, et al. Altered resting-state amygdala functional connectivity in men with posttraumatic stress disorder. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*. 2012;37(4):241-9.
- <sup>67</sup> Schulze L, Domes G, Kruger A, Berger C, Fleischer M, Prehn K, et al. Neuronal correlates of cognitive reappraisal in borderline patients with affective instability. *Biological psychiatry*. 2011;69(6):564-73.
- <sup>68</sup> Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychology review*. 2006;16(1):17-42.

- <sup>69</sup> Ibach B, Poljansky S, Barta W, Koller M, Wittmann M, Hajak G, et al. Patterns of referring of patients with frontotemporal lobar degeneration to psychiatric in- and out-patient services. Results from a prospective multicentre study. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2004;17(4):269-73.
- <sup>70</sup> Velakoulis D, Walterfang M, Mocellin R, Pantelis C, McLean C. Frontotemporal dementia presenting as schizophrenia-like psychosis in young people: clinicopathological series and review of cases. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2009;194(4):298-305.
- <sup>71</sup> Cardarelli R, Kertesz A, Knebl JA. Frontotemporal dementia: a review for primary care physicians. *American family physician*. 2010;82(11):1372-7.
- <sup>72</sup> Kertesz A. Pick Complex: an integrative approach to frontotemporal dementia: primary progressive aphasia, corticobasal degeneration, and progressive supranuclear palsy. *The neurologist*. 2003;9(6):311-7.
- <sup>73</sup> Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, Miller BL, Rankin KP. 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*. 2011;72(2):126-33.
- <sup>74</sup> Shinagawa S, Nakajima S, Plitman E, Graff-Guerrero A, Mimura M, Nakayama K, et al. Psychosis in frontotemporal dementia. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2014;42(2):485-99.
- <sup>75</sup> Swartz JR, Miller BL, Lesser IM, Darby AL. Frontotemporal dementia: treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. *The Journal of clinical psychiatry*. 1997;58(5):212-6.
- <sup>76</sup> Cutting J, Shepherd M. *The Clinical roots of the schizophrenia concept*. Cambridge: Cambridge University Press; 1987.
- <sup>77</sup> Meyer E. Die Prognose der Dementia praecox. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. 1908;45(1):351-407.
- <sup>78</sup> Carpenter WT, Jr., Strauss JS, Bartko JJ. An approach to the diagnosis and understanding of schizophrenia. Introduction. *Schizophrenia bulletin*. 1974(11):35-6.
- <sup>79</sup> Weinberger DR (1988) Schizophrenia and the frontal lobe. *Trends Neurosci* 11:367–370.
- <sup>80</sup> Ziauddeen H, Dibben C, Kipps C, Hodges JR, McKenna PJ. Negative schizophrenic symptoms and the frontal lobe syndrome: one and the same? *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2011;261(1):59-67.
- <sup>81</sup> Rankin KP, Gorno-Tempini ML, Allison SC, Stanley CM, Glenn S, Weiner MW, et al. Structural anatomy of empathy in neurodegenerative disease. *Brain : a journal of neurology*. 2006;129(Pt 11):2945-56.

- <sup>82</sup> Rosen HJ, Wilson MR, Schauer GF, Allison S, Gorno-Tempini ML, Pace-Savitsky C, et al. Neuroanatomical correlates of impaired recognition of emotion in dementia. *Neuropsychologia*. 2006;44(3):365-73.
- <sup>83</sup> Rosen HJ, Allison SC, Schauer GF, Gorno-Tempini ML, Weiner MW, Miller BL. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain : a journal of neurology*. 2005;128(Pt 11):2612-25.
- <sup>84</sup> Perry DC, Whitwell JL, Boeve BF, Pankratz VS, Knopman DS, Petersen RC, et al. Voxel-based morphometry in patients with obsessive-compulsive behaviors in behavioral variant frontotemporal dementia. *European journal of neurology*. 2012;19(6):911-7.
- <sup>85</sup> Woolley JD, Gorno-Tempini ML, Seeley WW, Rankin K, Lee SS, Matthews BR, et al. Binge eating is associated with right orbitofrontal-insular-striatal atrophy in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2007;69(14):1424-33.
- <sup>86</sup> Davies RR, Kipps CM, Mitchell J, Kril JJ, Halliday GM, Hodges JR. Progression in frontotemporal dementia: identifying a benign behavioral variant by magnetic resonance imaging. *Archives of neurology*. 2006;63(11):1627-31.
- <sup>87</sup> Brodtmann A, Cowie T, McLean C, Darby D. Phenocopy or variant: a longitudinal study of very slowly progressive frontotemporal dementia. *BMJ case reports*. 2013;2013.
- <sup>88</sup> Gossink FT, Dols A, Kerssens CJ, Krudop WA, Kerklaan BJ, Sheltens Ph, *et al*. Psychiatric diagnoses underlying the phenocopy syndrome of behavioural variant frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 64–68. doi:10.1136/jnnp-2014-308284 [published Online First: 24 January 2015].
- <sup>89</sup> Ruggeri M, Leese M, Thornicroft G, Bisoffi G, Tansella M. Definition and prevalence of severe and persistent mental illness. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2000;177:149-55.
- <sup>90</sup> Schinnar AP, Rothbard AB, Kanter R, Jung YS. An empirical literature review of definitions of severe and persistent mental illness. *The American journal of psychiatry*. 1990;147(12):1602-8.
- <sup>91</sup> American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-III-R*. 3rd ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 1987. xxix, 567 p. p.
- <sup>92</sup> Gourion D, Gourevitch R, Leprovost JB, Olie HJ, Krebs MO. [Neurodevelopmental hypothesis in schizophrenia]. *L'Encephale*. 2004;30(2):109-18.
- <sup>93</sup> Kirkpatrick B. Understanding the physiology of schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*. 2013;74(3):e05.
- <sup>94</sup> NIMH » Schizophrenia [Internet]. *Nimh.nih.gov*. 2015 [cited 15 June 2016]. Available from: <http://www.nimh.nih.gov/health/topics/schizophrenia/index.shtml>



- <sup>95</sup> Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA, et al. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:53-9.
- <sup>96</sup> NIMH » Bipolar Disorder [Internet]. *Nimh.nih.gov*. 2014 [cited 15 June 2016]. Available from: <http://www.nimh.nih.gov/health/topics/bipolar-disorder/index.shtml>
- <sup>97</sup> Menezes NM, Malla AM, Norman RM, Archie S, Roy P, Zipursky RB. A multi-site Canadian perspective: examining the functional outcome from first-episode psychosis. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2009;120(2):138-46.
- <sup>98</sup> Malla AK, Norman RM, Manchanda R, McLean TS, Harricharan R, Cortese L, et al. Status of patients with first-episode psychosis after one year of phase-specific community-oriented treatment. *Psychiatric services*. 2002;53(4):458-63.
- <sup>99</sup> Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, Ohlenschlaeger J, Le Quach P, et al. Course of illness in a sample of 265 patients with first-episode psychosis--five-year follow-up of the Danish OPUS trial. *Schizophrenia research*. 2009;107(2-3):173-8.
- <sup>100</sup> Harrow M, Grossman LS, Jobe TH, Herbener ES. Do patients with schizophrenia ever show periods of recovery? A 15-year multi-follow-up study. *Schizophrenia Bulletin*. 2005;31:723-34.
- <sup>101</sup> Cutting J, Shepherd M. *The Clinical roots of the schizophrenia concept : translations of seminal European contributions on schizophrenia*. Cambridge ; New York: Cambridge University Press; 1987. vi, 238 p. p.
- <sup>102</sup> Kraepelin E. *Lehrbuch der Psychiatrie*. In: Robertson G, ed. *Manic-depressive insanity and paranoia* 8th ed. Edinburg: E. & S. Livingstone; 1913: 161-2.
- <sup>103</sup> Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *The American journal of psychiatry*. 2004;161(2):262-70.
- <sup>104</sup> Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Reinares M, Goikolea JM, et al. Do cognitive complaints in euthymic bipolar patients reflect objective cognitive impairment? *Psychotherapy and psychosomatics*. 2005;74(5):295-302.
- <sup>105</sup> Lewandowski KE, Cohen BM, Ongur D. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychological medicine*. 2011;41(2):225-41.
- <sup>106</sup> Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar disorders*. 2007;9(1-2):103-13.
- <sup>107</sup> Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2006;93(1-3):105-15.

- <sup>108</sup> Jamrozinski K. Do euthymic bipolar patients have normal cognitive functioning? *Curr Opin Psychiatry*. 2010; 23(3):255-260
- <sup>109</sup> Meesters PD, Schouws S, Stek M, de Haan L, Smit J, Eikelenboom P, et al. Cognitive impairment in late life schizophrenia and bipolar I disorder. *International journal of geriatric psychiatry*. 2013;28(1):82-90.
- <sup>110</sup> Aprahamian I, Nunes PV, Forlenza OV. Cognitive impairment and dementia in late-life bipolar disorder. *Current opinion in psychiatry*. 2013;26(1):120-3.
- <sup>111</sup> Hill SK, Reilly JL, Keefe RS, Gold JM, Bishop JR, Gershon ES, et al. Neuropsychological impairments in schizophrenia and psychotic bipolar disorder: findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) study. *The American journal of psychiatry*. 2013;170(11):1275-84.
- <sup>112</sup> Wilke I, Arolt V, Rothermundt M, Weitzsch C, Hornberg M, Kirchner H. Investigations of cytokine production in whole blood cultures of paranoid and residual schizophrenic patients. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 1996;246(5):279-84.
- <sup>113</sup> Maes M, Smith R, Scharpe S. The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression. *Psychoneuroendocrinology*. 1995;20(2):111-6.
- <sup>114</sup> Maes M. Major depression and activation of the inflammatory response system. *Advances in experimental medicine and biology*. 1999;461:25-46.
- <sup>115</sup> Licinio J, Wong ML. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Molecular psychiatry*. 1999;4(4):317-27.
- <sup>116</sup> Kim YK, Suh IB, Kim H, Han CS, Lim CS, Choi SH, et al. The plasma levels of interleukin-12 in schizophrenia, major depression, and bipolar mania: effects of psychotropic drugs. *Molecular psychiatry*. 2002;7(10):1107-14.
- <sup>117</sup> Stober G, Ben-Shachar D, Cardon M, Falkai P, Fonteh AN, Gawlik M, et al. Schizophrenia: from the brain to peripheral markers. A consensus paper of the WFSBP task force on biological markers. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2009;10(2):127-55.
- <sup>118</sup> Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 1991;17(2):325-51.
- <sup>119</sup> Bangalore SS, Goradia DD, Nutche J, Diwadkar VA, Prasad KM, Keshavan MS. Untreated illness duration correlates with gray matter loss in first-episode psychoses. *Neuroreport*. 2009;20(7):729-34..
- <sup>120</sup> Lappin JM, Morgan K, Morgan C, Hutchison G, Chitnis X, Suckling J, et al. Gray matter abnormalities associated with duration of untreated psychosis. *Schizophrenia research*. 2006;83(2-3):145-53.

- <sup>121</sup> Madsen AL, Karle A, Rubin P, Cortsen M, Andersen HS, Hemmingsen R. Progressive atrophy of the frontal lobes in first-episode schizophrenia: interaction with clinical course and neuroleptic treatment. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1999;100(5):367-74.
- <sup>122</sup> Takahashi T, Suzuki M, Tanino R, Zhou SY, Hagino H, Niu L, et al. Volume reduction of the left planum temporale gray matter associated with long duration of untreated psychosis in schizophrenia: a preliminary report. *Psychiatry research*. 2007;154(3):209-19.
- <sup>123</sup> Zipursky RB, Reilly TJ, Murray RM. The myth of schizophrenia as a progressive brain disease. *Schizophrenia bulletin*. 2013;39(6):1363-72.
- <sup>124</sup> Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *American Journal of Psychiatry*. 1992;149:999–1010
- <sup>125</sup> Post RM. Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicality, and tolerance phenomena. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2007;31(6):858-73.
- <sup>126</sup> Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2011;35(3):804-17.
- <sup>127</sup> Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2008;32(4):675-92.
- <sup>128</sup> Gama CS, Kunz M, Magalhaes PV, Kapczinski F. Staging and neuroprogression in bipolar disorder: a systematic review of the literature. *Revista brasileira de psiquiatria*. 2013;35(1):70-4.
- <sup>129</sup> Lisy ME, Jarvis KB, DelBello MP, Mills NP, Weber WA, Fleck D, et al. Progressive neurostructural changes in adolescent and adult patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2011;13(4):396-405.
- <sup>130</sup> Hallahan B, Newell J, Soares JC, Brambilla P, Strakowski SM, Fleck DE, et al. Structural magnetic resonance imaging in bipolar disorder: an international collaborative mega-analysis of individual adult patient data. *Biological psychiatry*. 2011;69(4):326-35.
- <sup>131</sup> Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME, Getz GE, Mills NP, Ret J, et al. Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder. *The American journal of psychiatry*. 2002;159(11):1841-7.
- <sup>132</sup> Lampron A, Elali A, Rivest S. Innate immunity in the CNS: redefining the relationship between the CNS and Its environment. *Neuron*. 2013;78(2):214-32.
- <sup>133</sup> Dissing-Olesen L, Hong S, Stevens B. New Brain Lymphatic Vessels Drain Old Concepts. *EBioMedicine*. 2015;2(8):776-7.

- <sup>134</sup> Uchihara T, Akiyama H, Kondo H, Ikeda K. Activated microglial cells are colocalized with perivascular deposits of amyloid-beta protein in Alzheimer's disease brain. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1997;28(10):1948-50.
- <sup>135</sup> Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM, Gunn RN, Myers R, Turkheimer FE, et al. In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet*. 2001;358(9280):461-7.
- <sup>136</sup> Cunningham C, Campion S, Lunnon K, Murray CL, Woods JF, Deacon RM, et al. Systemic inflammation induces acute behavioral and cognitive changes and accelerates neurodegenerative disease. *Biological psychiatry*. 2009;65(4):304-12
- <sup>137</sup> Frank-Cannon TC, Tran T, Ruhn KA, Martinez TN, Hong J, Marvin M, et al. Parkin deficiency increases vulnerability to inflammation-related nigral degeneration. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2008;28(43):10825-34.
- <sup>138</sup> Tate JA, Snitz BE, Alvarez KA, Nahin RL, Weissfeld LA, Lopez O, et al. Infection hospitalization increases risk of dementia in the elderly. *Critical care medicine*. 2014;42(5):1037-46.
- <sup>139</sup> Wang J, Tan L, Wang HF, Tan CC, Meng XF, Wang C, et al. Anti-inflammatory drugs and risk of Alzheimer's disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2015;44(2):385-96.
- <sup>140</sup> Miller ZA, Rankin KP, Graff-Radford NR, Takada LT, Sturm VE, Cleveland CM, et al. TDP-43 frontotemporal lobar degeneration and autoimmune disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2013;84(9):956-62.
- <sup>141</sup> Ferrari R, Hernandez DG, Nalls MA, Rohrer JD, Ramasamy A, Kwok JB, et al. Frontotemporal dementia and its subtypes: a genome-wide association study. *The Lancet Neurology*. 2014;13(7):686-99.
- <sup>142</sup> Fava GA, Kellner R. Prodromal symptoms in affective disorders. *The American journal of psychiatry*. 1991;148(7):823-30.
- <sup>143</sup> Sieben A, Van Langenhove T, Engelborghs S, Martin JJ, Boon P, Cras P, et al. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta neuropathologica*. 2012;124(3):353-72.
- <sup>144</sup> Mahoney CJ, Beck J, Rohrer JD, Lashley T, Mok K, Shakespeare T, et al. Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: clinical, neuroanatomical and neuropathological features. *Brain : a journal of neurology*. 2012;135(Pt 3):736-50.
- <sup>145</sup> Whitwell JL, Josephs KA, Avula R, Tosakulwong N, Weigand SD, Senjem ML, et al. Altered functional connectivity in asymptomatic MPT subjects: a comparison to bvFTD. *Neurology*. 2011;77(9):866-74.
- <sup>146</sup> Waddington J, Youssef H, Farrell M, Toland J. Initial 'schizophrenia-like' psychosis in Pick's disease: case study with neuroimaging and neuropathology, and implications for frontotemporal dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 1995;18(1):79-82.

- <sup>147</sup> Khan BK, Woolley JD, Chao S, See T, Karydas AM, Miller BL, et al. Schizophrenia or neurodegenerative disease prodrome? Outcome of a first psychotic episode in a 35-year-old woman. *Psychosomatics*. 2012;53(3):280-4
- <sup>148</sup> Rohrer JD, Warren JD, Fox NC, Rossor MN. Presymptomatic studies in genetic frontotemporal dementia. *Revue neurologique*. 2013;169(10):820-4.
- <sup>149</sup> Galimberti D, Dell'Osso B, Fenoglio C, Villa C, Cortini F, Serpente M, et al. Progranulin gene variability and plasma levels in bipolar disorder and schizophrenia. *PloS one*. 2012;7(4):e32164.
- <sup>150</sup> Galimberti D, Prunas C, Paoli RA, Dell'Osso B, Fenoglio C, Villa C, et al. Progranulin gene variability influences the risk for bipolar I disorder, but not bipolar II disorder. *Bipolar disorders*. 2014;16(7):769-72.
- <sup>151</sup> Momeni P, DeTucci K, Straub RE, Weinberger DR, Davies P, Grafman J, et al. Progranulin (GRN) in two siblings of a Latino family and in other patients with schizophrenia. *Neurocase*. 2010;16(3):273-9.
- <sup>152</sup> Doppert EG, Rombouts SA, Jiskoot LC, den Heijer T, de Graaf JR, de Koning I, et al. Structural and functional brain connectivity in presymptomatic familial frontotemporal dementia. *Neurology*. 2014;83(2):e19-26.<sup>2</sup>
- <sup>153</sup> McIntosh AM, Munoz Maniega S, Lymer GK, McKirdy J, Hall J, Sussmann JE, et al. White matter tractography in bipolar disorder and schizophrenia. *Biological psychiatry*. 2008;64(12):1088-92.
- <sup>154</sup> Barnea-Goraly N, Chang KD, Karchemskiy A, Howe ME, Reiss AL. Limbic and corpus callosum aberrations in adolescents with bipolar disorder: a tract-based spatial statistics analysis. *Biological psychiatry*. 2009;66(3):238-44.
- <sup>155</sup> Pavuluri MN, Yang S, Kamineni K, Passarotti AM, Srinivasan G, Harral EM, et al. Diffusion tensor imaging study of white matter fiber tracts in pediatric bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*. 2009;65(7):586-93.
- <sup>156</sup> Wang F, Kalmar JH, He Y, Jackowski M, Chepenik LG, Edmiston EE, et al. Functional and structural connectivity between the perigenual anterior cingulate and amygdala in bipolar disorder. *Biological psychiatry*. 2009;66(5):516-21.
- <sup>157</sup> Hyde TM, Ziegler JC, Weinberger DR. Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy. Insights into the neurobiology of psychosis. *Archives of neurology*. 1992;49(4):401-6.
- <sup>158</sup> Walterfang M, Wood SJ, Velakoulis D, Copolov D, Pantelis C. Diseases of white matter and schizophrenia-like psychosis. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2005;39(9):746-56.

- <sup>159</sup> Szakszon K, Szegedi I, Magyar A, Olah E, Andrejkovics M, Balla P, et al. Complete recovery from psychosis upon miglustat treatment in a juvenile Niemann-Pick C patient. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2014;18(1):75-8.
- <sup>160</sup> Walterfang M, Fietz M, Fahey M, Sullivan D, Leane P, Lubman DI, et al. The neuropsychiatry of Niemann-Pick type C disease in adulthood. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2006;18(2):158-70.
- <sup>161</sup> Benes FM. Why does psychosis develop during adolescence and early adulthood? *Current Opinion in Psychiatry*. 2003; 16: 317–9.
- <sup>162</sup> Sha, S. J., Takada, L. T., Rankin, K. P., Yokoyama, J. S., Rutherford, N. J., Fong, J. C., et al. Frontotemporal dementia due to C9ORF72 mutations: clinical and imaging features. *Neurology*. 2012; 79, 1002–1011. doi:10.1212/WNL.0b013e318268452e
- <sup>163</sup> Gomez-Tortosa E, Serrano, of Toledo M, Perez-Perez J, MJ Sainz. Familial benign frontotemporal deterioration with C9ORF72 hexanucleotide expansion. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*. 2014; 10 (5 Suppl): S284-9.
- <sup>164</sup> Devenney E, Foxe D, Dobson-Stone C, Kwok JB, Kiernan MC, Hodges JR. Clinical heterogeneity of the C9orf72 genetic mutation in frontotemporal dementia. *Neurocase*. 2015;21(4):535-41.
- <sup>165</sup> Suhonen NM, Kaivorinne AL, Moilanen V, Bode M, Takalo R, Hanninen T, et al. Slowly progressive frontotemporal lobar degeneration caused by the C9ORF72 repeat expansion: a 20-year follow-up study. *Neurocase*. 2015;21(1):85-9.
- <sup>166</sup> Snowden JS, Rollinson S, Thompson JC, Harris JM, Stopford CL, Richardson AM, et al. Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with C9ORF72 mutations. *Brain : a journal of neurology*. 2012;135(Pt 3):693-708.
- <sup>167</sup> Devenney E, Foxe D, Dobson-Stone C, Kwok JB, Kiernan MC, Hodges JR. Clinical heterogeneity of the C9orf72 genetic mutation in frontotemporal dementia. *Neurocase*. 2015;21(4):535-41.
- <sup>168</sup> Shinagawa S, Naasan G, Karydas AM, Coppola G, Pribadi M, Seeley WW, et al. Clinicopathological Study of Patients With C9ORF72-Associated Frontotemporal Dementia Presenting With Delusions. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 2015;28(2):99-107.
- <sup>169</sup> First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders – clinician version (SCID-CV). Washington (DC): American Psychiatric Press; 1997. p. 84.
- <sup>170</sup> Ventura M, Bottino CM. [Reliability study of the Brazilian version of a structured interview for the diagnosis of dementia]. *Revista da Associacao Medica Brasileira*. 2001;47(2):110-6.

- <sup>171</sup> American Psychiatric Association., American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994. xxvii, 886 p. p.
- <sup>172</sup> Chachamovich E, Haggarty J, Cargo M, Hicks J, Kirmayer LJ, Turecki G. A psychological autopsy study of suicide among Inuit in Nunavut: methodological and ethical considerations, feasibility and acceptability. *International journal of circumpolar health*. 2013;72:20078.
- <sup>173</sup> First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders – clinician version (SCID-CV). Washington (DC): American Psychiatric Press; 1997. p. 84.
- <sup>174</sup> Ventura M, Bottino CM. [Reliability study of the Brazilian version of a structured interview for the diagnosis of dementia]. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2001;47(2):110-6.
- <sup>175</sup> Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2003;61:777-81.
- <sup>176</sup> Brucki SM, Rocha MS. 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 = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica* [et al]. 2004;37(12):1771-7.
- <sup>177</sup> Nitrini R, Lefèvre BH, Mathias SC, et al. Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 1994;52:457-465.
- <sup>178</sup> Funkiewiez A, Bertoux M, de Souza LC, Levy R, Dubois B. The SEA (Social cognition and Emotional Assessment): a clinical neuropsychological tool for early diagnosis of frontal variant of frontotemporal lobar degeneration. *Neuropsychology*. 2012;26(1):81-90.
- <sup>179</sup> Beato R, Nitrini R, Formigoni AP, Caramelli P. Brazilian version of the Frontal Assessment Battery (FAB). Preliminary data on administration to healthy elderly. *Dementia & Neuropsychologia* 2007;1:59-65.
- <sup>180</sup> Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, Jr., Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journal of gerontology*. 1982;37(3):323-9.
- <sup>181</sup> Lima-Silva TB, Bahia VS, Carvalho VA, Guimarães HC, Caramelli P, Balthazar M, et al. Translation, cross-cultural adaptation and applicability of the Brazilian version of the Frontotemporal Dementia Rating Scale (FTD-FRS). *Dementia & Neuropsychologia*. 2013;7:387-96.
- <sup>182</sup> Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44(12):2308-14.
- <sup>183</sup> Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*. 1997;48(5 Suppl 6):S10-6.

- <sup>184</sup> Goldman JS, Farmer JM, Wood EM, Johnson JK, Boxer A, Neuhaus J, et al. Comparison of family histories in FTL D subtypes and related tauopathies. *Neurology*. 2005;65(11):1817-9.
- <sup>185</sup> Floris G, Borghero G, Cannas A, Stefano FD, Murru MR, Corongiu D, et al. Bipolar affective disorder preceding frontotemporal dementia in a patient with C9ORF72 mutation: is there a genetic link between these two disorders? *Journal of neurology*. 2013;260(4):1155-7.
- <sup>186</sup> Cerami C, Marcone A, Galimberti D, Villa C, Scarpini E, Cappa SF. From genotype to phenotype: two cases of genetic frontotemporal lobar degeneration with premorbid bipolar disorder. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2011;27(4):791-7.
- <sup>187</sup> Velakoulis D, Walterfang M, Mocellin R, Pantelis C, Dean B, McLean C. Abnormal hippocampal distribution of TDP-43 in patients with-late onset psychosis. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2009;43(8):739-45.
- <sup>188</sup> Meisler MH, Grant AE, Jones JM, Lenk GM, He F, Todd PK, et al. C9ORF72 expansion in a family with bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2013;15(3):326-32.
- <sup>189</sup> Galimberti D, Reif A, Dell'osso B, Kittel-Schneider S, Leonhard C, Herr A, et al. C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion is a rare cause of schizophrenia. *Neurobiology of aging*. 2014;35(5):1214 e7- e10.
- <sup>190</sup> *Psychiatry Res*. 2016 Jan 30;235:200-2. doi: 10.1016/j.psychres.2015.12.007. Epub 2015 Dec 8. C9orf72 repeat expansions that cause frontotemporal dementia are detectable among patients with psychosis. Watson A<sup>1</sup>, Pribadi M<sup>2</sup>, Chowdari K<sup>1</sup>, Clifton S<sup>1</sup>, Joel Wood<sup>1</sup>, Miller BL<sup>3</sup>, Coppola G<sup>4</sup>, Nimgaonkar V<sup>5</sup>.
- <sup>191</sup> Huey ED, Nagy PL, Rodriguez-Murillo L, Manoochehri M, Goldman J, Lieberman J, et al. C9ORF72 repeat expansions not detected in a group of patients with schizophrenia. *Neurobiology of aging*. 2013;34(4):1309 e9-10.
- <sup>192</sup> Xu X, Xie S, Shi X, Lv J, Tang X, Wang X, et al. Hexanucleotide Repeat Expansion in C9ORF72 Is Not Detected in the Treatment-Resistant Schizophrenia Patients of Chinese Han. *PLoS one*. 2015;10(12):e0145347
- <sup>193</sup> Yoshino Y, Mori Y, Ochi S, Numata S, Ishimaru T, Yamazaki K, et al. No abnormal hexanucleotide repeat expansion of C9ORF72 in Japanese schizophrenia patients. *Journal of neural transmission*. 2015;122(5):731-2.
- <sup>194</sup> Menezes NM, Arenovich T, Zipursky RB. A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychological medicine*. 2006;36(10):1349-62.
- <sup>195</sup> Keefe RSE, Mohs, RC, Losonczy, MF, Davidson, M, Silverman, JM, Kendler, KS, et al. Characteristics of very poor outcome schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 1987; 144:889-895.
- <sup>196</sup> Chan HM, Stolwyk R, Neath J, Kelso W, Walterfang M, Mocellin R, et al. Neurocognitive similarities between severe chronic schizophrenia and behavioural variant frontotemporal dementia. *Psychiatry research*. 2015;225(3):658-66.



- <sup>197</sup> Nicolas G, Beherec L, Hannequin D, Opolczynski G, Rotharmel M, Wallon D, et al. Dementia in middle-aged patients with schizophrenia. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2014;39(4):809-22.
- <sup>198</sup> Kosmidis MH, Aretouli E, Bozikas VP, Giannakou M, Ioannidis P. Studying social cognition in patients with schizophrenia and patients with frontotemporal dementia: theory of mind and the perception of sarcasm. *Behavioural neurology*. 2008;19(1-2):65-9.
- <sup>199</sup> Bediou B, Brunelin J, d'Amato T, Fecteau S, Saoud M, Henaff MA, et al. A comparison of facial emotion processing in neurological and psychiatric conditions. *Frontiers in psychology*. 2012;3:98.
- <sup>200</sup> Hyde TM, Goldberg TE, Egan MF, Lener MC, Weinberger DR. Frontal release signs and cognition in people with schizophrenia, their siblings and healthy controls. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2007;191:120-5.
- <sup>201</sup> Freedman R, Lewis DA, Michels R, Pine DS, Schultz SK, Tamminga CA, et al. The initial field trials of DSM-5: new blooms and old thorns. *The American journal of psychiatry*. 2013;170(1):1-5.
- <sup>202</sup> CBHSQ | SAMHSA [Internet]. *Samhsa.gov*. 2016 [cited 15 June 2016]. Available from: <http://www.samhsa.gov/data>.
- <sup>203</sup> Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *The American journal of psychiatry*. 2010;167(7):748-51.
- <sup>204</sup> Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC medicine*. 2013;11:126.
- <sup>205</sup> Colibazzi T. Journal Watch review of Research domain criteria (RDoC): Toward a new classification framework for research on mental disorders. *Journal of the American Psychoanalytic Association*. 2014;62(4):709-10.
- <sup>206</sup> Galimberti D, Dell'Osso B, Altamura AC, Scarpini E. Psychiatric Symptoms in Frontotemporal Dementia: Epidemiology, Phenotypes, and Differential Diagnosis. *Biological psychiatry*. 2015;78(10):684-92.

**APÊNDICE I - ARTIGO "A DESCRIÇÃO DE KRAEPELIN DE MANIA CRÔNICA:  
UM QUADRO CLÍNICO QUE CORRESPONDE AO FENÓTIPO DA VARIANTE  
COMPORTAMENTAL DA DEMÊNCIA FRONTO-TEMPORAL"**

**Seção: Historical Note**

**Kraepelin's description of chronic mania: a clinical picture that meets behavioral variant frontotemporal dementia phenotype.**

*A descrição de Kraepelin de mania crônica: um quadro clínico que corresponde ao fenótipo da variante comportamental da demência fronto-temporal*

Título curto: Chronic mania or frontotemporal dementia?

Leandro Boson Gambogi<sup>1,2</sup>, Henrique Cerqueira Guimarães<sup>1,2</sup>, Maurício Viotti Daker<sup>3</sup>, Leonardo Cruz de Souza<sup>1,2</sup>, Paulo Caramelli<sup>1,2</sup>

1. Grupo de Pesquisa em Neurologia Cognitiva e do Comportamento, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG), Brasil;
2. Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG), Brasil;
3. Departamento de Saúde Mental, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG), Brasil.

**Correspondence:** Prof. Paulo Caramelli; Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da UFMG; Avenida Alfredo Balena, 190 / Sala 246; 30130-100 Belo Horizonte MG, Brasil; E-mail: [caramelli@ufmg.br](mailto:caramelli@ufmg.br)

**Conflict of interest:** There is no conflict of interest to declare.

Received 12 November 2015; Received in final form 23 March 2016; Accepted 18 May 2016

**Abstract:** Chronic mania constitutes an under-investigated condition and a few reports have associated this disorder with an organic background. The present work examines Kraepelin's reliable description of chronic mania from a current behavioral Neurology viewpoint. We may conceive he had described a cluster of symptoms nowadays recognized as core manifestations of the behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD) clinical phenotype. We also performed an additional reviewing of original manuscripts from Kraepelin's contemporary peers, in order to seek for a single case report that might fulfill current diagnostic proposal for bvFTD. Even though we have failed to find a throughout exemplar case, we identified that some scholars seemed to agree that chronic mania should be considered a special form of dementia. The present work highlights through historical data the possible overlapping features between primary psychiatric disorders and neuropsychiatric symptoms secondary to neurodegenerative conditions.

**Key words:** Bipolar Disorder; Frontotemporal Dementia; Historical Article; Geriatric Psychiatry; Phenotype.

**Resumo:** A mania crônica constitui uma condição subinvestigada e alguns trabalhos têm associado esta desordem a um substrato orgânico. O presente manuscrito analisa a descrição fidedigna de Kraepelin de mania crônica a partir de um ponto de vista atual da Neurologia comportamental. Concebemos que ele havia descrito um conjunto de sintomas que atualmente é reconhecido como manifestações centrais do fenótipo clínico da variante comportamental da demência frontotemporal (bvFTD). Também realizamos uma revisão adicional de manuscritos originais de pares contemporâneos de Kraepelin, a fim de procurar por um único relato de caso que poderia preencher critério diagnóstico atual de bvFTD. Mesmo que não tenhamos conseguido encontrar um caso perfeitamente exemplar, identificamos que alguns estudiosos da época pareciam concordar que a mania crônica devesse ser considerada uma forma especial de demência. O presente trabalho destaca por meio de dados históricos a sobreposição entre transtornos psiquiátricos primários e sintomas neuropsiquiátricos secundários a doenças neurodegenerativas.

**Palavras-Chave:** Transtorno Bipolar; Demência Frontotemporal; Artigo Histórico; Psiquiatria Geriátrica; Fenótipo.

The term "mania" was used to denote madness for a long period of time. However, it was only in the first half of the nineteenth century that scholars started to advocate that mania should be regarded as an affective disorder<sup>1</sup>.

In 1899, Emil Kraepelin, a highly prominent German psychiatrist, outlined in the chapter "Manic-depressive illness", from the 6<sup>th</sup> edition of his treatise, a concept of a mental disease that encompassed a variety of clinical pictures such as the periodic and circular insanity, simple melancholia and mania. He stated that, contrary to what was observed with *dementia praecox*, after a mood disorder episode the symptoms could totally remit. Nevertheless, patients with severe and multiple attacks of manic-depressive illness, or during aging, might have lower odds of full recovery and end up on chronicity<sup>2</sup>.

Chronic mania has long been observed and described by many clinicians, such as Pinel (1802), Esquirol (1838), Griesinger (1865), Schott (1904), Kraepelin (1913) and Wertham (1929). Many authors of that time described the evolution of chronic mania into moria, within a general accepted conception that affective states could evolve into a secondary chronic mental weakness and into dementia<sup>3</sup>.

Schott (1904), who deserved Kraepelin's citation in his 8<sup>th</sup> edition<sup>4</sup>, reviewed chronic mania, described four cases and concluded that the clinical picture was similar to a mild presentation of acute mania, with minor loss of attention, memory, knowledge and mental activity, but with marked ethical loss, poor judgment and insight<sup>5</sup>. Acknowledging those protracted impairments, Schott considered it chronic mania as a "special form of dementia" and emphasized the severe heritability in most cases.

In 1978, Krauthammer and Klerman expanded the concept of mania and proposed the denomination "secondary mania" to those cases supposedly associated with organic dysfunction, either medical or pharmacological, particularly in patients without a history of affective disorder<sup>6</sup>. In this context, behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD) has been repeatedly reported as a possible cause of manic presentations<sup>7</sup>. Indeed, diagnostic criteria for FTD were first proposed in 1994, soon updated in 1998, and right from the beginning both sets of criteria highlighted symptoms commonly observed in bipolar patients during a manic episode.

Recently, diagnostic criteria for bvFTD were revised, bringing substantial gains in sensitivity. Accordingly, core behavioral features include: 1) social disinhibition, 2)

loss of sympathy or empathy, 3) apathy, 4) hyperorality and dietary changes, 5) perseverative, stereotyped or compulsive behavior, and 6) a neuropsychological profile characterized by executive dysfunction. According to current recommendations, a bvFTD phenotype can be confirmed if progressive deterioration of behavior and/or cognition is established, along with the presence of at least three of the six main clinical symptoms<sup>6</sup>.

In the following paragraphs we dissect Kraepelin's authoritative description of chronic mania<sup>9</sup>, correlating current criteria for bvFTD with his report.

Patients with bvFTD typically manifest behavioral disinhibition, with socially inappropriate conduct, including loss of manners, careless actions and even legal infractions. As Kraepelin: *"They like to interfere in everything, act as guardians to the feebler patients, snarl at them, take from them what they want." (...)"They can meantime scarcely, or not at all, be employed for profitable work on account of their unsteadiness and indifference as well as their inclination to all sorts of mischief."(...)* *"... talk more than their share, swagger, try to gain for themselves all possible little advantage."*

The lack of empathy, loss of sympathy and social isolation are a hallmark of bvFTD. According to Kraepelin's descriptions: described by Kraepelin as: *"The finer emotions are considerably injured. The patients show little interest in their relatives, do not shrink from making coarse jokes about them,..."*

Apathy is frequently observed in bvFTD and may be the main behavioral manifestation of the disorder. These symptoms are also highlighted in Kraepelin's description of chronic mania: *"...do not trouble themselves about their affairs, do not worry at all about their position and their future, at most once in a way they beg without energy for discharge."(...)"...everything else has become to them more or less indifferent."*

The presence of dietary changes and hyperorality are also included as a diagnostic behavioral symptom of bvFTD. Patients may have increased cigarette or alcohol consumption, and gluttonous overeating. Interestingly, Kraepelin also gives us a hint about these changes: *"Only the coarser enjoyments, eating, drinking, smoking, snuffing, still arouse in them vivid feelings, further the satisfaction of their personal wishes and wants."*

Compulsive and ritualistic behaviors, including collectionism and hoarding, are observed in patients with bvFTD. Patients are typically prone to pick up objects on the surroundings and store them, collecting useless, old or damaged ones. Again, as Kraepelin: *"They collect all possible rubbish in their pockets, make a mess with it all*



*round about, rub and wipe things, adorn themselves with rags and scraps of ribbon,...*" (Figure).

In sum, the description of chronic mania provided by Kraepelin in 1913 depicts a cluster of symptoms that closely resembles the bvFTD phenotype. We should keep in mind that Kraepelin was especially concerned with the description and classification of mental diseases based upon symptoms, course and outcome, since he considered etiologic and neuroanatomical findings a step ahead of the clinical identification of diseases<sup>16,17</sup>. We must also recognize, ~~also~~ that after the last twenty years of accumulated research on FTD we stand on more solid footing, which was unavailable to Kraepelin or to past clinicians. Accordingly, in the present work it was not expected to find in his texts the neuropathologic descriptions that we know today. Indeed, in his reports on the "physical causes" of manic-depressive illness we found nothing but a review of several unspecific affections<sup>8</sup>. Nevertheless, we may conceive that some chronic mania patients of that time, as described by Kraepelin, could have fit within current diagnostic criteria for possible bvFTD.

Though being aware of the limitation imposed by the circumscribed consulted bibliography, the present work may be read as a historical illustration of the complex relations between primary severe psychiatric disorders and neuropsychiatric symptoms secondary to neurodegenerative conditions. Recently, neuroimaging and genetic studies demonstrated that there may be a common neurobiological underpinning between those conditions, at least in a small subset of patients<sup>18</sup>. It is known that selected mutation carriers display slowly progressive disease course, sometimes with a long lasting psychiatric prodrome. Further research may elucidate to what extent the clinical descriptions of bvFTD and chronic mania refer to distinct clinical entities or to a spectrum with common pathophysiological processes.

### References

1. Bucknill JC, Tuke DH. A Manual of Psychological Medicine, containing the history, nosology, description, statistics, diagnosis, pathology, and treatment of insanity. London, England: John Churchill; 1858.
2. Kraepelin E. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. 6th ed. Leipzig: Johann Ambrosius Barth; 1899.
3. Griesinger W. Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten. Braunschweig; 1861.

4. Kraepelin E. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. 8th ed. Leipzig: Johann Ambrosius Barth; 1913.
5. Schott A. Klinischer Beitrag zur Lehre von der chronischen Manie. *Monatschr Psychiat Neurol* 1904; 15: 1-19.
6. Krauthammer C, Klerman GL. Secondary mania: manic syndromes associated with antecedent physical illness or drugs. *Archs Gen Psychiatry* 1978; 35 (11): 1333-9.
7. Woolley JD, Wilson MR, Hung E, Gorno-tempini ML, Miller BL, Shim J. Frontotemporal dementia and mania. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (12): 1811-6.
8. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011; 134 (Pt 9): 2456-77.
9. Kraepelin E. Lehrbuch der Psychiatrie. In: Robertson G, ed. Manic-depressive insanity and paranoia 8th ed. Edinburgh: E. & S. Livingstone; 1913: 161-2.
10. Angst J. Historical aspects of the dichotomy between manic-depressive disorders and schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2002; 57:5-13.
11. Mondimore FM. Kraepelin and manic-depressive insanity: An historical perspective. *International Review of Psychiatry* 2005; 17(1): 49-52.
12. Meisler MH, Grant AE, Jones JM, Lenk GM, He F, Todd PK, et al. C9ORF72 expansion in a family with bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2013;15(3):326-32.

#### Figure



**APÊNDICE II - QUESTIONÁRIO PARA INVESTIGAÇÃO DE SINTOMAS  
NA DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL QIS-DFT**

Nos últimos anos ...		Resposta		Julgamento		Comentário
		Cuidador		Clínico: Relevância		
		Sim	Não	Sim	Não	
1.	... houve alguma mudança marcante na personalidade ou no jeito de ser do(a) paciente, como no seu caráter, nas suas crenças, ou seus gostos?					
2.	... você percebeu alguma mudança nas preferências alimentares do(a) paciente?					
3.	... o(a) paciente vem apresentando alguma mania?					
4.	... você passou alguma vergonha com algo que ele(a) disse ou fez?					
5.	...o(a) paciente apresenta-se desinteressado(a), indiferente às coisas à sua volta?					
<i>Parcial</i>						
		Sim	Não			
6.	... tem alguma coisa ou rotina que ela(e) faz questão que seja realizada sempre do mesmo jeito, na mesma sequência, ou nos mesmos horários?					
7.	... o(a) paciente costuma juntar objetos sem utilidade ou sem valor? Sacolinhas, papéis, tampinhas, latinhas, ferramentas ou equipamentos velhos?					
8.	... o(a) paciente tem realizado algum comportamento repetitivo, como um gesto, um tic, alguma fala, ou algum ritual?					
9.	... o(a) paciente ficou obsessivo com alguma assunto específico, como dieta, religião, saúde, jogos, dinheiro, ou outros?					
<i>Perfil de sintomas de perserveração, comportamentos estereotipado ou compulsivo/ritualístico</i>						
		Sim	Não			
10.	... houve restrição importante na variedade de alimentos que ele(a) costuma comer?					



11.	... o(a) paciente tem consumido algum alimento em excesso, ou faz questão de comer sempre, ou várias vezes ao dia?					
12.	... o(a) paciente tem preferido se alimentar de guloseimas, como doces, balas, refrigerante, biscoitos ou salgadinhos, ao invés de uma refeição comum como a maioria dos adultos?					
13.	... o(a) paciente por vezes alimentou-se de comidas guardadas por muito tempo, possivelmente até impróprias para o consumo?					
14.	... o(a) paciente tem-se alimentado sem modos, com muita voracidade, comendo depressa, sem mastigar adequadamente?					
15.	... o(a) paciente tem guardado comida ou guloseimas no seu quarto ou guarda-roupa, como se quisesse evitar dividir estes alimentos com outras pessoas?					
16.	... o(a) paciente tem consumido cigarros ou bebidas alcoólicas muito mais do que tinha o costume de consumir ao longo da vida?					
17.	... o(a) paciente conseguiu abandonar algum vício como a bebida ou o cigarro, de maneira até surpreendente, sem maiores dificuldades?					
<i>Perfil de sintomas de hiperoralidade ou alterações dietéticas</i>						
		Sim	Não			
18.	... o(a) paciente fala coisas que não seriam apropriadas para uma determinada ocasião?					
19.	... o(a) paciente tem contado piadas ou feito brincadeiras em excesso?					
20.	... o(a) paciente tem agido de maneira impulsiva, sem pensar nas consequências de suas atitudes?					
21.	... o(a) paciente aborda ou conversa com estranhos na rua, ou compartilha suas intimidades com pessoas com quem não deveria?					
22.	...o(a) paciente às vezes reage de maneira muito exagerada à situações de frustração ou de satisfação: irrita-se, grita, xinga com muita facilidade quando é contrariado?  elogia/agradece muito quando lhe satisfazem?					

<i>Perfil de sintomas de desinibição ou impulsividade</i>					
		Sim	Não		
23.	... o(a) paciente foi vítima de algum golpe, ou foi ingenuamente enganado por alguém agindo de má fé?				
24.	... o(a) paciente tem gasto dinheiro repetidamente com coisas que lhe oferecem por telefone ou pela televisão, como assinaturas de revistas, doações para caridade, ou produtos sem utilidade óbvia?				
25.	... o(a) paciente apresenta-se desinteressado em relação à higiene pessoal ou vaidade? Desinteressou-se pelo banho, escovação de dentes, uso de desodorantes, pela troca de roupas de uma dia para o outro?				
26.	... o(a) paciente tem sido menos receptivo e simpático quando recebe visitas ou encontra com vizinhos ou amigos?				
27.	... o(a) paciente tem se mostrado mais frio, distante, ou indiferente, quando está na presença de familiares queridos?				
28.	... nos últimos tempos ou anos, o(a) paciente reagiu de maneira surpreendente à perda de algum ente querido?				
29.	... o(a) paciente tem se comportado como criança, com muita teimosia, ou muita impaciência?				
30.	... o(a) paciente tem contado mentiras deliberadamente?				
<i>Perfil de sintomas de perda de empatia/simpatia</i>					
		Sim	Não		
31.	... o(a) paciente perdeu o interesse por coisas ou atividades que antes eram queridas por ele?				
32.	... o(a) paciente tem-se apresentado sem iniciativa, precisando de um "empurrão" para realizar tarefas simples do dia-a-dia?				
33.	... o(a) paciente está indiferente, como se não se importasse com coisas boas ou ruins que acontecem à sua volta?				
34.	... o(a) paciente tem agido como se várias coisas simples do dia a dia fossem muito trabalhosas ou difíceis, preferindo ficar quieto e pedir que outras pessoas façam por ele estas atividades?				

35.	... o(a) paciente prefere permanecer deitado a maior parte do dia?					
<i>Perfil de sintomas de apatia ou inércia</i>						

### **ORIENTAÇÕES:**

O questionário visa a investigar alterações de comportamento de início recente. Uma janela de cinco anos é pertinente para esta investigação. Para cada resposta positiva, vale investigar a data de surgimento deste comportamento e anotá-la como comentário, caso esteja fora da janela proposta.

Para cada resposta positiva do cuidador/informante o examinador deve checar a sua relevância, preferencialmente solicitando que o entrevistado forneça exemplo do comportamento detectado. Nem sempre uma resposta positiva corresponderá a um comportamento clinicamente relevante em se tratando do diagnóstico que se deseja identificar com este instrumento, ex.: "... mudança marcante na personalidade...?" "sim ... ele ficou mais irritado e esquecido.

## ANEXO I - 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:



### ANEXO III - GOLDMAN SCALE

<i>Modified Goldman scale for scoring family history<sup>184</sup></i>	
<i>Score</i>	<i>Criteria</i>
1	<i>≥3 family members with FTD or associated disorders (CBS, PSPS, ALS) within two generations with one member being a first-degree relative of the other two</i>
2	<i>≥2 family members with dementia or ALS but not meeting criteria for a score of 1</i>
3	<i>1 relative with FTD or early-onset (age &lt;65 years) dementia or ALS, or 2 relatives in same lineage with late-onset dementia</i>
3.5	<i>1 relative with late-onset (age &gt;65 years) or unspecified dementia</i>
4	<i>No known family history</i>
<i>Abbreviations: ALS = amyotrophic lateral sclerosis; CBS = corticobasal syndrome; FTD = frontotemporal dementia; PSPS = progressive supranuclear palsy syndrome</i>	

## ANEXO IV - MINIEXAME DO ESTADO MENTAL

### Apêndice - Mini-exame do estado mental

Orientação temporal - pergunte ao indivíduo: (dê um ponto para cada resposta correta)

- *Que dia é hoje?*
- *Em que mês estamos?*
- *Em que ano estamos?*
- *Em que dia da semana estamos?*
- *Qual a hora aproximada?* (considere a variação de mais ou menos uma hora)

Orientação espacial - pergunte ao indivíduo: (dê um ponto para cada resposta correta)

- *Em que local nós estamos?* (consultório, dormitório, sala – apontando para o chão)
- *Que local é este aqui?* (apontando ao redor num sentido mais amplo: hospital, casa de repouso, própria casa).
- *Em que bairro nós estamos ou qual o nome de uma rua próxima.*
- *Em que cidade nós estamos?*
- *Em que Estado nós estamos?*

Memória imediata: *Eu vou dizer três palavras e você irá repeti-las a seguir:* carro, vaso, tijolo (dê 1 ponto para cada palavra repetida acertadamente na 1ª vez, embora possa repeti-las até três vezes para o aprendizado, se houver erros). Use palavras não relacionadas.

Cálculo: subtração de setes seriadamente (100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7, 65). Considere 1 ponto para cada resultado correto. Se houver erro, corrija-o e prossiga. Considere correto se o examinado espontaneamente se autocorrige.

Evocação das palavras: pergunte quais as palavras que o sujeito acabara de repetir – 1 ponto para cada.

Nomeação: peça para o sujeito nomear os objetos mostrados (relógio, caneta) – 1 ponto para cada.

Repetição: *Preste atenção: vou lhe dizer uma frase e quero que você repita depois de mim:* "Nem aqui, nem ali, nem lá". Considere somente se a repetição for perfeita (1 ponto)

Comando: *Pegue este papel com a mão direita* (1 ponto), *dobre-o ao meio* (1 ponto) e *coloque-o no chão* (1 ponto). Total de 3 pontos. Se o sujeito pedir ajuda no meio da tarefa não dê dicas.

Leitura: mostre a frase escrita "FECHE OS OLHOS" e peça para o indivíduo fazer o que está sendo mandado. Não auxilie se pedir ajuda ou se só ler a frase sem realizar o comando.

Frase: Peça ao indivíduo para escrever uma frase. Se não compreender o significado, ajude com: *alguma frase que tenha começo, meio e fim; alguma coisa que aconteceu hoje; alguma coisa que queira dizer.* Para a correção não são considerados erros gramaticais ou ortográficos (1 ponto).

Cópia do desenho: mostre o modelo e peça para fazer o melhor possível. Considere apenas se houver 2 pentágonos interseccionados (10 ângulos) formando uma figura de quatro lados ou com dois ângulos (1 ponto)

Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2003;61:777-81.



## ANEXO V - BATERIA DE AVALIAÇÃO FRONTAL

Dementia & Neuropsychologia 2007;1:59-65

### Appendix. Frontal Assessment Battery (Brazilian version; Bateria de Avaliação Frontal – FAB).

#### 1. Similaridades (conceituação)

*“De que maneira eles são parecidos?”*

*“Uma banana e uma laranja”.*

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

*“Uma mesa e uma cadeira”.*

*“Uma tulipa, uma rosa e uma margarida”.*

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

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

#### 2. Fluência lexical (flexibilidade mental)

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

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

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

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

#### 3. Série motora (programação)

*“Olhe cuidadosamente para o que eu estou fazendo”.*

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

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

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

**Escore**

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

#### 4. Instruções conflitantes (sensibilidade a interferência)

*“Bata duas vezes quando eu bater uma vez”.*

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

*“Bata uma vez quando eu bater duas vezes”.*

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

2-2-2.

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

**Escore**

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

#### 5. Vai-não vai (controle inibitório)

*“Bata uma vez quando eu bater uma vez”*

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

*“Não bata quando eu bater duas vezes”.*

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

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

**Escore**

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

#### 6. Comportamento de preensão (autonomia ambiental)

*“Não pegue minhas mãos”*

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

**Escore**

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

## ANEXO VI - QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADES FUNCIONAIS

<b>Avaliação das Atividades de Vida Diária, segundo Pfeffer<sup>180</sup></b>						
0. Normal  1. Faz, com dificuldade  2. Necessita de ajuda  3. Não é capaz	0. Nunca o fez, mas poderia fazê-lo  1. Nunca o fez e agora teria dificuldade					
	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
Ele (Ela) é capaz de preparar uma comida?						
Ele (Ela) manuseia seu próprio dinheiro?						
Ele (Ela) é capaz de manusear seus próprios remédios?						
Ele (Ela) é capaz de comprar roupas, comida, coisas para casa sozinho?						
Ele (Ela) é capaz de esquentar a água para o café e apagar o fogo?						
Ele (Ela) é capaz de manter-se em dia com as atualidades, com os acontecimentos da comunidade ou da vizinhança?						
Ele (Ela) é capaz de prestar atenção, entender e discutir um programa de rádio ou televisão, um jornal ou uma revista?						
Ele (Ela) é capaz de lembrar-se de compromissos, acontecimentos, familiares, feriados?						
Ele (Ela) é capaz de passear pela vizinhança e encontrar o caminho de volta para casa?						
Ele (Ela) é capaz de ser deixado (a) em casa sozinho (a) de forma segura?  0. Normal 1. Sim, com precauções 2. Sim, por curtos períodos 3. Não poderia	0. Nunca ficou, mas poderia ficar agora 1. Nunca ficou e agora teria dificuldade					
<b>PONTUAÇÃO</b>						

## ANEXO VII - IDENTIFICAÇÃO DE EMOÇÕES FACIAIS

### Identificação de Emoções Faciais<sup>178</sup> (Ekman, 1975)

	<b>Emoção apresentada</b>	<b>Resposta</b>			<b>Emoção apresentada</b>	<b>Resposta</b>	
<b>1</b>	ALEGRIA			<b>19</b>	MEDO		
<b>2</b>	MEDO			<b>20</b>	RAIVA		
<b>3</b>	NOJO			<b>21</b>	NOJO		
<b>4</b>	NEUTRO			<b>22</b>	SURPRESA		
<b>5</b>	RAIVA			<b>23</b>	NOJO		
<b>6</b>	SURPRESA			<b>24</b>	ALEGRIA		
<b>7</b>	TRISTEZA			<b>25</b>	TRISTEZA		
<b>8</b>	MEDO			<b>26</b>	NEUTRO		
<b>9</b>	RAIVA			<b>27</b>	MEDO		
<b>10</b>	NOJO			<b>28</b>	RAIVA		
<b>11</b>	TRISTEZA			<b>29</b>	RAIVA		
<b>12</b>	ALEGRIA			<b>30</b>	MEDO		
<b>13</b>	NEUTRO			<b>31</b>	TRISTEZA		
<b>14</b>	SURPRESA			<b>32</b>	SURPRESA		
<b>15</b>	TRISTEZA			<b>33</b>	ALEGRIA		
<b>16</b>	SURPRESA			<b>34</b>	NOJO		
<b>17</b>	NEUTRO			<b>35</b>	NEUTRO		
<b>18</b>	ALEGRIA						
						<b>TOTAL / 35</b>	

**ANEXO VIII - ESCALA DE ESTADIAMENTO E PROGRESSÃO  
DA DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL**

**Frontotemporal Dementia Rating Scale  
Escala de Estadiamento e Progressão da Demência Frontotemporal  
FRS - EDFT**

Nome do paciente: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Respondente: \_\_\_\_\_  
Relacionamento/parentesco com o paciente: \_\_\_\_\_

**À direita de cada frase, faça um círculo na frequência com que o problema ocorre. Caso a afirmação não se aplique, por exemplo, se a pessoa não cozinhasse antes, marque como não aplicável (N/A). Favor consultar o manual de pontuação e o roteiro de entrevistas antes de aplicar a escala.**

<b>Comportamento</b>	<b>Frequência</b>		
1. Não tem interesse/ se interessa por fazer as coisas – seus próprios interesses / atividades de lazer / novidades.	Sempre	Às vezes	Nunca
2. Parece distante emocionalmente, não se interessa por preocupações de familiares.	Sempre	Às vezes	Nunca
3. Não coopera quando lhe pedem para fazer algo; recusa ajuda.	Sempre	Às vezes	Nunca
4. Fica confuso ou desorientado em ambientes estranhos.	Sempre	Às vezes	Nunca
5. É agitado/inquieto	Sempre	Às vezes	Nunca
6. Age impulsivamente sem refletir, não tem bom senso.	Sempre	Às vezes	Nunca
7. Esquece em que dia está.	Sempre	Às vezes	Nunca
<b>Passeios e compras</b>			
8. Tem dificuldades para usar seu meio de transporte habitual com segurança (carro, caso tenha carteira de motorista habilitação; bicicleta ou transporte público, caso não tenha habilitação).	Sempre	Às vezes	Nunca
9. Tem dificuldades para fazer compras sozinho (por exemplo, ir à padaria para comprar leite e pão caso não faça as compras da casa).	Sempre	Às vezes	Nunca
	<b>N/A</b>		
<b>Tarefas domésticas e telefone</b>			
10. Não tem interesse ou motivação para desempenhar tarefas domésticas que realizava no passado.	Sempre	Às vezes	Nunca
	<b>N/A</b>		
11. Tem dificuldades para concluir adequadamente tarefas domésticas que realizava no passado (com a mesma qualidade).	Sempre	Às vezes	Nunca
	<b>N/A</b>		
12. Tem dificuldade para encontrar e discar um número de telefone corretamente.	Sempre	Às vezes	Nunca
<b>Finanças</b>			
13. Não tem interesse por seus assuntos pessoais, como, por exemplo, suas finanças.	Sempre	Às vezes	Nunca
	<b>N/A</b>		
14. Tem problemas para organizar suas finanças e pagar contas (cheques, controlar a conta do banco, contas a pagar).	Sempre	Às vezes	Nunca
	<b>N/A</b>		
15. Tem dificuldade na organização da correspondência (separar as contas, de propagandas ou os destinatários).	Sempre	Às vezes	Nunca

16. Tem problemas para lidar adequadamente com dinheiro em lojas, postos de gasolina, etc. (pagar e conferir o troco)	<b>N/A</b> Sempre Às vezes Nunca
<b>Medicações</b>	
17. Tem problemas para tomar suas medicações no horário correto (esquece ou se recusa a tomá-las).	Sempre Às vezes Nunca
18. Tem dificuldade para tomar suas medicações como foram prescritas (na dosagem correta).	<b>N/A</b> Sempre Às vezes Nunca
<b>Preparo de refeições e alimentação</b>	
19. Não tem o interesse ou motivação de costume para preparar uma refeição (ou café-da-manhã, sanduíche) para si próprio (avaliação com base no desempenho <i>pré-morbido</i> ; pontuar a mesma tarefa para questões 19, 20 e 21).	Sempre Às vezes Nunca <b>N/A</b>
20. Tem dificuldade para organizar o preparo de refeições (ou um lanche, caso o paciente não seja o responsável pela cozinha) (escolha de ingredientes; apetrechos de cozinha; sequência de passos; no preparo).	Sempre Às vezes Nunca <b>N/A</b>
21. Tem problemas para preparar uma refeição (ou lanche quando aplicável) sem ajuda (precisa de supervisão/ajuda na cozinha).	Sempre Às vezes Nunca <b>N/A</b>
22. Não tem iniciativa para se alimentar (se não lhe oferecerem comida, pode passar o dia todo sem comer).	Sempre Às vezes Nunca
23. Tem dificuldade para selecionar os talheres e temperos apropriados quando se alimenta.	Sempre Às vezes Nunca
24. Tem problemas para comer suas refeições em um ritmo normal e de forma educada (com modos apropriados).	Sempre Às vezes Nunca
25. Quer comer as mesmas comidas repetidamente.	Sempre Às vezes Nunca
26. Prefere alimentos doces, mais do que antes.	Sempre Às vezes Nunca
<b>Auto cuidado e mobilidade</b>	
27. Tem problemas para escolher a vestimenta adequada (de acordo com a ocasião, o clima, ou a combinação de cores).	Sempre Às vezes Nunca
28. Tem incontinência.	Sempre Às vezes Nunca
29. Não pode ser deixado sozinho em casa por um dia inteiro (por razões de segurança).	Sempre Às vezes Nunca
30. Está restrito à cama.	Sempre Às vezes Nunca
Outras observações:	

Lima-Silva TB, Bahia VS, Carvalho VA, Guimarães HC, Caramelli P, Balthazar M, et al. Translation, cross-cultural adaptation and applicability of the Brazilian version of the Frontotemporal Dementia Rating Scale (FTD-FRS). *Dementia & Neuropsychologia*. 2013;7:387-96.