

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PÓS-GRADUAÇÃO *LATO SENSU* EM NEUROCIÊNCIAS E SUAS INTERFACES

LUCIANO INÁCIO MARIANO

**DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL: AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA
DIAGNÓSTICA DE TESTES NEUROPSICOLÓGICOS DE IMPULSIVIDADE E
DE CONTROLE INIBITÓRIO**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO

Belo Horizonte
2015

LUCIANO INÁCIO MARIANO

**DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL: AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA
DIAGNÓSTICA DE TESTES NEUROPSICOLÓGICOS DE IMPULSIVIDADE E
DE CONTROLE INIBITÓRIO**

Trabalho de Conclusão, em formato de Projeto de Mestrado, apresentado ao curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Neurociências e suas Interfaces do Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal de Minas Gerais, Campus Pampulha, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Neurociências.

Orientador: Dr. Leonardo Cruz de Souza.

Belo Horizonte
2015

043 Mariano, Luciano Inácio.

Demência frontotemporal: avaliação da acurácia diagnóstica de testes neuropsicológicos de impulsividade e de controle inibitório [manuscrito] / Luciano Inácio Mariano. - 2015.

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

Orientador: Leonardo Cruz de Souza.

Trabalho de Conclusão, em formato de Projeto de Mestrado, apresentado ao curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Neurociências e suas Interfaces do Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal de Minas Gerais, Campus Pampulha, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Neurociências.

1. Alzheimer, Doença de - Teses. 2. Demência frontotemporal - Teses. 3. Impulsividade. 4. Controle inibitório. 5. Neurociências - Teses. I. Souza, Leonardo Cruz de. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8

LISTA DE ABREVIATURAS

ACE-R: Exame Cognitivo de Addenbrooke – Versão Revisada

BIS-11: Escala Barratt de Impulsividade – 11ª Edição

CPF-VM: Córtex Pré-Frontal Ventromedial

DA: Doença de Alzheimer

DDT: Tarefa de Desconto Temporal (Delay Discounting Task)

DFT: Demência Frontotemporal

DFT-vc: Demência Frontotemporal variante comportamental

DLFT: Degeneração Lobar Fronto-Temporal

FAB: Bateria de Avaliação Frontal (Frontal Battery Assessment)

FE: Funções Executivas

HAD: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

IGT: Iowa Gambling Task

NPI: Inventário Neuropsiquiátrico de Cummings

PET: Tomografia de Emissão de Pósitrons

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

RESUMO

Dentre os vários quadros demenciais, a Doença de Alzheimer e a Demência Frontotemporal figuram entre os mais comuns. O diagnóstico diferencial entre as doenças, porém, pode não ser simples, pois existem sobreposições entre domínios cognitivos afetados, como a memória, e também de alterações comportamentais, como a presença de apatia. A busca por instrumentos com boa acurácia diagnóstica é imprescindível para correta abordagem dos quadros. Pesquisas neuropsicológicas no campo da impulsividade e do controle inibitório oferecem a possibilidade de melhorar a capacidade de diferenciação entre esses quadros. No presente estudo, propõe-se a aplicação de uma bateria de testes, centrados particularmente na avaliação neuropsicológica e comportamental, da impulsividade e de controle inibitório. Propõe-se também a adaptação da Tarefa de Desconto Temporal para o contexto brasileiro. A hipótese central é de que os pacientes com Demência Frontotemporal têm desempenho significativamente pior nas avaliações de impulsividade/controlado inibitório comparativamente a pacientes com Doença de Alzheimer e a controles saudáveis.

Palavras-chave: Demência Frontotemporal; impulsividade; controle inibitório; doença de Alzheimer.

ABSTRACT

The Alzheimer's Disease and the Frontotemporal Dementia are among the most common types of dementia. However, the differential diagnosis between those diseases may not be simple, considering that the cognitive and behavioural symptoms shared by the patients may be the same, e.g. memory impairment and apathy. Therefore, instruments with good diagnostic accuracy are required to identify the cases correctly. Neuropsychological studies in the field of impulsivity and inhibitory control offer the possibility to better differentiate the two types of dementia. The aim of the present study is to analyse a neuropsychological and behavioural assessment protocol, focused on impulsivity and inhibitory control. The adaptation of the Delay Discounting Task to the Brazilian cultural background is also proposed. The main hypothesis is that Frontotemporal Dementia patients will present a more injured performance on the evaluations of impulsivity/inhibitory control, comparatively to patients with Alzheimer's Disease and to healthy controls.

Keywords: Frontotemporal dementia; impulsivity; inhibitory control, Alzheimer's disease.

1. ANTECEDENTES TEÓRICOS

O aumento do envelhecimento populacional é um dos principais motores para o estudo das doenças associadas à faixa senil, com destaque para os quadros demenciais. As demências possuem importantes repercussões sociais e financeiras (Dias, et al. 2013); (J. Cummings 2004).

No Brasil, estima-se que a prevalência de quadros demenciais oscile entre 6,0% - 7,1% para idosos acima de 65 anos (Nitrini, et al. 2009). Nessa mesma faixa etária, a Doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência, respondendo por percentual superior a 50% dos casos (Caramelli e Barbosa 2002). A Demência Frontotemporal (DFT) está entre as causas mais frequentes de demência (idem), sendo o segundo tipo demencial mais encontrado na faixa pré-senil (Seelaar, et al. 2011). A prevalência aferida para a DFT foi de 2,6% em uma amostra brasileira de idosos com mais de 65 anos de idade (Herrera, et al. 2002).

A DFT é um quadro neurodegenerativo caracterizado clinicamente pela deterioração do comportamento, da personalidade e da linguagem, em associação com atrofia frontal e temporo-lobar (Hornberger e Piguet 2012). A terminologia “Degeneração Lobar Fronto-Temporal” (DLFT) caracteriza apresentações sindrômicas de patologia heterogênea, cujo elemento central é a degeneração progressiva dos lobos frontais e temporais (Neary, et al. 1998).

Três principais entidades clínicas são compreendidas pelo termo DLFT: a Afasia Progressiva Não-Fluente, a Demência Semântica, e a Demência Frontotemporal variante comportamental (DFT-vc) (Neary, et al., 1998). A natureza clínica manifestada por cada entidade depende do padrão de acometimento patológico.

A última revisão dos critérios diagnósticos para a variante comportamental data de 2011, feita por Rascovsky e associados (2011). A DFT-vc tem como principais sintomas:

redução do *insight* (anosognosia), apatia, desinibição, desatenção, comportamento alimentar anormal (e.g. voracidade e predileção por doces), comportamento estereotipado e ritualístico, diminuição da empatia, rigidez mental, síndrome disexecutiva, alteração da linguagem e da memória (Weder, et al. 2007).

Os sintomas neuropsiquiátricos da DFT-vc dificultam o correto diagnóstico e impactam na vida de pacientes e familiares, com progressão rápida e hospitalização mais precoce do que a DA, por exemplo (Hodges, et al. 2003). O diagnóstico diferencial entre DA e DFT é muitas vezes difícil, sendo que o erro diagnóstico tem implicações terapêuticas e no acompanhamento dos pacientes (idem).

Os modernos métodos de neuroimagem, como o marcador amiloide em tomografia de emissão de pósitrons (PET) (Rowe, et al. 2007) e a dosagem de marcadores no líquido (de Souza, et al. 2011) são de grande valia no diagnóstico diferencial entre DA e DFT. Contudo, esses recursos ainda estão limitados a avançados centros de pesquisa. Portanto, a avaliação dos transtornos comportamentais e das alterações neuropsicológicas possui particular relevo para o diagnóstico clínico.

É de se salientar que a memória episódica, classicamente considerada como elemento distintivo de DA de DFT-vc (Salmon e Bondi (2009)), na verdade não se mostra como elemento diagnóstico acurado (Bertoux et al, 2014; Hornberger, et al. 2010; Hornberger e Piguet 2012; Graham, et al. 2005). Esse é um achado de grande relevância para reforçar a necessidade de mais estudos acerca da qualidade diagnóstica dos marcadores neuropsicológicos. A sobreposição de alterações comportamentais comuns, como a apatia, também dificultam o diagnóstico diferencial entre DA e DFT-vc (Chow, et al. 2009).

As Funções Executivas surgem como outra via para possível diagnóstico diferencial entre os quadros de DA e DFT-vc. Uma vez que o controle inibitório é um dos componentes mais clássicos das FE (Miyake, et al. 2000), alguns estudos analisaram a capacidade de testes de controle inibitório e de impulsividade de distinguirem DA de DFT-

vc. A impulsividade também se associa às funções executivas, mas é um conceito multidimensional (Dalley, et al., 2011; Evenden, 1999), ainda objeto de debate na literatura. Sob um prisma neuropsicológico, a impulsividade pode ser operacionalmente definida como a dificuldade de inibir respostas/comportamentos prepotentes, manifestada pela tendência em escolher gratificações pequenas no imediato em detrimento de uma recompensa maior no futuro (Rachlin 2000). Existe, também, uma sobreposição conceitual entre controle inibitório e impulsividade, sendo este um tema de discussão na literatura.

As FE estão intimamente ligadas ao funcionamento dos lobos frontais e da circuitaria fronto-estriatal (Miyake, et al. 2000; Cummings 1993). A “Bateria de Avaliação Frontal” (Frontal Assessment Battery – FAB) investiga sumariamente funções frontais e executivas e conta com testes como o Vai-Não-Vai (Dubois, et al. 2000; Beato, et al. 2007). A clássica Tarefa de Stroop (Stroop 1935) e o Teste de Hayling (Siqueira, et al. 2010) são outros instrumentos de testagem, além de questionários de impulsividade, como a Escala Barratt de Impulsividade, já na 11ª edição (BIS-11) (Dalley, Everitt e Robbins 2011); (Malloy-Diniz, et al. 2010).

Collette et al (2007), usando as tarefas de Stroop e Vai-Não-Vai, demonstraram déficits semelhantes tanto na DA, quanto na DFT-vc, a despeito dos distintos prejuízos estruturais e metabólicos de cada quadro, e do fato de a desinibição ser comumente mais associada à DFT-vc.

Bertoux et al (2012) compararam diferentes medidas de controle inibitório/impulsividade entre DA e DFT, além de correlacionar os resultados com disfunções do córtex pré-frontal ventromedial (CPF-VM), importante área para comportamentos anti-sociais e desinibição (idem). Os autores destacam que as tarefas Vai-Não-Vai e a “Reversal Learning Task” (Tarefa de Aprendizagem Reversa) são capazes de diferenciar controles de DFT-vc, mas não DFT-vc de DA, ao passo que o Iowa Gambling Task (IGT), classicamente empregado para avaliar o funcionamento do CPF-VM, não

distingue acuradamente DFT-vc de DA, tampouco pacientes de controles. Já o Teste de Hayling tem-se mostrado eficaz na distinção dos quadros de DFT-vc e DA (O'Callaghan, Hodges e Hornberger 2013).

O paradigma da Tarefa de Desconto Temporal (Delay Discounting Task – DDT) (Kirby, et al., 1999), ainda não testado no Brasil, pode ser útil para discriminar a DA da DFT-vc. A DDT consiste numa sequência de escolhas intertemporais, as quais refletem o grau de impulsividade do indivíduo. Lebreton et al. (2013), usando versões da tarefa, demonstraram que o paradigma pode ser útil para diferenciar pacientes com DA daqueles com DFT-vc. Os achados evidenciaram que na DDT pacientes com DA exibem impulsividade patológica apenas em algumas situações específicas, ao passo que pacientes com DFT são mais impulsivos em todas as condições testadas.

Em suma, sobreposições importantes entre funções cognitivas da DA e da DFT-vc são observadas e dificultam o diagnóstico clínico. Poucos estudos, porém, se dedicaram à análise simultânea da acurácia diagnóstica de medidas de controle inibitório/impulsividade, medidas essas que podem ser clinicamente relevantes como marcadores neuropsicológicos da DFT, como sugere o estudo de Lebreton e colaboradores (2013). Destarte, a área carece de trabalhos nesse sentido, além da necessidade de se comparar novas tarefas, como a DDT, com as medidas clássicas. Tal cenário ganha força adicional no contexto brasileiro, em virtude da ausência de indicadores diagnósticos adaptados à população e balizados conforme o contexto cultural do país.

2. RELEVÂNCIA & JUSTIFICATIVA

Diante do envelhecimento populacional no Brasil, as demências são um importante problema de saúde pública no país. É importante que haja testes neuropsicológicos que auxiliem no diagnóstico diferencial entre os diferentes tipos de demência, especialmente em um sistema de saúde com acesso limitado a modernos recursos diagnósticos, como a

neuroimagem molecular por PET. Especificamente, é importante que haja instrumentos neuropsicológicos adaptados à população brasileira que auxiliem no diagnóstico de DFT e no seu diagnóstico diferencial com DA.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral: Avaliar a eficácia de testes de impulsividade e de controle inibitório no diagnóstico de DFT-vc, em relação a controles e a portadores de DA.

3.2. Objetivos Específicos:

3.2.1. Comparar os resultados de diferentes tarefas/testes de impulsividade e de controle inibitório em pacientes com DFT-vc, DA e em controles saudáveis (sem déficits cognitivos), buscando determinar sensibilidade e especificidade das medidas diagnósticas.

3.2.2. Investigar se há correlação entre os resultados de diferentes tarefas/testes de Função Executiva em pacientes com DFT-vc e DA.

3.2.3. Investigar se há correlação entre os resultados obtidos na avaliação neuropsicológica da impulsividade com o prejuízo funcional dos pacientes com DFT-vc.

3.2.4. Adaptar o paradigma de DDT para uso na avaliação neuropsicológica de pacientes brasileiros.

4. MÉTODOS

4.1 Sujeitos:

4.1.1 Pacientes:

Para o presente estudo, utilizar-se-á uma amostra de conveniência, com número estimado de inclusões de 30 participantes em cada grupo.

Critérios de Inclusão:

- Diagnóstico provável de Demência Frontotemporal variante comportamental (DFT-vc), conforme o consenso diagnóstico de (Rascovsky, et al. 2011).
- Diagnóstico provável de Doença de Alzheimer (DA) provável, conforme critério diagnóstico do National Institute of Aging (Jack, et al. 2011)
- Assinatura do termo de consentimento livre esclarecido.

4.1.2 Controles

Serão incluídos 30 controles, pareados por idade, sexo, escolaridade e renda com os grupos de pacientes (DA e DFT).

Critérios de inclusão:

- Ter mais de 55 anos.
- Ser alfabetizado.
- Assinatura do termo e consentimento livre esclarecido.

4.1.3. Critérios de Exclusão:

- Presença de outro quadro neurodegenerativo, e.g.: formas Afásicas da DLFT; Doença de Parkinson; Demência Vascular; Demência por Corpos de Lewy; Esclerose Lateral-Amiotrófica (ELA).
- Diagnóstico de transtorno psiquiátrico do Eixo I do DSM-IV – válido apenas para os Controles.
- Comorbidades sistêmicas graves (insuficiência renal grave, cardiopatia avançada, etc.) que impeçam a participação no estudo, julgada pela equipe médica colaboradora.
- Antecedentes neurológicos e neurocirúrgicos: epilepsia, esclerose múltipla, trauma craniano grave, aneurisma cerebral, tumor cerebral (primário ou secundário).

4.2 Procedimentos:

O presente estudo tem condução prevista no Ambulatório de Neurologia Cognitiva do Ambulatório Bias Fortes da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Os participantes do estudo serão selecionados a partir dos atendimentos e dos diagnósticos clínicos conduzidos por equipe especializada. Variáveis demográficas e clínicas serão coletadas, junto a pacientes e acompanhantes. O Questionário de Classificação Socioeconômica (Critério Brasil) determinará a classificação econômica dos participantes.

4.3. Avaliação neuropsicológica

4.3.1. Convocação

No primeiro instante, os participantes e/ou os responsáveis serão informados sobre o projeto, os objetivos, testes e riscos associados. Em posse desses conhecimentos, caso queiram participar, assinarão o termo de consentimento livre e esclarecido em duas vias. Em um segundo instante, as avaliações serão agendadas; e, por fim, os pacientes serão convocados.

4.3.2. Instrumentos

Tanto o grupo de pacientes quanto o grupo controle seguirão o mesmo protocolo de avaliação neuropsicológica:

- A. Exame Cognitivo Geral: Exame Cognitivo de Addenbrooke – Versão Revisada (ACE-R) (Amaral-Carvalho e Caramelli 2007);
- B. Ansiedade e Depressão: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD) (Marcolino, et al. 2007).
- C. Apatia: Escala de Apatia (Starkstein, et al. 1992).
- D. Escala de Impulsividade: Escala Barratt de Impulsividade (BIS-11) (Malloy-Diniz, et al. 2010).

- E. Rastreo de Funções Executivas/Frontais: Bateria de Avaliação Frontal (FAB) (Dubois, et al. 2000); (Beato, et al. 2007).
- F. Função Executiva: Fluência Verbal Fonológica (FAS) e Semântica (Animais) (Machado, et al. 2009); (Brucki e Rocha 2004).
- G. Controle Inibitório Verbal: Teste de Hayling (Siqueira, et al. 2010).
- H. Controle Inibitório: Teste de Stroop (Stroop 1935); Teste dos 5 Dígitos (Sedó, 2004; Paula et al., 2011).
- I. Impulsividade: Delay Discounting Task (Kirby, Petry e Bickel 1999).
- J. Sintomas neuropsiquiátricos: Inventário Neuropsiquiátrico de Cummings (NPI) (Cummings, et al. 1994).

4.4. Análise estatística:

O banco de dados e análise estatística serão realizados com Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22.0. A análise estatística descritiva pretende caracterizar a amostra quanto às variáveis sócio-demográficas (sexo, idade, escolaridade, nível socioeconômico) e clínicas (tempo de doença e resultados do exame neuropsicológico).

O teste de Kolmogorov-Smirnov avaliará a normalidade da distribuição dos escores para fins de comparação de grupos. A homogeneidade das variâncias será apreciada pelo teste de Levene. Após a definição das estatísticas, se paramétricas ou não-paramétricas, definir-se-á o método de comparação intergrupos (teste t ou Mann-Whitney). A Análise da Variância (ANOVA) definirá se há diferença estatística entre os resultados dos pacientes nos testes neuropsicológicos. As eventuais variáveis de interferência (idade, nível educacional, sexo, renda) serão consideradas em um modelo de análise multivariada. As correlações serão analisadas pelo teste de Person ou de Spearman, conforme as distribuições, normal ou não-normal, respectivamente. Para avaliar a eficácia diagnóstica dos testes empregar-se-á a análise de curva ROC.

5. Análise crítica da viabilidade prática do projeto em termos éticos e de recursos técnicos, humanos e financeiros:

O ambulatório de Neurologia Cognitiva do HC-UFMG conta com grande contingente de pacientes, a maioria portadora de demências de diferentes causas. A equipe multidisciplinar constitui o Grupo de Pesquisa em Neurologia Cognitiva e do Comportamento da Faculdade de Medicina da UFMG, registrado como Centro de Pesquisa no Diretório do CNPq. O HC-UFMG dispõe dos recursos técnicos necessários ao projeto, como laboratório de patologia clínica, serviço de radiologia e de medicina nuclear.

O presente projeto se insere em estudo já em andamento: “Cognição sócio-emocional: estudo clínico, de neuroimagem e de biomarcadores” (Processo CNPq 402853/2012-1; Decisão do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: 17850513.2.0000.5149, devidamente registrado na Plataforma Brasil. Deste modo, o projeto aqui proposto já conta com a autorização do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

6. Cronograma das atividades:

O projeto será desenvolvido em 18 meses, consoante o planejamento que se segue:

	1º/2015	2º/2015	1º/2016
Revisão de literatura	X		
Elaboração de artigo de revisão	X	X	
Coleta de dados (Avaliação Neuropsicológica)	X	X	
Construção do banco de dados	X	X	
Análise dos resultados		X	
Elaboração e submissão de artigos de resultados		X	X
Conclusão / Dissertação de Mestrado			X

7. Referências Bibliográficas:

1. Amaral-Carvalho, Viviane, e Paulo Caramelli. "Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R)." *Dementia & Neuropsychologia*, 2007: 212 - 216.
2. Beato, R. G., R. Nitrini, A. P. Formigoni, e P. Caramelli. "Brazilian version of the frontal assessment Battery (FAB): preliminary data on administration to healthy elderly." *Dement. Neuropsychol.*, 2007: 59 - 65.
3. Belleville, S., N. Rouleau, e M. Van der Linden. "Use of the Hayling task to measure inhibition of prepotent responses in normal aging and Alzheimer's disease." *Brain and Cognition*, 2006: 113-119.
4. Bertoux, M., et al. "Two Distinct Amnesic Profiles in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia." *Biological Psychiatry*, 2013: 1 - 7.
5. Bertoux, Maxime, Aurélie Funkiewiez, Claire O'Callaghan, Bruno Dubois, e Michael Hornberger. "Sensitivity and specificity of ventromedial prefrontal cortex tests in behavioral variant frontotemporal dementia." *Alzheimer's & Dementia*, 2012: 1 - 11.
6. Brucki, S. M., e M. S. Rocha. "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*, 2004: 1771-1777.
7. Caramelli, Paulo, e Maira Tonidandel Barbosa. "Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demência?" *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 2002: 7 - 10.
8. Chow, T. W., et al. "Apathy Symptom Profile and Behavioral Associations in Frontotemporal Dementia vs Dementia of Alzheimer Type." *ArchNeurol*, July de 2009: 888 - 893.
9. Collette, F., et al. "Comparison of inhibitory functioning in mild Alzheimer's disease and frontotemporal dementia ." *Cortex*, 2007: 866 - 874.
10. Cummings, J. L., M. Mega, K. Gray, S. Rosenberg-Thompson, D. A. Carusi, e J. Gornbein. "The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia." *Neurology*, 1994: 2308-2314.
11. Cummings, Jeffrey L. "Frontal-Subcortical Circuits and Human Behavior." *Archives of Neurology*, 1993: 873 - 880.
12. Cummings, Jeffrey. "Drug therapy: Alzheimer Disease." *New England Journal of Medicine*, 2004: 56 - 67.
13. Dalley, Jeffrey W., Barry J. Everitt, e Trevor W. Robbins. "Impulsivity, Compulsivity, and Top-Down Cognitive Control." *Neuron*, 2011: 680-694.

14. de Souza, Leonardo C., et al. "Cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, March de 2011: 240-246.
15. Dias, Filipi L. C., Rose M. F. L. Silva, Edgar N. Moraes, e Paulo Caramelli. "Perfil clínico e autonômico de pacientes com doença de Alzheimer e demência mista." *Rev. Assoc. Med. Bras*, 2013: 435 - 441.
16. Dubois, B., A. Slachevsky, I. Litvan, e B. Pillon. "The FAB A frontal assessment battery at bedside." *Neurology*, 2000: 1621 - 1626.
17. Evenden, J. L. "Varieties of impulsivity." *Psychopharmacology*, October de 1999, 4 ed.: 348-61.
18. Graham, Andrew, et al. "Pathologically proven frontotemporal dementia presenting with severe amnesia." *Brain*, 2005: 597 - 605.
19. Herrera, Emilio, Paulo Caramelli, Ana Silvia Barreiros Silveira, e Ricardo Nitrini. "Epidemiologic Survey of Dementia in a Community-Dwelling." *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 2002.
20. Hodges, J. R., R. Davies, J. Xuereb, J. Kril, e G. Halliday. "Survival in frontotemporal dementia." *Neurology*, 2003: 349 - 354.
21. Hornberger, M., O. Piguet, A. J. Graham, P. Nestor, P. J. Nestor, e J. R. Hodges. "How preserved is episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia?" *Neurology*, 2010: 472 - 479.
22. Hornberger, Michael, e Olivier Piguet. "Episodic memory in frontotemporal dementia: a critical review." *Brain*, 2012: 678 - 692.
23. Jack, C. R., et al. "Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." *Alzheimer's & Dementia*, 2011: 257 - 262.
24. Kirby, K. N., N. M. Petry, e W. K Bickel. "Heroin and cocaine abusers have higher discount rates for delayed rewards than alcoholics or non-drug-using controls." *General Journal of Experimental Psychology*, 1999: 78 - 87.
25. Lebreton, Maël, et al. "A Critical Role for the Hippocampus in the Valuation of Imagined Outcomes." *PLoS Biology*, 22 de October de 2013.
26. Machado, Thais H., et al. "Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task – FAS." *Dementia & Neuropsychologia*, 2009: 55 - 60.
27. Malloy-Diniz, L. F., et al. "Tradução e adaptação cultural da Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) para aplicação em adultos brasileiros." *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 2010: 99-105.
28. Marcolino, José A. M., Lígia A. S. T. Mathias, Luiz Piccini Filho, Álvaro A. Guaratini, Fernando M. Suzuki, e Luis A. C. Alli. "Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão: Estudo da Validade de Critério e da Confiabilidade com Pacientes no Pré-Operatório." *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 2007: 52 - 62.

29. Milenkova, Maria, et al. "Intertemporal Choice in Parkinson's Disease." *Movement Disorders*, 12 de May de 2011: 2004 - 2010.
30. Miyake, Akira, Naomi P. Friedman, Michael J. Emerson, Alexander H. Witzki, e Amy Howerter. "The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex "Frontal Lobe" Tasks: A Latent Variable Analysis." *Cognitive Psychology*, 2000: 49–100.
31. Neary, D., et al. "Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria." *Neurology*, 1998: 1546-54.
32. Nitrini, Ricardo, et al. "Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts." *InternationalPsychogeriatrics*, 2009, 4 ed.: 622–630.
33. O'Callaghan, C., J. R. Hodges, e M. Hornberger. "Inhibitory dysfunction in frontotemporal dementia: a review." *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2013: 102 - 108.
34. Rachlin, H. *The science of self-control*. Cambridge: Harvard University Press, 2000.
35. Rascovsky, Katya, et al. "Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia." *Brain*, 2011: 2456 - 2477.
36. Rowe, C. C., et al. "Imaging [beta]-amyloid burden in aging and dementia." *Neurology*, 2007: 1718 - 1725.
37. Salmon, David P, e Mark W Bondi. "Neuropsychological Assessment of Dementia." *Annual Review of Psychology*, 2009: 257 - 282.
38. Seelaar, Harro, Jonathan D. Rohrer, Yolande A. L. Pijnenburg, Nick C. Fox, e John C. van Swieten. "Clinical, genetic, and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011: 476-486.
39. Siqueira, L. S., L. C. Scherer, C. T. Reppold, e R. P. Fonseca. "Hayling Test - adult version: applicability in the assessment of executive functions in children." *Psychol. Neurosci.*, 2010: 189-194.
40. Starkstein, S. E., H. S. Mayberg, P. Andrezejewski, T. J. Preziosi, R. Leiguarda, e et al. "Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1992: 134-139.
41. Stroop, J. R. "Studies of interference in serial verbal reactions." *Journal of Experimental Psychology*, 1935: 643–662.
42. Weder, Natalie D, Rehan Aziz, Kirschen Wilkins, e Rajesh R Tampi. "Frontotemporal Dementias: A Review." *Annals of General Psychiatry*, 12 de June de 2007, 6 ed.: 1 - 10.