

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA  
REABILITAÇÃO**

**Talita Gallas dos Reis**

**Afasia Progressiva Primária: Um  
estudo das queixas iniciais e do  
histórico de dificuldades de  
aprendizagem**

**UFCS  
Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre**

Porto Alegre - RS

2020

**Talita Gallas dos Reis**

# **Afasia Progressiva Primária: Um estudo das queixas iniciais e do histórico de dificuldades de aprendizagem**

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Bárbara Costa Beber

Porto Alegre - RS

2020

# **Afasia Progressiva Primária: Um estudo das queixas iniciais e do histórico de dificuldades de aprendizagem**

## **BANCA AVALIADORA**

---

Dr. Carlos Roberto de Mello Rieder  
Departamento de Neurologia da UFCSPA  
Universidade Federal das Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA

---

Dr. Artur Francisco Schumacher Schuh  
Departamento de Farmacologia da UFRGS  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

---

Dra. Maria Cristina de Almeida Freitas Cardoso  
Departamento de Fonoaudiologia da UFCSPA  
Universidade Federal das Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA

Porto Alegre - RS

2020

### **Dedicatória**

Aos meus pais, irmão e namorado, fontes de inspiração, suporte e apoio incondicionais. Por acreditarem sempre que posso ir cada vez mais longe, e me ensinarem que nenhum obstáculo é maior que os nossos sonhos.

## AGRADECIMENTO

Agradeço a minha orientadora, Profa. Bárbara Costa Beber, por acreditar em meu potencial desde a época da graduação, e ter desempenhado papel fundamental na condução do meu desenvolvimento científico, profissional e pessoal durante essa fase. Sou grata por teu incentivo, teu exemplo de conduta e compromisso com a profissão. Sou grata pela disponibilidade, paciência e orientação, até mesmo quando teu maior presente de 2019 chegou – a linda Melissa – e ainda assim, não faltaram em minha trajetória teus conselhos e tua preocupação.

Aos participantes da pesquisa, que de forma paciente e colaborativa contribuíram para o desenvolvimento e conclusão deste trabalho.

Aos professores de graduação e pós-graduação que me despertaram o encanto pela docência, que me mostraram que os caminhos da educação, da pesquisa e da ciência são as chaves para o crescimento de uma sociedade mais íntegra e justa.

Às instituições Faculdade Nossa Senhora de Fátima, onde iniciei minha jornada acadêmica, e que já na pós-graduação, abriu-me as portas novamente para minha primeira experiência na docência; e também à UFCSPA, que me acolheu desde o primeiro dia, e me permitiu trilhar um caminho de amizades, aprendizado e crescimento durante toda a jornada do mestrado.

Ao Thiago, meu amor, que foi ouvido para tantos desabafos, apoio nos momentos de exaustão, e incentivador desde o primeiro momento. Pela paciência nas ausências e pela vibração nas conquistas, por acreditar e incentivar que posso conquistar todos os meus sonhos.

Ao meu irmão, Daniel, pela torcida e apoio incondicional, por dividir comigo o mundo acadêmico e por me despertar sempre para o lado sonhador e otimista da vida.

E por fim, meu enorme agradecimento aos meus pais, minha principal fonte de suporte e inspiração. Obrigada por todo o amor, incentivo e carinho durante todos os momentos da minha vida. Foram as palavras de apoio e motivação, a compreensão nos momentos difíceis, e a confiança no meu potencial que me motivaram a seguir firme neste caminho. É por vocês que buscarei sempre o meu melhor.

### **Epígrafe**

“O que vale na vida não é o ponto  
de partida e sim a caminhada.  
Caminhando e semeando, no fim  
terás o que colher”.

Cora Coralina

## RESUMO

**Introdução:** A Afasia Progressiva Primária (APP) é uma síndrome neurológica caracterizada por prejuízo progressivo da linguagem em função de processos neurodegenerativos. A APP é subdividida em três variantes: semântica, agramatical/não-fluente e logopênica. O diagnóstico diferencial da APP pode ser difícil, pois as características clínicas da doença podem se confundir as de outras condições neurológicas, como a Doença de Alzheimer (DA). A investigação dos sintomas iniciais é imprescindível para o diagnóstico diferencial. Além disso, estudos internacionais sugerem que as dificuldades ou distúrbios de aprendizagem na infância, como a dislexia, podem ser fatores de suscetibilidade para o desenvolvimento da APP na vida adulta. No Brasil, ainda é escassa a produção científica sobre esta doença, e, portanto, estudos nesta população podem ser úteis para rastrear o perfil desses pacientes e fornecer subsídios para o diagnóstico precoce. **Objetivo:** Verificar os primeiros sintomas de pacientes com APP (estudo 1), bem como investigar a associação entre a APP e o histórico de dificuldades de aprendizagem na infância de pacientes e seus familiares (estudo 2). **Método:** Este estudo caracteriza-se por ser quantitativo, descritivo e transversal. Participaram 20 indivíduos com APP (variante semântica n = 8, variante não fluente n = 7, variante logopênica n = 3 e casos não classificados n = 2) e 16 indivíduos com DA (n = 16). Em ambos os estudos dessa dissertação as variáveis estudadas foram coletadas através de um questionário em formato de entrevista com o familiar mais próximo do participante, contendo questões sobre: aspectos sócio-demográficos, aspectos clínicos da doença, sintomas iniciais (para o estudo 1), e aspectos da aprendizagem na infância do paciente e de seus filhos (para o estudo 2). Para análise dos dados, foram utilizados os testes qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher. O nível de significância utilizado foi de 5%. **Resultados:** No estudo 1, a análise dos sintomas iniciais da APP e da DA indicou que anomia, parafasias e dificuldades motoras de fala foram sintomas iniciais mais frequentes estatisticamente em pacientes com APP; enquanto a memória foi significativamente mais frequente como sintoma inicial na DA. Também foi observado que a anomia foi mais frequentemente associada à variante semântica, e as dificuldades motoras de fala à variante não fluente. Nenhum sintoma inicial foi relacionado estatisticamente à variante logopênica. No estudo 2, houve ocorrência significativamente maior de evasão escolar entre pessoas com DA, quando comparadas a pessoas com APP; e ocorrência significativamente maior de repetência entre filhos de pessoas com DA quando comparados à APP. Nas demais comparações, não foram observadas diferenças significativas. **Conclusão:** Os resultados dos dois estudos que compõem essa dissertação de mestrado trazem informações importantes para o diagnóstico diferencial das APPs e para uma melhor compreensão dos fatores de susceptibilidade dessa doença. Os resultados indicaram que alguns sintomas iniciais podem ser exclusivos de cada variante da APP e da DA, colaborando, assim, para o diagnóstico precoce e diferencial das doenças. Por outro lado, a investigação de indicadores de dificuldades de aprendizagem na infância não apresentou associação com APP, mas sim com a DA.

**Palavras Chave:** Afasia; Afasia Progressiva Primária; Doença de Alzheimer; Transtornos de Aprendizagem; Diagnóstico Diferencial; Sinais e Sintomas

## ABSTRACT

**Introduction:** Primary Progressive Aphasia (PPA) is a neurological syndrome characterized by progressive impairment of language due to neurodegenerative processes. PPA is subdivided into three variants: semantic, agrammatical/nonfluent and logopenic. Differential diagnosis of PPA might be difficult since the clinical features of the disease can be confused with those of other neurological conditions, such as Alzheimer's disease (AD). International studies have suggested that learning difficulties or disorders in childhood, such as dyslexia, might be susceptibility factors for the occurrence of PPA in adulthood. In Brazil, scientific production about this disease is still scarce, therefore studies in this population can be useful to track the profile of these patients and provide tools for early diagnosis. **Objective:** To verify the first symptoms of patients with PPA (Study 1), as well as to investigate the association between PPA and the history of childhood learning disabilities in patients and their families (Study 2). **Method:** This study is quantitative, descriptive and cross-sectional study. Twenty subjects with PPA participated (semantic variant n=8, nonfluent variant n=7, logopenic variant n=3 and unclassified cases n=2) and 16 subjects with AD (n = 16). In both studies of this master's degree dissertation the studied variables were obtained through a questionnaire in the format of an interview with the closest participant's family member. The questionnaire contained questions about socio-demographic aspects, clinical aspects of the disease, initial symptoms (for study 1), and aspects of childhood learning for the patient and their children (for study 2). Pearson's chi-square and Fisher's exact tests were used for data analysis. The significance level used was 5%. **Results:** In the study 1, the analysis of the initial symptoms of PPA and AD indicated that anomia, paraphasias and motor speech difficulties were the most frequent initial symptoms in patients with PPA; while memory was significantly more frequent as an initial symptom in AD. It was also observed that anomia was more frequently associated with the semantic variant, and motor speech difficulties with the non-fluent variant. No initial symptoms were statistically related to the logopenic variant. In the study 2, there was a significantly higher occurrence of school dropout among people with AD, when compared to people with PPA, and significantly higher occurrence of repetition in the school among children of people with AD when compared to PPA. In the other comparisons, no significant differences were observed. **Conclusion:** The results of the two studies that make up this master's degree thesis provide important information for the differential diagnosis of PPAs and for a better understanding of the susceptibility factors of this disease. The results indicated that some initial symptoms may be exclusive to each variant of PPA and AD, thus contributing to the early and differential diagnosis of diseases. On the other hand, the investigation of indications of learning difficulties in childhood was not associated with PPA, but with AD.

**Keywords:** Aphasia; Aphasia, Primary Progressive; Alzheimer Disease; Learning Disorders; Diagnosis, Differential; Signs and Symptoms

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Simulação sobre prevalência de demência no Brasil.....	19
Figura 2 – Critérios diagnósticos para as variantes da APP.....	23
Figura 3 – Padrões de atrofia da substância cinzenta em pacientes com as três variantes principais da APP .....	24

### Artigo 1:

Figure 1 – Percentages of occurrence of the first symptoms in each group of participants.....	58
---	----

### Artigo 2:

Figura 1 - Comparação da aprendizagem APP (pacientes e filhos) X DA (pacientes e filhos) .....	81
Figura 2 - Comparação da aprendizagem nas variantes da APP (pacientes e filhos).....	82

## LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Tabela 1 – Sociodemographic characteristics of the participants..... 57

Artigo 2:

Tabela 1 – Características sociodemográficas dos participantes..... 80

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APP	Afasia Progressiva Primária
APP-vS	Afasia Progressiva Primária variante Semântica
APP-vNF	Afasia Progressiva Primária variante Não-Fluente / Agramática
APP-vL	Afasia Progressiva Primária variante Logopênic
DA	Doença de Alzheimer
DFT	Demência Frontotemporal
SNC	Sistema Nervoso Central
MV	Metionina valina (polimorfismo)
HE	Hemisfério Esquerdo
HD	Hemisfério Direito
AVC	Acidente Vascular Cerebral

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	13
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1 AFASIA PROGRESSIVA PRIMÁRIA (APP).....	16
2.1.1 Conceito e Critérios Diagnósticos .....	16
2.1.2 Epidemiologia.....	17
2.1.3 Fatores de Risco .....	19
2.2 VARIANTES DA APP .....	22
2.2.1 Variante Semântica (APP-vS).....	24
2.2.2 Variante Não-Fluente ou Agramática (APP-vNF) .....	26
2.2.3 Variante Logopênica (APP-vL) .....	27
2.2.4 Variantes Atípicas ou Não-Classificáveis .....	28
2.2.5 Variante Comportamental da DFT.....	29
2.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .....	31
2.4 DISTÚRBIOS DE APRENDIZAGEM E SUA RELAÇÃO COM APP .....	33
2.4.1 Evidências da Relação Entre Dificuldade de Aprendizagem e APP .....	34
2.5 DESAFIOS PARA O DIAGNÓSTICO DA APP .....	35
2.6 IMPORTÂNCIA DA FONOAUDIOLOGIA NO CUIDADO DE PESSOAS COM APP.....	37
3 OBJETIVOS .....	39
3.1 OBJETIVO GERAL.....	39
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	39
4 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA .....	40
5 ARTIGO 1 .....	45
6 ARTIGO 2.....	60
7 CONCLUSÃO GERAL.....	83
APÊNDICES.....	84
APÊNDICE A .....	84
APÊNDICE B.....	87
ANEXOS .....	90
ANEXO A .....	90
ANEXO B .....	94
ANEXO C.....	99

## 1 INTRODUÇÃO

A Afasia Progressiva Primária (APP) é uma síndrome neurológica com caráter demencial, caracterizada por prejuízo progressivo da linguagem decorrente de processos neurodegenerativos nas regiões frontais e temporais predominantemente no hemisfério esquerdo. A doença manifesta-se na vida adulta e possui prognóstico progressivo e fatal<sup>1,2,3</sup>. Para que se possa afirmar que se trata de um caso de APP é necessário haver comprometimento da linguagem, indicação de quadro neurodegenerativo, e surgimento relativamente isolado do déficit de linguagem, sem alterações equivalentes de outros domínios cognitivos<sup>4,5</sup>.

A APP é subdividida em três variantes, as quais apresentam caracterização e critérios diagnósticos específicos<sup>1,3,6,7</sup>: *variante semântica* (APP-vS), que é caracterizada por fala espontânea fluente, mas com recorrentes episódios de anomia e dificuldade de compreensão de palavras isoladas; *variante agramática ou não-fluente* (APP-vNF), que caracteriza-se principalmente por uma fala frequentemente interrompida, podendo apresentar apraxia de fala e agramatismo; e *variante logopênica* (APP-vL), que se caracteriza por dificuldade em repetir sentenças e para encontrar as palavras no momento da comunicação oral.

A caracterização das variantes da APP pode facilmente ser confundida com os achados de outros acometimentos neurológicos. Acredita-se que muitos dos casos de APP sejam sub-diagnosticados, enquanto outros ainda permanecem sem um diagnóstico fechado ou com grande demora para a conclusão<sup>8</sup>. Estudos têm relatado as dificuldades no diagnóstico diferencial entre a APP e a Doença de Alzheimer (DA)<sup>9</sup>, sugerindo que a APP-vL possa apresentar-se como um sintoma inicial da DA em casos atípicos, como a variante não-amnésica da DA<sup>6</sup>. Isso se deve, não apenas pelas características sintomáticas em comum, como também o fato de ambas as doenças compartilharem os mesmos achados neuropatológicos.

Diante das dificuldades de identificação e diagnóstico, estudos que busquem auxiliar no diagnóstico diferencial através de caracterizações da APP em comparação com outros acometimentos são de grande valor para o melhor

manejo clínico destes indivíduos. Por ser uma doença com comprometimento específico da linguagem, sendo esse o principal sintoma manifestado na fase inicial da doença, é de grande importância que os primeiros sintomas da doença sejam investigados e descritos, a fim de diferenciar a APP de outros comprometimentos semelhantes.

Além disso, a literatura já apontou a existência de fatores de suscetibilidade para desenvolvimento da APP<sup>10</sup>, dentre os quais as dificuldades e distúrbios de aprendizagem na infância, bem como a dislexia, são indicados como possíveis fatores de risco para a ocorrência da doença. Segundo os autores, há a possibilidade de que alguns genes responsáveis por desenvolver a dislexia possam estar ligados à APP; ou ainda que a dislexia possa permanecer compensada durante boa parte da vida, e que venha a se manifestar como APP por meio de uma vulnerabilidade seletiva do córtex da linguagem à neurodegeneração<sup>10,11</sup>. Sabe-se que os distúrbios de aprendizagem, assim como a dislexia, apresentam achados de neuroimagem com comprometimentos especiais nas áreas do córtex de desenvolvimento da linguagem oral e escrita, que se localizam, principalmente, no hemisfério esquerdo<sup>12</sup>, o que pode justificar a vulnerabilidade nestas áreas, tornando-as suscetíveis ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como a APP.

Outros estudos têm mostrado que, em comparação à outras doenças neurodegenerativas como a DA ou a Demência Frontotemporal (DFT), a ocorrência de distúrbios de aprendizagem em indivíduos com APP e seus familiares de primeiro grau é significativamente maior<sup>13</sup>. Por esse motivo, é importante investigar essa relação em populações falantes de outras línguas, já que os estudos existentes avaliaram falantes do inglês.

A APP é uma doença com características predominantemente linguísticas, e por esse motivo deveria ser melhor explorada e investigada pela fonoaudiologia, principal ciência que estuda a linguagem e a comunicação humana. Porém, o cenário brasileiro de atuação da profissão nesta área está longe disso. Segundo revisão sistemática<sup>8</sup> realizada com artigos apenas nacionais sobre a APP, os achados indicam uma evidente escassez de estudos

sobre o tema, além de a maior parte dos artigos serem publicados em periódicos da área médica, e muitos deles serem estudos de caso.

Com base nos aspectos aqui expostos, esta dissertação de mestrado foi composta por dois artigos de pesquisa originais que tem o objetivo de investigar os sintomas iniciais de pessoas com APP e de investigar a associação entre a o diagnóstico de APP e o histórico de dificuldades de aprendizagem na infância destes indivíduos e de seus filhos.

Para contextualizar o tema desta pesquisa, primeiramente será apresentada uma revisão de literatura, que descreverá: conceitos e critérios diagnósticos da APP, epidemiologia, fatores de risco, variantes da APP, diagnóstico diferencial, distúrbios da aprendizagem e sua relação com APP, e os desafios para o diagnóstico da APP.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 AFASIA PROGRESSIVA PRIMÁRIA (APP)

#### 2.1.1 Conceito e Critérios Diagnósticos

A APP é definida como um processo neurodegenerativo gradual e isolado, caracterizado por prejuízo seletivo de linguagem. O diagnóstico é determinado quando outras funções cognitivas, como memória, habilidades visuoespaciais, raciocínio e comportamento permanecem relativamente intactos, enquanto a linguagem é a principal área de disfunção, pelo menos nos primeiros 2 anos da doença<sup>5,7</sup>.

Os critérios diagnósticos estabelecidos para APP consistem em<sup>5</sup>:

1. Início insidioso e progressão gradual de busca de palavras, dificuldades de nomeação de objetos ou compreensão de palavras como manifestado durante a conversa espontânea ou conforme avaliado por meio de testes neuropsicológicos formais de linguagem;
2. As limitações das atividades de vida diária devem ser atribuíveis ao comprometimento da linguagem, por pelo menos 2 anos após o início dos sintomas;
3. Função de linguagem pré-mórbida intacta;
4. Ausência de apatia significativa, desinibição, esquecimento para eventos recentes, deficiência visuoespacial, ou déficits de reconhecimento visual, disfunção sensório-motora dentro dos primeiros 2 anos da doença;
5. Acalculia e apraxia ideomotora podem estar presentes, mesmo nos primeiros 2 anos;
6. Outros domínios possivelmente são afetados após os primeiros 2 anos, mas com a linguagem permanecendo a função mais prejudicada ao longo do curso da doença e com deterioração mais rápida do que outros domínios afetados;
7. Ausência de causas "específicas", como acidente vascular cerebral ou tumor, verificados por neuroimagem.<sup>5</sup>

Desde o final do século XIX, e ao longo do século XX, pacientes com degeneração lobar frontotemporal eram referidos genericamente como “portadores de demência”, sendo diagnosticados, frequentemente, com DA. A primeira descrição de um caso de afasia decorrente de neurodegeneração foi feita por Arnold Pick em 1892. Mas apenas em 1994 foram propostos critérios clínicos e neuropatológicos para o diagnóstico da DFT. Estes, consideravam os achados de corpos e células de Pick, conforme a descrição original, afirmando que os quadros de demência semântica e de afasia progressiva não-fluente seriam manifestações clínicas do espectro da degeneração frontotemporal; além de descrever a ocorrência mais frequente e os sintomas mais proeminentes da DFT, que são os sintomas comportamentais<sup>14</sup>.

Em 2001, Marsel Mesulam publicou uma série de casos de transtornos progressivos da linguagem, aos quais nomeou APP, e então os diferenciou da variante comportamental da DFT, classificando-os em dois subtipos: fluente (ou demência semântica) e não-fluente. Com o passar dos anos, devido às dificuldades para se classificar diversos casos que não preenchiam os critérios para nenhum dos dois subtipos, em 2004 Gorno-Tempini e seus colaboradores descreveram um terceiro subtipo de APP chamado afasia logopênica. Em 2011, foram publicados os critérios diagnósticos para as três variantes da APP, que são utilizados até o presente momento<sup>7</sup>.

Atualmente sabe-se que a APP é uma doença progressiva e fatal e não há tratamentos farmacológicos eficazes para curar ou mudar o curso da doença. Contudo, diversos estudos têm evidenciado que tratamentos não-farmacológicos, como a terapia fonoaudiológica, podem atrasar a evolução do transtorno de linguagem e melhorar a qualidade de vida dos pacientes<sup>7</sup>.

### 2.1.2 Epidemiologia

Em todo o mundo é observado o crescimento contínuo e expressivo de indivíduos com mais de 60 anos, a cada ano. Segundo estudos, projeções demográficas de anos anteriores apontavam para que, em 2020 no Brasil, houvesse um contingente de 29,8 milhões de pessoas com 60 anos ou mais e de 4,7 milhões acima de 80 anos<sup>15</sup>.

Com o crescimento da população nestas faixas etárias, é observado um crescimento paralelo de doenças que tendem a atingir a população idosa, como é o caso das demências e doenças neurodegenerativas. No Brasil, informações sobre incidência e prevalência de demências restringem-se a pequenas áreas geográficas e a determinados períodos de tempo, ou seja, não há continuidade e nem amplitude nos registros<sup>15</sup>.

Não há um consenso sobre prevalência da DFT (seja a variante comportamental, sejam as APPs). Estudos já estimaram 15-22 casos por 100.000 pessoas<sup>16</sup>. Outros estudos, por faixa etária, estimaram 2,2 casos por 100.000 pessoas-ano na faixa de 40-49 anos, e de 8,9 casos por 100.000 pessoas-ano na faixa de 60-69 anos<sup>17</sup>, e concluíram que o início da DFT é precoce, em comparação com DA. Indicativo que concorda com outro estudo que demonstra que o DFT é uma das causas mais comuns de demência de início precoce<sup>18</sup>.

No Brasil, um estudo de 2013 fez projeções para os anos seguintes sobre a incidência e a prevalência das demências na população brasileira. Indicou que as mulheres e os analfabetos apresentam uma prevalência mais elevada, e a prevalência média da população brasileira apresenta-se mais alta do que a mundial. Projeções apontavam para um crescimento na taxa de prevalência de demência na população com 65 anos ou mais de 7,6% para 7,9% entre 2010 e 2020, ou seja, 55.000 novos casos por ano<sup>15</sup>.

Este mesmo estudo simulou os seguintes números, baseados nos dados até então obtidos:

Figura 1 – Simulação sobre prevalência de demência no Brasil

**Tabela 3.** Simulações sobre prevalência de demência (Brasil).

Grupos de Idade	Prevalência (%)	Demenciados (por 1.000 idosos)	
		2010	2020
65-69	1,89	91,52	135,24
70-74	3,34	125,02	175,94
75-79	6,76	173,30	238,47
80 e mais	23,13	679,05	1.083,06
<b>Total</b>	<b>7,59</b>	<b>1.068,89</b>	<b>1.632,71</b>

Fonte: Burlá C, Camarano AA, Kanso S, Fernandes D, Nunes R. Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2013;18(10):2949-56.<sup>15</sup>

Os dados sobre a epidemiologia das demências, em especial da DFT e da APP são escassos. No Brasil, esses levantamentos são extremamente vagos e pouco representativos de toda a população. Diante do avanço da expectativa de vida, e do perceptível aumento de casos de demência, torna-se de grande relevância o registro e os levantamentos de dados sobre essa população.

### 2.1.3 Fatores de Risco

A literatura atual apresenta alguns estudos que investigaram possíveis fatores de risco da APP e a da sua fisiopatologia. Houve correlação positiva com alguns fatores de risco, dentre os quais estão:

*Dificuldades de Aprendizagem:* Tem sido tratado como o principal fator de risco para o desenvolvimento da APP. Estudos relatam que o histórico de dificuldades de aprendizagem, incluindo a dislexia do desenvolvimento, é significativamente maior em pacientes com APP e seus parentes de primeiro grau, do que em controles saudáveis ou em pacientes com os fenótipos da variante comportamental da DFT. Um estudo que avaliou 699 sujeitos com APP percebeu que famílias de pacientes com a doença apresentavam concentrações excepcionalmente altas de dificuldades de leitura e ortografia. Esse mesmo estudo refere que genes de suscetibilidade podem interferir no desenvolvimento

inicial de linguagem e levar à dislexia do desenvolvimento, e em alguns casos, o efeito pode permanecer compensado por décadas, mas ressurgir como APP por meio de uma vulnerabilidade seletiva do córtex da linguagem para neurodegeneração<sup>10</sup>.

O estudo concluiu que a APP pode, portanto, representar a manifestação tardia de uma vulnerabilidade que permanece neurologicamente compensada durante grande parte da idade adulta, mas que pode tornar-se sensível à distribuição anatômica de uma doença degenerativa. Em indivíduos com outras suscetibilidades, essa neurodegeneração poderia apresentar uma distribuição anatômica diferente. Os autores referem que, em sua prática clínica, muitos pacientes com APP relatam que a ortografia nunca foi o seu “forte” ou que tiveram dificuldades em aprender novas línguas, mesmo não referindo uma dificuldade de aprendizagem específica. A maior frequência de dificuldades de aprendizagem em indivíduos com APP, e também em seus parentes de primeiro grau, levanta a possibilidade de que este fator de risco tenha um componente genético que é expresso no desenvolvimento como dislexia em alguns indivíduos, e como uma doença neurodegenerativa, que afeta a linguagem, em outros. Porém, esta relação não necessariamente implica que toda a população com dislexia, e/ou seus familiares, possuem maior risco de APP<sup>13</sup>.

*Lesões estruturais focais:* Em um estudo foi levantado que 3 pacientes com APP apresentaram histórico de lesões neurológicas focais. Dois dos pacientes tiveram hemicraniossinostose à esquerda, uma condição congênita que causa o fechamento prematuro das suturas cranianas, nesse caso, no lado esquerdo do crânio e a diminuição do volume dos lobos frontal e temporal esquerdo. O terceiro paciente tinha histórico de um abscesso que foi cirurgicamente removido do lobo temporal esquerdo aos 11 anos. Estes três casos são mencionados apoiando o conceito de “locus de menor resistência”. Não implicam, necessariamente, que lesão prévia seja um fator de risco geral para APP<sup>10</sup>.

*Vasectomia:* Um estudo sobre APP descobriu que 40% dos 47 pacientes com APP do sexo masculino, fizeram vasectomia; enquanto apenas 16% dos 57 indivíduos cognitivamente saudáveis realizaram o procedimento, uma diferença

que foi estatisticamente significativa. Um estudo de replicação não publicado, com uma nova amostra de 194 indivíduos, mostrou que a prevalência de vasectomia foi de 9,7% em 93 homens com cognição normal; 18,2% em um grupo de 44 homens com a variante comportamental da DFT; e 38,6% em 57 homens com APP. A comparação entre o grupo cognitivamente saudável e o grupo APP foi estatisticamente significativo quando ajustado para idade, escolaridade ou ambos<sup>10</sup>.

Apesar de inusitado, esses pontos podem merecer mais atenção. Aproximadamente dois terços dos homens que fazem vasectomia apresentam a formação de anticorpos para o esperma, que podem persistir por muitos anos. A reatividade cruzada entre cérebro e esperma foi relatada, incluindo a presença compartilhada de 3 antígenos de superfície neural. A proteína tau do citoesqueleto, que é uma das proteínas que frequentemente está alterada no cérebro de pessoas com APP, foi encontrada fora do Sistema Nervoso Central (SNC) apenas na manchete do espermatozoide (um estrutura temporária presente durante a espermogênese). Portanto, relacionou-se que a vasectomia pode desencadear um processo auto-imune, semelhante à encefalite paraneoplásica, que de alguma forma interage com a doença neurodegenerativa primária para tornar a rede de linguagem o principal local de perda neurosináptica<sup>10</sup>. É importante ressaltar que este mecanismo explicativo é meramente especulativo, pois não há evidências confirmando que a neuropatologia da APP seja mediada por processos auto-ímmunes.

Com relação ao histórico de doenças neurodegenerativas na família, os estudos referem que menos de um terço dos casos de APP têm uma história familiar positiva de distúrbios do espectro das DFTs, sendo menos de 10% dos casos cumprindo um padrão de herança autossômica dominante. A variante não-fluente da APP mostra a maior herdabilidade, com 20% a 30% de histórico familiar. E apenas 10% a 20% dos indivíduos com as variantes semântica e logopênica têm uma história familiar positiva de transtornos do espectro das DFTs<sup>19</sup>.

Outros fatores de risco diferenciais que distinguem a APP de outras síndromes degenerativas são os agentes patológicos que levam à

neurodegeneração, como algumas proteínas. Por exemplo, o alelo da apolipoproteína E4 é um fator de risco para DA, mas não é para a APP. Enquanto que o H1/H1 haplótipo do gene tau e o polimorfismo metionina valina (MV) no códon 129 do gene da proteína príon surgiram como potenciais fatores de risco para APP<sup>13</sup>.

## **2.2 VARIANTES DA APP**

A APP é subdividida em três variantes, as quais apresentam caracterização e critérios diagnósticos específicos. Em 2011 Gorno-Tempini estabeleceu os critérios de classificação das três variantes da APP, os quais são utilizados até hoje para o diagnóstico destes indivíduos<sup>1</sup>.

Figura 2 – Critérios diagnósticos para as variantes da APP

<b>Table 2</b>	<b>Diagnostic features for the nonfluent/agrammatic variant PPA</b>
I.	Clinical diagnosis of nonfluent/agrammatic variant PPA
	At least one of the following core features must be present:
	1. Agrammatism in language production
	2. Effortful, halting speech with inconsistent speech sound errors and distortions (apraxia of speech)
	At least 2 of 3 of the following other features must be present:
	1. Impaired comprehension of syntactically complex sentences
	2. Spared single-word comprehension
	3. Spared object knowledge
II.	Imaging-supported nonfluent/agrammatic variant diagnosis
	Both of the following criteria must be present:
	1. Clinical diagnosis of nonfluent/agrammatic variant PPA
	2. Imaging must show one or more of the following results:
	a. Predominant left posterior fronto-insular atrophy on MRI or
	b. Predominant left posterior fronto-insular hypoperfusion or hypometabolism on SPECT or PET
III.	Nonfluent/agrammatic variant PPA with definite pathology
	Clinical diagnosis (criterion 1 below) and either criterion 2 or 3 must be present:
	1. Clinical diagnosis of nonfluent/agrammatic variant PPA
	2. Histopathologic evidence of a specific neurodegenerative pathology (e.g., FTLD-tau, FTLD-TDP, AD, other)
	3. Presence of a known pathogenic mutation

Abbreviations: AD = Alzheimer disease; FTLD = frontotemporal lobar degeneration; PPA = primary progressive aphasia.

<b>Table 3</b>	<b>Diagnostic criteria for the semantic variant PPA</b>
I.	Clinical diagnosis of semantic variant PPA
	Both of the following core features must be present:
	1. Impaired confrontation naming
	2. Impaired single-word comprehension
	At least 3 of the following other diagnostic features must be present:
	1. Impaired object knowledge, particularly for low-frequency or low-familiarity items
	2. Surface dyslexia or dysgraphia
	3. Spared repetition
	4. Spared speech production (grammar and motor speech)
II.	Imaging-supported semantic variant PPA diagnosis
	Both of the following criteria must be present:
	1. Clinical diagnosis of semantic variant PPA
	2. Imaging must show one or more of the following results:
	a. Predominant anterior temporal lobe atrophy
	b. Predominant anterior temporal hypoperfusion or hypometabolism on SPECT or PET
III.	Semantic variant PPA with definite pathology
	Clinical diagnosis (criterion 1 below) and either criterion 2 or 3 must be present:
	1. Clinical diagnosis of semantic variant PPA
	2. Histopathologic evidence of a specific neurodegenerative pathology (e.g., FTLD-tau, FTLD-TDP, AD, other)
	3. Presence of a known pathogenic mutation

Abbreviations: AD = Alzheimer disease; FTLD = frontotemporal lobar degeneration; PPA = primary progressive aphasia.

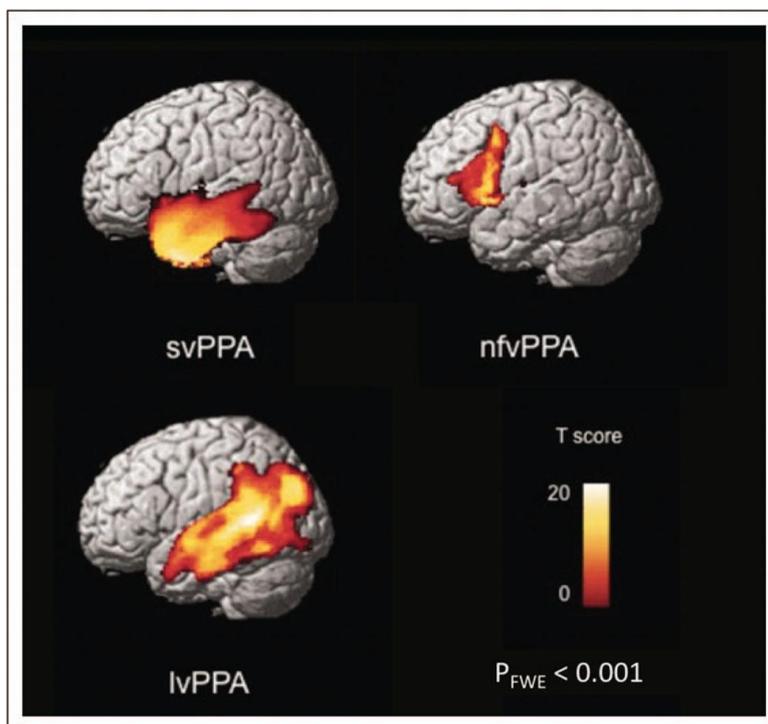
<b>Table 4</b>	<b>Diagnostic criteria for logopenic variant PPA</b>
I.	Clinical diagnosis of logopenic variant PPA
	Both of the following core features must be present:
	1. Impaired single-word retrieval in spontaneous speech and naming
	2. Impaired repetition of sentences and phrases
	At least 3 of the following other features must be present:
	1. Speech (phonologic) errors in spontaneous speech and naming
	2. Spared single-word comprehension and object knowledge
	3. Spared motor speech
	4. Absence of frank agrammatism
II.	Imaging-supported logopenic variant diagnosis
	Both criteria must be present:
	1. Clinical diagnosis of logopenic variant PPA
	2. Imaging must show at least one of the following results:
	a. Predominant left posterior perisylvian or parietal atrophy on MRI
	b. Predominant left posterior perisylvian or parietal hypoperfusion or hypometabolism on SPECT or PET
III.	Logopenic variant PPA with definite pathology
	Clinical diagnosis (criterion 1 below) and either criterion 2 or 3 must be present:
	1. Clinical diagnosis of logopenic variant PPA
	2. Histopathologic evidence of a specific neurodegenerative pathology (e.g. AD, FTLD-tau, FTLD-TDP, other)
	3. Presence of a known pathogenic mutation

Abbreviations: AD = Alzheimer disease; FTLD = frontotemporal lobar degeneration; PPA = primary progressive aphasia.

Fonte: 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;76:1006–14.<sup>1</sup>

Além da caracterização clínica que apresenta prejuízos linguísticos típicos para cada variante da APP, os achados neuropatológicos, representados por padrões de atrofia cortical, também diferenciam cada subtipo.

Figura 5: Padrões de atrofia da substância cinzenta em pacientes com as três variantes principais da APP.



Fonte: Tee BL, Gorno-Tempini ML. Primary progressive aphasia: a model for neurodegenerative disease. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(2):255–65.<sup>19</sup>

Alguns estudos, atualmente, têm sugerido que além das características de linguagem e achados neuropatológicos, diferenças nas habilidades neuropsicológicas também diferenciam as variantes da APP, e enfatizam a importância de avaliações nesta área para que os diagnósticos sejam mais precisos<sup>20</sup>.

### 2.2.1 Variante Semântica (APP-vS)

As características mais relatadas nesta variante são a anomia e a dificuldade para compreender palavras isoladas. Há a ocorrência de erros na nomeação e perda de conhecimento de palavras e objetos<sup>19</sup> que são mais frequentes em palavras pouco familiares e de baixa frequência<sup>7</sup>. Apresenta

comprometimento da memória verbal<sup>20</sup> e dificuldade na compreensão de palavras isoladas<sup>6,19</sup>. Podem ocorrer parafasias verbais e semânticas, circunlóquios, generalizações (ex.: falar “bicho” para qualquer espécie de animal) e omissões<sup>7,19</sup>. Também pode apresentar dislexia e disgrafia de superfície<sup>19</sup>, que são, respectivamente, a dificuldade de ler e escrever palavras irregulares, devido ao comprometimento da rota lexical de leitura e escrita<sup>7</sup>. Um estudo referiu que pacientes com APP-vS tendem a ter desempenho inferior com palavras que se referem a objetos concretos em comparação com palavras abstratas<sup>6</sup>. Também apresentam conhecimento relativamente preservado de conceitos de números e quantidades, incluindo expressões como "a maioria", "menos da metade" e "poucos", conhecidos como quantificadores<sup>6</sup>.

A fluência destes pacientes apresenta-se preservada. Domínios cognitivos como a memória episódica, praxias, funções visuo-espaciais, funções executivas<sup>7</sup> e habilidades de repetição são relativamente poupados<sup>19</sup>.

Conforme a doença progride, os comprometimentos semânticos e de linguagem tornam-se mais generalizados, embora “ilhas” de fluência possam permanecer, podendo ser úteis para o diagnóstico diferencial, quando realizado posteriormente no curso da doença. Normalmente, os pacientes desenvolvem sintomas comportamentais mais proeminentes, enquanto as funções motoras geralmente são preservadas até os estágios finais<sup>19</sup>.

O quadro clínico da APP-vS é decorrente de atrofia no polo temporal do hemisfério esquerdo (HE) e/ou hemisfério direito (HD)<sup>7</sup>, sendo mais comum no HE<sup>19</sup>. Estudos post-mortem de pacientes com essa variante encontraram achados patológicos que indicam acúmulo de determinadas proteínas alteradas no cérebro, sendo as mais frequentes a degeneração frontotemporal pela proteína tau e pela proteína TDP<sup>6</sup>, assim como achados patológicos da DA (acúmulo da proteína beta-amiloide e emaranhados neurofibrilares de proteína tau)<sup>7</sup>. Segundo a literatura, a deposição de beta-amiloide é incomum em pacientes abaixo dos 60 anos de idade<sup>19</sup>.

Estudos de imagem também associam esta síndrome com atrofia temporal que afeta as regiões de massa cinzenta anterior e ventral do lobo temporal, bem como o hipocampo anterior e a amígdala. Também há mudanças

nas projeções de massa branca desta área para outras regiões do cérebro, incluindo o fascículo longitudinal médio, fascículo longitudinal inferior e fascículo uncinado. Frequentemente, estes achados neuropatológicos se espalham envolvendo o lobo temporal contralateral<sup>6</sup>.

### 2.2.2 Variante Não-Fluente ou Agramática (APP-vNF)

Caracterizada principalmente por uma fala não-fluente e déficits nos aspectos motores da fala. Há a ocorrência de apraxia de fala e agramatismo, que podem aparecer de forma isolada ou em conjunto, além de poder demonstrar traços de disartria<sup>7,19</sup>.

O agramatismo se manifesta pela emissão de sentenças simples e com comprimento médio reduzido, além de alterações morfológicas em verbos e substantivos, e na ordem das palavras<sup>6,7,19</sup>. Testes de linguagem demonstram que sentenças gramaticalmente complexas, como sentenças passivas e orações coordenadas são particularmente desafiadoras para produção e compreensão nestes pacientes<sup>6,19</sup>.

A apraxia de fala se caracteriza pela fala lentificada, prosódia anormal, substituições, adições, repetições e/ou prolongamentos de sons da fala, sequências de sons que não ocorrem na língua nativa do falante, possível dificuldade para iniciar a emissão com tentativas e erros nos movimentos articulatorios<sup>6,7</sup>. Essas características são consistentes com a observação de que, alguns pacientes com APP-vNF, apresentam um distúrbio extrapiramidal, como paralisia supranuclear progressiva ou degeneração corticobasal, que resultam em alterações no controle do aparelho motor da fala<sup>6</sup>. Outra característica destes indivíduos são alterações na flexibilidade cognitiva e na velocidade de processamento<sup>20</sup>.

Um estudo trouxe dados de uma importante característica desta variante, a velocidade de fala. A fala destes pacientes é produzida a uma taxa média de aproximadamente 45 palavras por minuto, contra aproximadamente 140 palavras por minuto produzidas por adultos saudáveis da mesma idade<sup>6</sup>.

Pacientes com APP-vNF podem se assemelhar a indivíduos com afasia de Broca devido à lentidão de fala e alterações de fluência. No entanto, as duas

doenças possuem importantes distinções diagnósticas: enquanto a afasia de Broca está associada a uma hemiplegia causada pelo início súbito de um acidente vascular cerebral, a APP-vNF é fruto de um processo neurodegenerativo<sup>6</sup>.

Com a progressão da doença, os pacientes frequentemente apresentam sintomas motores, como parkinsonismo e distonia, apraxia orofacial ou de membros, disfunções do lobo frontal e transtornos do humor<sup>19</sup>. O conhecimento semântico e a compreensão de palavras isoladas estão relativamente poupados nestes indivíduos<sup>19</sup>.

A variante não-fluente da APP tem como substrato neural atrofia nas regiões cerebrais frontais ou insulares do HE. O achado patológico mais frequente é a degeneração frontotemporal por acúmulo da proteína tau<sup>6,7,20</sup>.

Outro estudo relatou que o local de dano cerebral mais consistente nesta variante está no giro frontal inferior esquerdo e no córtex pré-motor. A atrofia pode se estender para regiões corticais e subcorticais conectadas, como ínsula anterior, regiões pré-frontais, complexo motor suplementar, gânglios basais e giro supramarginal<sup>19</sup>. Este mesmo estudo indicou que o exame de PET molecular mostrou que a positividade para a beta-amiloide é rara em pacientes com a variante não-fluente que tenham menos de 60 anos de idade<sup>19</sup>.

### 2.2.3 Variante Logopênica (APP-vL)

A variante logopênica foi descrita mais recentemente e caracteriza-se por dificuldade em repetir sentenças e para encontrar palavras (chamado efeito “ponta da língua”)<sup>7</sup>. O déficit cognitivo central na APP-vL é um transtorno fonológico e auditivo de memória de curto prazo verbal<sup>6,19</sup>. Esse déficit se manifesta como pausas para encontrar palavras, parafasias e erros fonológicas na nomeação por confrontação (especialmente para palavras longas) e dificuldade em repetir frases longas e desconhecidas ou sequências de palavras ou dígitos<sup>19</sup>. As pausas na fala destes indivíduos são amplamente causadas por dificuldades de recuperação lexical durante a fala, gerando “ilhas” de fala fluente entre as pausas, falsos inícios e hesitações<sup>6,19</sup>. Podem apresentar discalculia e

apraxia ideomotora<sup>19</sup>. Não demonstram agramatismo ou dificuldade de compreensão oral<sup>7</sup>.

Com o avanço do acometimento, sintomas extrapiramidais graves, como distonia e parkinsonismo, podem ocorrer. Sintomas comportamentais como ansiedade, irritabilidade, agitação e depressão foram relatados nesta variante; enquanto a desinibição e a falta de empatia são raras. Pacientes com essa variante frequentemente progridem para uma afasia global, com comprometimento da memória episódica, e disfunção visuoespacial, semelhante ao quadro clínico de pacientes com DA de início precoce<sup>19</sup>.

O principal achado na neuroimagem de indivíduos com APP-vL é a atrofia na junção temporoparietal do HE<sup>6,7,20</sup>. Os achados patológicos são quase sempre de patologia da DA, isto é, emaranhados neurofibrilares de proteína tau e placas senis pelo acúmulo da proteína beta-amiloide<sup>7</sup>. Exames de PET molecular também confirmam a presença de deposição de beta-amiloide em cerca de 90% destes pacientes<sup>19</sup>.

Outro estudo indicou que o lobo parietal inferior esquerdo, lobo temporal posterior esquerdo e junção temporoparietal esquerda estão consistentemente envolvidos nesta variante. Este estudo ainda relaciona as dificuldades de nomeação por confrontação com a atrofia do giro temporal médio esquerdo; e os déficits de repetição com os danos da junção temporoparietal<sup>19</sup>.

Uma parte dessas redes neurais afetadas na variante logopênica da APP está incluída no circuito vulnerável à DA, corroborando com estudos clínico-patológicos e de biomarcadores que mostram que esta síndrome é uma variante atípica da DA<sup>6,19</sup>.

#### 2.2.4 Variantes Atípicas ou Não-Classificáveis

A classificação atual das variantes da APP agrupa a maioria dos pacientes, mas ocorrem casos com apresentações clínicas mistas ou inclassificáveis, variando em torno de 6%<sup>19</sup>. Em um estudo<sup>20</sup> foi descrito que 31% de uma amostra de indivíduos com APP não era classificável pela aplicação quantitativa dos atuais critérios diagnósticos do consenso de 2011. As avaliações de fala e linguagem, juntamente com os achados neuropatológicos

de acompanhamento da coorte, sugeriram que muitos desses indivíduos inclassificáveis estavam nos estágios iniciais da variante logopênica e/ou semântica da APP<sup>20</sup>.

Outra pesquisa demonstrou que 10% a 41% dos pacientes que atendem aos critérios diagnósticos para APP acabam por não se encaixarem nas classificações das variantes. Ou seja, estes pacientes ou não contemplam os critérios necessários para nenhuma variante, ou então, se encaixam em mais do que uma variante simultaneamente, e acabam sendo referidos como não classificáveis ou atípicos<sup>21</sup>.

A causa dessa dificuldade de classificação não está bem estabelecida, embora possivelmente seja influenciada pela gravidade das deficiências ou pela presença simultânea de achados de mais de uma das variantes<sup>21</sup>. Uma mutação genética também pode ser responsável por um padrão "atípico" de APP. Apresentações mistas de achados patológicos e sintomas em indivíduos com APP foram relatadas em casos com mutações genéticas autossômicas dominantes<sup>19</sup>.

Pacientes que não atendem aos critérios diagnósticos de forma confiável para nenhuma das variantes da APP são frequentemente excluídos de estudos clínicos e de neuroimagem, prejudicando as amostras. Torna-se necessário revisar os critérios utilizados atualmente, afim de torná-los ainda mais aplicáveis para todos os indivíduos<sup>20,21</sup>. Alguns estudos têm indicado que testes neuropsicológicos podem ser de grande valia para diferenciar os grupos clínicos e facilitar o diagnóstico diferencial<sup>20</sup>.

#### 2.2.5 Variante Comportamental da DFT

Apesar de não fazer parte do grupo de transtornos que afetam o processamento da linguagem, que são as APPs, a variante comportamental da DFT afeta significativamente o comportamento social e a personalidade destes indivíduos e, em muitos casos, leva a alterações na comunicação, que podem ser de relevância para o diagnóstico diferencial das APPs.

A produção científica sobre essa variante da DFT tem sido mais expressiva em comparação com os estudos sobre a APP. Pesquisas que têm levantado a caracterização clínica, bem como a comparação desse diagnóstico com o de outras doenças neurodegenerativas, como a DA, tem se debruçado às DFTs como um todo, e não apenas às variantes linguísticas da APP<sup>17</sup>. Ainda assim, é possível perceber que o diagnóstico dessa classe de doenças (tanto a variante comportamental da DFT, como as APPs) em países de baixa e média renda, como o Brasil, ocorre tardiamente quando comparado à DA<sup>22</sup>, reforçando a necessidade de mais estudos e pesquisas na área.

Pacientes com a variante comportamental da DFT podem ser desinibidos, hiperorais e hipersexuais; podem exibir agitação e comportamento explosivo sem provocação aparente, e frequentemente agem de maneira infantil. Também podem exibir apatia, e pouca interação com seus familiares próximos. Outra classe de comportamentos observada são as obsessões e compulsões<sup>23</sup>.

Apesar dessa variedade de personalidade e prejuízo no comportamento social, os pacientes com a variante comportamental da DFT não apresentam afasia ou alteração explícita de linguagem. Embora o comportamento desinibido às vezes possa os levar a falar em contornos prosódicos exagerados, ou enquanto a apatia pode eventualmente levar ao mutismo, seu desempenho em medidas tradicionais de fala e linguagem está frequentemente dentro dos limites normais<sup>6,23</sup>.

No entanto, o exame atento desses pacientes revela dificuldades sutis, mas significativas em diversas medidas de linguagem, incluindo distúrbios de expressão prosódica, dificuldade de compreensão e expressão de palavras abstratas, compreensão prejudicada de sentenças gramaticalmente complexas e déficits na compreensão e expressão narrativas. Juntas, essas dificuldades interferem no discurso conversacional e enfatizam um prejuízo no hemisfério direito na linguagem<sup>6</sup>.

Dentre outras características clínicas que os indivíduos com a variante comportamental podem apresentar estão: alteração de entonação e de prosódia; limitação de vocabulário; déficits no nível de processamento de sentenças; pobre

avaliação e percepção dos eventos que constituem uma narrativa; prejuízo nas trocas de turno na conversação<sup>6</sup>.

Estes pacientes normalmente apresentam atrofia cortical no lobo frontal (incluindo áreas medial, dorsolateral e orbital) e no lobo temporal, particularmente no hemisfério direito<sup>23</sup>. A limitada expressão prosódica foi associada à atrofia de massa cinzenta da ínsula e regiões orbitárias do lobo frontal direito<sup>6</sup>.

### 2.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Por se tratar de uma doença de baixa frequência, e possuir algumas características sintomáticas e achados neuropatológicos em comum, o diagnóstico das variantes da APP pode facilmente ser confundido com os achados de outros acometimentos neurológicos, em especial à DA<sup>8</sup>.

No entanto, com exames de imagem e avaliações adequadas e específicas, é possível identificar que a distribuição da atrofia neuronal na APP difere dos padrões encontrados na afasia pós acidente vascular cerebral (AVC), e também nos casos típicos da DA. Isso permite o estudo de novas correlações entre o cérebro e o comportamento da linguagem, e fornece perspectivas valiosas para a compreensão da base neural da fala e da função da linguagem e suas respectivas áreas de ativação no cérebro<sup>19</sup>. Além disso, permite que o diagnóstico diferencial se torne mais preciso e sensível.

A DA é uma doença neurodegenerativa frequentemente diagnosticada com base em sintomas clínicos, e que apresenta piora gradual de domínios cognitivos e comportamentais, como o aprendizado e a memória<sup>24</sup>. Os principais critérios clínicos para o diagnóstico da DA englobam a presença de alterações cognitivas e/ou comportamentais que interferem no funcionamento das atividades diárias e representam um declínio em relação aos níveis anteriores de funcionamento. As deficiências devem abranger, no mínimo, dois domínios cognitivos<sup>25</sup>.

A APP e DA podem compactuar de algumas características clínicas semelhantes. Contudo, o fato de a APP ser considerada uma doença de baixa frequência, e ser pouco estudada e pesquisada no Brasil<sup>8</sup> – gerando um conhecimento vago sobre os achados específicos –, essa doença é frequentemente sub-diagnosticada, e os pacientes acabam por não receber as condutas adequadas. No entanto, a literatura internacional vem apresentando fatores importantes para o diagnóstico diferencial entre essas patologias.

Um estudo<sup>26</sup> relatou diversos achados na autópsia de pacientes com DA e APP, demonstrando importantes diferenças em sua apresentação cortical. Na DA típica, a região hipocampo-entorrinal sofre o impacto da neurodegeneração, o gene ApoE4 é um grande fator de risco, nenhuma assimetria hemisférica consistente está presente, os sintomas geralmente surgem após os 65 anos, as mulheres tendem a ser maioria, e a perda de memória amnésica tende a ser o prejuízo mais saliente.

Por outro lado, nenhum desses recursos "típicos" da DA pôde ser identificado na autópsia do grupo de pacientes com APP. Os homens eram ligeiramente mais numerosos, a ApoE4 não demonstrou ser um fator de risco, o prejuízo amnésico não estava presente durante os primeiros anos, e a distribuição da neurodegeneração era assimétrica entre os hemisférios cerebrais. A assimetria da neurodegeneração persistiu até o momento da autópsia, ou seja, ela persiste durante todo o curso da doença, sendo uma característica central da APP não apenas no início, mas também à medida que a doença progride<sup>26</sup>. A idade média do início da doença era menor que 65 anos de idade, concordando com outro estudo<sup>5</sup> que refere que a idade de início dos sintomas da APP é em torno de 55 e 65 anos. Em alguns casos, havia mais emaranhados neurofibrilares no neocórtex relacionados à linguagem do que no hipocampo-entorrinal.

A realidade do diagnóstico diferencial e preciso para pacientes com APP e DA ainda é bastante vago, principalmente na realidade brasileira. O conhecimento dos critérios diagnósticos e das diferenças entre as patologias é vago, como demonstrado neste estudo<sup>22</sup>, que indica uma tendência da área médica a generalizar as queixas de memória para um único diagnóstico,

identificando quase todos os pacientes como DA ou deixando-os sem diagnóstico. Através destes indicativos, torna-se necessária uma avaliação profunda e sensível das queixas e características dos pacientes, afim de realizar diagnósticos precisos e visar condutas mais acertivas para cada caso.

## 2.4 DISTÚRBIOS DE APRENDIZAGEM E SUA RELAÇÃO COM APP

A literatura tem descrito que pacientes com APP apresentam uma frequência maior de histórico pessoal ou familiar de dificuldade de aprendizagem, incluindo a dislexia, quando comparados a controles ou pacientes com outras síndromes demenciais<sup>13</sup>.

Esta associação com dificuldade de aprendizagem e dislexia levou a uma suspeita de que a APP poderia refletir uma manifestação tardia de uma vulnerabilidade da rede de linguagem no cérebro. Essa vulnerabilidade pode permanecer compensada durante grande parte da idade adulta, mas eventualmente se torna uma região de menor resistência para a expressão e surgimento de um processo neurodegenerativo<sup>10</sup>.

Um mesmo processo de neurodegeneração pode exibir diferentes distribuições anatômicas, e portanto, diferentes fenótipos em pessoas que apresentam diferentes perfis de vulnerabilidade. Isso explica porque mutações genéticas idênticas podem exibir expressões clínicas heterogêneas<sup>26</sup>.

A dislexia é conhecida por apresentar ocorrência familiar, e tem sido associada a uma série de genes de suscetibilidade<sup>27</sup>. Acredita-se que alguns dos fatores de risco genéticos ligados à dislexia podem interagir com o processo neurodegenerativo primário, e aumentar seu impacto na rede de linguagem<sup>10</sup>.

Pode-se supor que, em alguns casos, a predisposição genética pode interferir no desenvolvimento inicial da linguagem manifestando-se como dislexia; em outros, o efeito pode permanecer latente por décadas, mas ressurgir como APP<sup>27</sup>. Além disso, os fatores de risco inatos podem promover a dislexia como uma alteração do desenvolvimento em alguns membros de uma mesma família, enquanto levam à APP como um processo degenerativo tardio em outros<sup>26</sup>.

Os distúrbios do neurodesenvolvimento estão cada vez mais associados a doenças neurodegenerativas, e podem contribuir para a vulnerabilidade da rede neuronal. O estudo neuropatológico da APP permite investigar a relação entre os padrões de deposição de proteínas e a suscetibilidade da rede em doenças neurodegenerativas<sup>19</sup>. Isso é demonstrado em alguns estudos internacionais, que têm indicado que a dislexia do desenvolvimento aparece superrepresentada na APP, em especial na APP-vL<sup>19</sup>.

#### 2.4.1 Evidências da Relação Entre Dificuldade de Aprendizagem e APP

A literatura internacional tem apresentado evidências de uma relação positiva entre a ocorrência de dificuldades de aprendizagem na infância em pacientes com APP e seus familiares, e o surgimento do processo neurodegenerativo nesses indivíduos<sup>13</sup>.

Um estudo clínico que avaliou pacientes com DA típica e APP (chamada de demência atípica no estudo) indicou que a história positiva de dificuldades de aprendizagem na infância estava significativamente mais presente em pacientes com APP do que nos pacientes com DA típica. Esses resultados permaneceram significativos mesmo após ajuste para idade, sexo, dominância manual, educação e duração dos sintomas<sup>28</sup>.

Este estudo concorda com outra pesquisa que identificou que 16% dos indivíduos com APP (de qualquer variante) e 32% de seus familiares de primeiro grau responderam afirmativamente para o histórico de dificuldades de aprendizagem; essas frequências foram significativamente mais altas do que as observadas em pacientes controle saudáveis, com DA típica e pacientes com a variante comportamental DFT<sup>13</sup>.

Outra pesquisa investigou se a dominância manual e as dificuldades de aprendizagem e linguagem se diferenciavam entre as variantes da APP, e de que forma esses fatores se distribuíam em cada subtipo<sup>11</sup>. Os resultados revelaram que o histórico de dificuldade de aprendizagem foi significativamente maior na variante logopênica do que em relação às outras variantes<sup>11</sup>.

Os achados deste estudo sugerem que fatores do neurodesenvolvimento podem contribuir para uma suscetibilidade a desordens neurodegenerativas em alguns pacientes. A prevalência das dificuldades de aprendizagem parece estar relacionada a um déficit fonológico progressivo e atrofia temporoparietal posterior – que caracteriza a APP-vL. Já a dominância manual da mão esquerda parece ter relação com déficits de memória semântica e atrofia temporal anterior bilateral – consistente com a APP-vS. Indivíduos com a APP-vNF não demonstraram relações com dificuldade de aprendizagem nem com maior frequência de canhotos, parecendo ser a mais uniforme das três variantes<sup>11</sup>. Essas descobertas sugerem que a distribuição destes fatores reflete vulnerabilidades distintas para a ocorrência da neurodegeneração<sup>11</sup>.

Outra discussão desta mesma pesquisa é de que a relação significativamente positiva entre as dificuldades de aprendizagem e a APP-vL, também pode apresentar relação deste fator de risco com a DA, já que a variante logopênica possui a mesma neuropatologia da DA e é considerada um estágio inicial da DA atípica<sup>11</sup>.

Pode-se supor que o padrão alterado das conexões da rede de linguagem na dislexia pode interferir na transmissão intersináptica de proteínas patológicas na DA. Ou seja, estes achados podem sugerir que a relação positiva entre a APP-vL e as dificuldades de aprendizagem represente uma vulnerabilidade de pessoas com DA atípica a determinados fatores do neurodesenvolvimento<sup>11</sup>.

## 2.5 DESAFIOS PARA O DIAGNÓSTICO DA APP

O diagnóstico preciso e sensível da APP, e a classificação entre as suas variantes, é um desafio, principalmente no contexto brasileiro. Apesar de ser considerada uma doença de baixa frequência, as pesquisas e o conhecimento clínico sobre esta condição ainda são escassas e superficiais. Embora a comunicação humana seja a principal área de estudo da fonoaudiologia, e a APP é um acometimento da linguagem – domínio direto da comunicação – uma revisão sistemática realizada apenas com estudos brasileiros indicou uma

escassa produção científica nacional sobre a doença, evidenciando uma realidade ainda distante de diagnósticos e intervenções assertivos<sup>8</sup>.

Um diagnóstico preciso e abrangente de indivíduos com APP não só é importante para uma conduta adequada, como também é fundamental para diferenciar as patologias associadas às variantes da APP, que podem resultar em prognósticos diferentes. As síndromes clínicas da variante semântica e não-fluente da APP podem ser mais consistentemente preditivas de distúrbios do espectro degenerativo lobar frontotemporal; enquanto que a variante logopênia é frequentemente associada à DA. Uma das estratégias para auxiliar no diagnóstico pode ser a avaliação neuropsicológica que adiciona informações clínicas úteis para auxiliar no estabelecimento da classificação apropriada dos subtipos<sup>20</sup>.

Outro fator importante para se estabelecer um diagnóstico confiável e sensível das variantes da APP, são ferramentas de avaliação, evidências e caracterizações específicas para populações falantes de diferentes idiomas.

Alguns estudos já indicaram sintomas únicos em diferentes idiomas. Indivíduos com a APP-vS que falam japonês apresentam características de afasia Gogi, com déficits mais graves em kanji (logográfico) do que em script kana (alfabética), porque kanji depende fortemente do conhecimento semântico. Por outro lado, o italiano é uma língua com uma ortografia superficial, ou seja, composta principalmente de palavras regulares. Portanto, falantes do italiano com a APP-vS não apresentariam dislexia de superfície. Por outro lado, a dislexia de superfície é observada em indivíduos falantes da língua chinesa, também com a APP-vS, provavelmente porque o chinês é uma linguagem logográfica que depende fortemente da memória léxico-semântica. As características únicas de diferentes línguas, portanto, fornecem perspectivas diferentes sobre o desenvolvimento, plasticidade e reserva cognitiva de redes linguísticas específicas, e apresentam critérios diagnósticos diferentes, que se aplicam para cada idioma<sup>19</sup>.

No Brasil, atualmente, não existem critérios diagnósticos específicos ou caracterizações dos indivíduos com APP falantes do português brasileiro.

Tampouco, não há uma ferramenta de avaliação específica para diagnóstico da APP, apenas para outras afasias (pós-AVC) ou demências.

## **2.6 IMPORTÂNCIA DA FONOAUDIOLOGIA NO CUIDADO DE PESSOAS COM APP**

A comunidade de saúde, sem dúvida, ainda tem pouca consciência do benefício potencial das intervenções não farmacológicas para APP e, portanto, da amplitude do papel do fonoaudiólogo nesta população.

Um estudo<sup>29</sup> internacional que observou o encaminhamento de pacientes com APP para fonoaudiólogos no Reino Unido, nos Estados Unidos e na Austrália, percebeu que nem todos os neurologistas encaminham estes indivíduos para tratamentos não farmacológicos; e os serviços de terapia da fala e da linguagem, especificamente para pessoas com APP, são limitados. O fato de haver poucos profissionais com treinamento formal na área da APP pode levar, muitas vezes, a atendimentos superficiais, os quais indicam avaliações e planos de intervenção inadequados, reforçando o descrédito a esse tipo de tratamento<sup>29</sup>.

Uma revisão bibliográfica<sup>8</sup>, realizada apenas com estudos brasileiros, indicou uma escassa produção científica nacional, na área da fonoaudiologia, sobre a APP. Frente as evidências deste estudo, alertas e sugestões foram indicadas: necessidade de um maior enfoque do ensino acadêmico sobre a APP; trabalhos educacionais junto a outros profissionais de saúde, com o objetivo de orientar sobre o reconhecimento da APP; inserção do fonoaudiólogo em equipes multi ou interdisciplinares para atuar na avaliação neuropsicológica da linguagem e participar no processo diagnóstico; inserção do fonoaudiólogo em grupos de pesquisa multi ou interdisciplinares para realização de estudos sobre linguagem na APP e para o desenvolvimento de técnicas terapêuticas baseadas em evidências; atuação do fonoaudiólogo no tratamento terapêutico dos pacientes com APP em instituições públicas e privadas<sup>8</sup>.

Concordando com este panorama nacional, o estudo inglês<sup>29</sup> que abordou o encaminhamento de pacientes com APP para profissionais da fonoaudiologia

também indica possibilidades para o fortalecimento destas intervenções: educação para todos os provedores de saúde sobre o benefício potencial da terapia da fala e da linguagem para pessoas com APP; educação e treinamento para fonoaudiólogos em programas de pós-graduação sobre APP; desenvolvimento de um conjunto de diretrizes de prática clínica de terapia de fala e linguagem baseadas em evidências para avaliação e gestão de pacientes com APP; esforços de defesa para aumentar os serviços disponíveis e reembolso de seguro para terapia de fala e linguagem para APP (nestes locais)<sup>29</sup>.

O fonoaudiólogo pode fornecer uma ampla variedade de intervenções para atender às necessidades das pessoas com APP e suas famílias, pois já há evidência científica comprovando a eficácia da fonoterapia para a manutenção das funções linguísticas por mais tempo. Estudos que avaliaram os benefícios da terapia fonoaudiológica, presencial e por teleatendimento, observaram melhora nos aspectos linguísticos tanto na avaliação imediata, quanto a longo prazo, em todas as variantes de APP<sup>30,31,32,33,34,35</sup>.

No entanto, são necessárias ainda, mais evidências científicas e clínicas nesta área, com estudos em populações diversas e falantes de outras línguas que não apenas a inglesa. Isso irá contribuir para reduzir muitas barreiras, permitindo que mais pacientes e seus familiares tenham acesso à terapia de fala e linguagem baseada em evidências<sup>29</sup>.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL:**

Verificar os primeiros sintomas de pacientes com APP, bem como investigar a existência de relação entre a APP e o histórico de dificuldades de aprendizagem na infância de pacientes e seus familiares.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Investigar os sintomas iniciais dos pacientes com APP relacionando-os com a variante diagnosticada;
- Investigar a prevalência de indicativos de distúrbios de aprendizagem entre pacientes com APP (dificuldades escolares, repetência, evasão escolar);
- Investigar a prevalência de indicativos de distúrbios de aprendizagem entre familiares de pacientes com APP (dificuldades escolares, repetência, evasão escolar);
- Verificar se há associação entre a prevalência de indicativos de distúrbios de aprendizagem e os diferentes tipos de APP;
- Verificar se há associação entre a ocorrência de indicativo de distúrbio de aprendizagem e aspectos sócio-demográficos (sexo, idade, raça, dominância manual, bilinguismo);
- Comparar os achados sociodemográficos e os primeiros sintomas de pacientes APP com um grupo controle com DA;
- Verificar se há diferença na associação entre a prevalência de indicativos de distúrbios de aprendizagem na APP e na DA.

#### 4 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

1. 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;76:1006–14.
2. Senaha MLH, Caramelli P, Brucki S, Smid J, Takada L, Porto C, et al. Primary progressive aphasia: classification of variants in 100 consecutive Brazilian cases. *Dement Neuropsychol*. 2013;7(1):110-21.
3. Mesulam MM. Primary Progressive Aphasia – A Language-Based Dementia. *N Engl J Med*. 2003;349:1535-42.
4. Mesulam MM. Primary progressive aphasia – A dementia of the language network. *Dement Neuropsychol*. 2013;7(1):2-9.
5. Mesulam MM. Primary Progressive Aphasia. *Ann Neurol*. 2001;49:425–32.
6. Grossman M. Linguistic Aspects of Primary Progressive Aphasia. *Annu Rev Linguist*. 2018;4:377-403.
7. Beber BC. Proposta de apresentação da classificação dos transtornos de linguagem oral no adulto e no idoso. *Distúrb Comum*. 2019;31(1):160-9.
8. Beber BC, Brandão L, Chaves MLF. Alerta à comunidade fonoaudiológica brasileira sobre a importância da atuação científica e clínica na afasia progressiva primária. *CoDAS*. 2015;27(5):505-8.
9. Beber BC, Kochhann R, Silva BM, Chaves MLF. Logopenic aphasia or Alzheimer’s disease. *Dement Neuropsychol*. 2014;8(3):302-307.
10. Rogalski E, Weintraub S, Mesulam MM. Are there susceptibility factors for primary progressive aphasia? *Brain Lang*. 2013;127(2):135-8.

11. Miller ZA, Mandelli ML, Rankin KP, Henry ML, Babiak MC, Frazier DT, et al. Handedness and language learning disability differentially distribute in progressive aphasia variants. *Brain*. 2013;136:3461–73.
12. Ramusa F, Altarelli I, Jednorógc K, Zhaod J, Covellaa LS. Neuroanatomy of developmental dyslexia: Pitfalls and promise. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;84:434-52.
13. Rogalski E, Johnson N, Weintraub S, Mesulam MM. Increased frequency of learning disability in patients with primary progressive aphasia and their first-degree relatives. *Arch Neurol*. 2008;65(2):244-8.
14. Teixeira-Jr AL, Salgado JV. Demência fronto-temporal: aspectos clínicos e terapêuticos. *Rev Psiquiatr RS*. 2006;28(1):69-76.
15. Burlá C, Camarano AA, Kanso S, Fernandes D, Nunes R. Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2013;18(10):2949-56.
16. Onyike CU, Janine Diehl-Schmid J. The Epidemiology of Frontotemporal Dementia. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25(2):130–7.
17. Kawakami I, Arai T, Shinagawa S, Niizato K, Oshima K, Ikeda M. Distinct early symptoms in neuropathologically proven frontotemporal lobar degeneration. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2020;10.1002.
18. Ikeda M, Ishikawa T, Tanabe H. Epidemiology of frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17(4):265-8.
19. Tee BL, Gorno-Tempini ML. Primary progressive aphasia: a model for neurodegenerative disease. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(2):255–65.

20. Butts AM, Machulda MM, Duffy JR, Strand EA, Whitwell JL, Josephs KA. Neuropsychological Profiles Differ among the Three Variants of Primary Progressive Aphasia. *J Int Neuropsychol Soc.* 2015;21(6):429–35.
21. Utianski RL, Botha H, Martin PR, Schwarz CG, Duffy JR, Clark HM, et al. Clinical and neuroimaging characteristics of clinically unclassifiable primary progressive aphasia. *Brain Lang.* 2019;197:104676.
22. Beber BC, Chaves MLF. Evaluation of patients with behavioral and cognitive complaints – Misdiagnosis in frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease. *Dement Neuropsychol* 2013;7(1):60-5
23. Convery R, Mead S, Rohrer JD. Review: Clinical, genetic and neuroimaging features of frontotemporal dementia. *Neuropathology and Applied Neurobiology.* 2019;45:6–18
24. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr. CR, 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. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):263–9.
25. Deardorff WJ, Grossberg GT. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer’s dementia and vascular dementia. *Handb Clin Neurol.* 2019;165:5-32.
26. Mesulam MM, Weintraub S, Rogalski EJ, Wieneke C, Geula C, Bigio EH. Asymmetry and heterogeneity of Alzheimer’s and frontotemporal pathology in primary progressive aphasia. *Brain* 2014;137:1176–92.
27. Paternicó D, Premi E, Alberici A, Archetti S, Bonomi E, Gualeni V, et al. Dyslexia susceptibility genes influence brain atrophy in frontotemporal dementia. *Neurol Genet.* 2015;1(3):24.

28. Seifan A, Assuras S, Huey ED, Mez J, Tsapanou A, Caccappolo E. Childhood Learning Disabilities and Atypical Dementia: A Retrospective Chart Review. 2015;10(6):e0129919.
29. Volkmer A, Rogalski E, Henry M, Taylor-Rubin C, Ruggero L, Khayum R, et al. Speech and language therapy approaches to managing primary progressive aphasia. *Pract Neurol*. 2020;20(2):154–61.
30. Henry ML, Hubbard HI, Grasso SM, Dial HR, Beeson PM, Miller BL, et al. Treatment for Word Retrieval in Semantic and Logopenic Variants of Primary Progressive Aphasia: Immediate and Long-Term Outcomes. *J Speech Lang Hear Res*. 2019. 15;62(8):2723-49.
31. Dial HR, Hinshelwood HA, Grasso SM, Hubbard HI, Gorno-Tempini ML, Henry ML. Investigating the utility of teletherapy in individuals with primary progressive aphasia. *Clin Interv Aging*. 2019;25(14):453-71.
32. Croot K, Raiser T, Taylor-Rubin C, Ruggero L, Ackl N, Wlasich E, et al. Lexical retrieval treatment in primary progressive aphasia: An investigation of treatment duration in a heterogeneous case series. *Cortex*. 2019;115:133-58.
33. Lavoie M, Bier N, Laforce Jr R, Macoir J. Improvement in functional vocabulary and generalization to conversation following a self-administered treatment using a smart tablet in primary progressive aphasia. *Neuropsychol Rehabil*. 2020;30(7):1224-54.
34. Krajenbrink T, Croot K, Taylor-Rubin C, Nickels L. Treatment for spoken and written word retrieval in the semantic variant of primary progressive aphasia. *Neuropsychol Rehabil*. 2020;30(5):915-47.
35. Henry ML, Hubbard HI, Grasso SM, Mandelli ML, Wilson SM, Sathishkumar MT, et al. Retraining speech production and fluency in non-

fluent/agrammatic primary progressive aphasia. *Brain*. 2018;141(6):1799-814.

**5 ARTIGO 1****Primeiros sintomas da Afasia Progressiva Primária e da Doença de Alzheimer em indivíduos brasileiros**

Submetido e em revisão no periódico *Frontiers in Neurology*

Fator de Impacto: 2.889

**First symptoms of primary progressive aphasia and Alzheimer's disease in Brazilian individuals**

**Authors:** Talita Gallas dos Reis<sup>1\*</sup>, Thais Helena Machado<sup>2</sup>, Paulo Caramelli<sup>3</sup>, Francisco Scornavacca<sup>4</sup>, Liana Fernandez Lisboa<sup>5</sup>, Bárbara Costa Beber<sup>1\*\*</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Fonoaudiologia, Universidade Federal das Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA, Porto Alegre, Brasil

<sup>2</sup> Departamento de transtornos cognitivos e demências, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, Brasil

<sup>3</sup> Departamento de Clínica Médica - Neurologia, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, Brasil

<sup>4</sup> Departamento de Neurologia, Universidade Federal das Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA, Porto Alegre, Brasil

<sup>5</sup> Departamento de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal das Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA, Porto Alegre, Brasil

**Correspondence:**

\* [talita18dosreis@gmail.com](mailto:talita18dosreis@gmail.com)

\*\* [barbaracb@ufcspa.edu.br](mailto:barbaracb@ufcspa.edu.br)

## 1 **Abstract**

2

3 *Background:* Primary Progressive Aphasia (PPA) is a clinical syndrome characterized by  
4 progressive language impairment as a result of focal degeneration of brain areas related  
5 to linguistic processing. The detection and differential diagnosis of PPA can be difficult  
6 with clinical features that may overlap with features of other neurological conditions,  
7 such as Alzheimer's disease (AD). The scientific production on the characterization of  
8 PPA in Latin American patients and in low- and middle-income countries is still scarce.  
9 Studies in these populations can be useful to track the profile of these patients and provide  
10 subsidies for early and differential diagnosis. This study investigated the first symptoms  
11 in a Brazilian sample of patients with PPA clinical variants in comparison with AD  
12 patients.

13 *Method:* We compared the first symptoms reported by family members or caregivers of  
14 people with PPA (n = 20; semantic variant n = 8, non-fluent variant n = 7, logopenic  
15 variant n = 3, and unclassified cases n = 2) and AD (n = 16). Data were collected through  
16 the application of a structured questionnaire that was presented in an interview format to  
17 the family member or caregiver who knew the patient best. The first symptoms described  
18 by the informants in a qualitative way were analyzed and registered in categories.

19 *Results:* Anomia, paraphasias and motor speech difficulties were the first symptoms  
20 capable of differentiating patients with PPA from those with AD, while memory was  
21 significantly more frequent as the initial symptom in AD. Among the PPA variants,  
22 anomia was the initial symptom more commonly associated with the semantic variant,  
23 while motor speech difficulties were associated with the non-fluent variant. No initial  
24 symptoms were found to be exclusive of the logopenic type of PPA. The results are  
25 discussed considering the unique cultural and sociodemographic characteristics of this  
26 studied population.

27 *Conclusion:* This study demonstrated that some of the initial symptoms of PPA patients  
28 may be unique to clinical variants of PPA and of AD, and their investigation may be  
29 useful for the early and differential diagnosis of this population.

30

31 **Keywords:** Aphasia; Aphasia, Primary Progressive; Alzheimer Disease; Diagnosis,  
32 Differential; Signs and Symptoms; Language

33

34

## 35 Introduction

36 Primary progressive aphasia (PPA) is a neurological syndrome characterized by a  
37 progressive and prominent language impairment. It occurs due to neurodegenerative  
38 processes in the frontotemporal regions, predominantly in the left hemisphere<sup>(1,2,3)</sup>.  
39 Language impairment should appear relatively isolated, without equivalent changes in  
40 other cognitive domains, in addition to the indication of a neurodegenerative condition,  
41 in order to confirm a diagnosis of PPA<sup>(1,4,5)</sup>. Aphasia should be the most prominent deficit  
42 during the early stages of the disease<sup>(1)</sup>. For this reason, the first symptoms must be  
43 investigated and described in order to differentiate PPA from other neurological disorders  
44 that have a different symptomatic picture in the early stages of the disease, and to perform  
45 the differential diagnosis of PPA variants.

46 There are three variants of PPA, which have specific characterization and  
47 diagnostic criteria<sup>(1,3,6,7)</sup>. Semantic variant (svPPA): characterized by fluent spontaneous  
48 speech, but with recurrent episodes of anomia and difficulty in understanding isolated  
49 words. Subjects may have verbal and semantic paraphasias, generalizations, omissions,  
50 in addition to reading and writing difficulties. The clinical condition is due to the  
51 involvement of the anterior temporal areas, which may occur in both cerebral  
52 hemispheres. Nonfluent/agrammatic variant (nfvPPA): mainly characterized by non-  
53 fluent oral expression, and may include apraxia of speech and/or agrammatism, with the  
54 production of simple and short sentences, slowed speech, errors in articulatory  
55 movements, changes in prosody and substitutions of speech sounds. These symptoms  
56 result from the involvement of fronto-insular areas of the left hemisphere. Logopenic  
57 variant (lvPPA): characterized by difficulty in repeating sentences and finding words at  
58 the time of oral communication, including phonological errors in speech. The symptoms  
59 in this variant are due to a neurodegeneration at the left temporoparietal junction.

60 In turn, Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease often diagnosed  
61 based on clinical symptoms, which gradually worsens cognitive and behavioral domains,  
62 such as learning and memory<sup>(8)</sup>. The main clinical criteria for the diagnosis of dementia  
63 due to AD include cognitive and/or behavioral changes that impact the functioning of  
64 daily activities and represent a decline from previous levels of functioning<sup>(9)</sup>. Disabilities  
65 should cover at least two domains, such as impaired ability to remember new information,  
66 impaired reasoning or changes in personality and behavior<sup>(9)</sup>. Common symptoms of AD  
67 include impaired ability to acquire or recall new information; impaired judgment and  
68 handling of complex activities; involvement of visuospatial skills; involvement of  
69 language domains; behavioral changes, such as apathy, hyperactivity (agitation and  
70 irritability), psychosis (delusions and hallucinations), and affective symptoms  
71 (depression and anxiety)<sup>(8,9)</sup>.

72 The characterization of PPA variants can easily be confused with the findings of  
73 other neurological disorders, especially with AD. Many cases of PPA are believed to be  
74 underdiagnosed, while others still remain without a closed diagnosis or with a long delay  
75 to completion<sup>(10)</sup>. Studies have reported that the lvPPA may appear as an initial symptom  
76 of AD in atypical cases, being recognized as one of the non-amnesic variants of AD<sup>(6)</sup>.  
77 The same occurs with semantic and non-fluent variants, that are mistakenly diagnosed as  
78 the behavioral variant of frontotemporal dementia (FTD)<sup>(11)</sup> without an adequate and  
79 accurate characterization. These diagnostic mistakes can be explained both by the  
80 common symptomatic characteristics, but also by the similar neuropathological findings  
81 of both syndromes.

82           Studies report that FTD in general (including PPAs) in low- and middle-income  
83 countries, such as Brazil, have a late diagnosis when compared to AD<sup>(12)</sup>. The delay in  
84 receiving the correct diagnosis may be related to the patients' delay in seeking medical  
85 care, the delay in the Brazilian public health system in offering care, or even to the  
86 difficulties in reaching the correct diagnosis. There is evidence that these patients suffer  
87 from diagnostic errors due to the clinicians' difficulty in differentiating the types of  
88 dementia during initial manifestations<sup>(12)</sup>. One previous study conducted in Brazil already  
89 reported the need for a careful investigation of the first symptoms<sup>(12)</sup>. An in-depth  
90 investigation of the initial symptoms is believed to be even more important when patients  
91 come to the referral centers at later stages of the disease.

92           Given these diagnostic difficulties, studies that seek differential diagnoses and  
93 characterizations of PPA compared to other disorders, such as AD, are helpful for the  
94 accuracy of diagnosis and the best clinical management of these individuals. An  
95 important alternative would be the neuropsychological and the speech/language  
96 assessments to define the appropriate classification of PPA subtypes, in order to  
97 differentiate it from other neurological disorders<sup>(11)</sup>. However, it is also essential to  
98 perform a clinical examination and a comprehensive anamnesis in order to investigate the  
99 occurrence of the first symptoms presented by the patient. In addition, language plays a  
100 central role in the management of PPA and, therefore, studies that investigate how the  
101 syndrome manifests itself in speakers of different languages are of great relevance.

102           Given this context, this study aims to describe the early symptoms of patients with  
103 the three variants of PPA, compared with patients with AD, in a sample of Brazilian  
104 Portuguese speakers.

105

106

## 107 **Material and Methods**

108

### 109 **Participants**

110 This is a quantitative, descriptive and cross-sectional study.

111 The study included a convenience sample of patients with an established diagnosis  
112 of PPA<sup>(1)</sup> or AD<sup>(13)</sup>, according to current diagnostic criteria, who consented to participate  
113 in the study by signing the Informed Consent Form (ICF) by the guardian, and who had  
114 a family member or caregiver who was familiarized enough with the patient to answer  
115 the study questionnaire. On the other hand, the study excluded subjects who did not agree  
116 to participate and those who did not have a family member or close caregiver to answer  
117 the questionnaire.

118 The study included patients from the Neurology Outpatient Clinic of the  
119 Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), and from the  
120 Behavioral and Cognitive Neurology Outpatient Clinic of the Hospital das Clínicas of the  
121 Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM), in Belo Horizonte.

122 This study was conducted in line with local ethical standards and was approved  
123 by the Research Ethics Committee of the ISCMPA (under no. 3,117,790), and also by the  
124 Research Ethics Committee of the HC-UFGM ethics committee (under no. 2,018,855).

125

### 126 **Procedures**

127 Data were collected through a structured questionnaire prepared by the  
128 researchers, which was conducted as an interview with the family member or caregiver  
129 who had the best knowledge about the patient. The questionnaire was applied in person,  
130 or by a previously scheduled telephone call. Participants were informed about the study  
131 procedures, then read and signed the informed consent form, and finally answered the  
132 interview. When made by telephone call, the ICF was read and agreed to via an online  
133 document.

134 The questionnaire consisted of closed questions, which the researcher only  
135 needed to read the question and the alternatives, so that the participant could choose the  
136 best answers. The questions included personal and sociodemographic information,  
137 clinical data, current condition of the disease, and the description of the first symptoms  
138 of the disease presented by the patient.

139 The only open question was related to the first symptoms. This question was asked  
140 in a qualitative way and allowed the family member to describe the onset of the patient's  
141 disease. When the respondent was unable to describe the early symptoms, the researcher  
142 described a list of symptoms using non-scientific language and the participant could  
143 confirm whether that symptom had occurred in the early stages of the disease or not, as  
144 well as describe it better. The answers were transcribed so that the researchers could  
145 consensually analyze the symptoms described by the participants and group them into  
146 categories to describe them quantitatively.

147

148           **Data analysis**

149           Pearson's Chi-Squared Test and Fisher's exact test were used to investigate an  
150 association between the first symptoms and the participants' diagnosis. A significance  
151 level of 5% was adopted.

152

153

154

## 155 **Results**

156 Overall, 20 individuals with PPA and 16 with AD were included in the study. In  
157 relation to sex distribution, 50% of the patients who had PPA and 62.5% of the patients  
158 who had AD were female. In turn, the mean age of the groups was 68.1 ( $\pm 7.7$ ) years for  
159 patients with PPA and 79.9 ( $\pm 9.0$ ) for patients with AD. As for the educational level,  
160 subjects in the PPA group had an average of 13.5 ( $\pm 4.3$ ) years of study, while subjects in  
161 the group with AD had an average of 5.2 ( $\pm 4.0$ ) years of study. All participants with PPA  
162 and AD were right-handed. Descriptive data for all participants are shown in Table 1.

163

164

165 <Table 1>

166

167

168 At first, the early symptoms reported by the family members/caregivers of the  
169 patients were compared between the PPA and AD groups. A statistically significant  
170 difference was found for the symptoms of anomia ( $p=0.00$ ), memory difficulty ( $p=0.00$ ),  
171 speech motor difficulty ( $p=0.00$ ), and paraphasias ( $p=0.01$ ). Anomia, speech motor  
172 difficulty and paraphasias were predominant in the group with PPA. On the other hand,  
173 memory difficulties have been reported only in people with AD. There was no significant  
174 difference for behavioral symptoms ( $p=0.08$ ), agramatism ( $p=0.69$ ), temporal/spatial  
175 disorientation ( $p=0.192$ ), executive functioning difficulties ( $p=0.10$ ), difficulty reading  
176 and writing ( $p=0.69$ ), difficulty repeating ( $p=0.11$ ), comprehension difficulties ( $p=0.36$ ),  
177 and echolalia ( $p=0.36$ ).

178 When the early symptoms of the PPA variants were compared, a statistically  
179 significant difference was found for anomia ( $p=0.04$ ) and speech motor difficulty  
180 ( $p=0.03$ ), which were the most frequent in the svPPA and navPPA variants, respectively.  
181 There was no significant difference for behavioral symptoms ( $p=0.66$ ), agramatism  
182 ( $p=0.38$ ), temporal/spatial disorientation ( $p=0.58$ ), difficulty reading and writing  
183 ( $p=0.19$ ), difficulty repeating ( $p=0.312$ ), comprehension difficulties ( $p=0.66$ ), and  
184 echolalia ( $p=0.58$ ). Symptoms related to deficits in memory and executive function were  
185 not compared, as they were reported only in the AD group.

186 Figure 1 shows the percentage of occurrence of each symptom in each group.

187

188

189 <Figure 1>

190

## 191 Discussion

192 This study suggests a potential relationship between the early symptoms reported  
193 by family members and caregivers close to individuals with PPA and AD, and the  
194 diagnosis of these diseases. The results of this study showed that the initial language  
195 symptoms, such as anomia and speech difficulties, were significantly associated with the  
196 svPPA and navPPA variants, respectively; while memory-related symptoms were  
197 associated with AD.

198 The study investigated the early symptoms through a clinical interview with the  
199 caregivers of the participants, with no neuropsychological assessment. Nevertheless, the  
200 early symptoms that were significantly associated with the svPPA, navPPA and AD  
201 groups were in line with the neuropsychological descriptions found in the  
202 literature<sup>(6,7,11,14,15)</sup>. A broad review<sup>(6)</sup> that described the linguistic aspects and anatomical  
203 characteristics of the three PPA variants, in addition to the behavioral variant FTD,  
204 describes in detail the clinical findings in the variants, confirming that the identification  
205 by confrontation is impaired in the svPPA, as well as the articulation and speed of speech  
206 have changes in navPPA.

207 The results of this study are in line with the findings of another study<sup>(16)</sup> that  
208 investigated the symptoms of the initial stages and also the pathological analyzes of  
209 individuals with FTD, which reported that most of the patients with svPPA reported  
210 anomia as one of the first symptoms, and that memory symptoms were rarely reported in  
211 patients with frontotemporal changes, such as PPA and behavioral variant FTD. That  
212 study<sup>(16)</sup> also reported that, even in the early stages and with few manifestations, patients  
213 with FTD already had changes in the pathological analyzes, and also already reported  
214 typical symptoms of the diagnostic criteria of their variants. The authors stressed the  
215 importance of evaluating the first clinical symptoms in order to contribute to early  
216 diagnosis and favor the prognosis of these individuals.

217 The results of the present study also indicate that the early symptoms related to  
218 memory were significantly associated with patients with AD, while they were not  
219 reported in patients with PPA. This finding is in line with the literature, which reports  
220 that, initially, the diagnosis of AD requires that at least two cognitive domains - such as  
221 memory, learning, reasoning, behavior - must be impaired and must cause significant  
222 impairment to the individual's functionality<sup>(8,9)</sup>.

223 In this study, the lvPPA was not found to be associated with any initial symptoms  
224 described by the sample of participants. This may be explained by three possible reasons.  
225 First, it would be due to the fact that the difficulty repeating<sup>(1)</sup>, which is one of the main  
226 characteristics of lvPPA, is difficult to perceive and observe by patients and their  
227 caregivers, since repetition is not used in common way, and is usually more detectable at  
228 a neuropsychological or speech/language examination. Second, the lvPPA is the most  
229 recently described variant and there are reports in the literature of the poor reliability of  
230 identifying its clinical characteristics<sup>(17,18)</sup>. The core clinical characteristics of the  
231 diagnostic criteria for this variant include symptoms that are not unique to it, such as

232 anomia (which is an important symptom of svPPA) and the difficulty in repeating  
233 sentences, which is a symptom that can occur in this variant as well, despite not being  
234 one of the diagnostic criteria of navPPA<sup>(2)</sup>. In this sense, it was possible to notice that the  
235 percentage of occurrence of repetition difficulties in our sample was similar between the  
236 lvPPA and navPPA groups. Thus, and as already discussed before<sup>(11)</sup>, there may be  
237 questions about the diagnostic criteria used in PPAs, and reviewing these criteria may be  
238 important for more accurate diagnoses. Butts and his colleagues<sup>(11)</sup> reported that 31% of  
239 a sample of subjects with PPA was not classifiable by the quantitative application of the  
240 current diagnostic consensus criteria (2011)<sup>(1)</sup>, which is in line with Senaha and  
241 colleagues (2013)<sup>(2)</sup>, who also reported such difficulties. A recent study<sup>(16)</sup> also raised the  
242 question that, although there are initial symptoms that are referred by several patients,  
243 they are not considered diagnostic criteria by the current consensus. This discussion  
244 supports the importance of studies in speakers of other languages, in order to investigate  
245 the profile and the occurrence of linguistic manifestations specific to the pattern of each  
246 language. Furthermore, the limited sample size of the present study would be the third  
247 reason to explain why an association of early symptoms with lvPPA may not have been  
248 found.

249         The analysis and investigation of the first symptoms presented by individuals with  
250 PPA is essential for the differential diagnosis of the disorder and for the classification of  
251 its variants. Studies that described the concept and diagnostic criteria of PPA<sup>(1,5)</sup>  
252 emphasize that language deficits must be the main aspects with changes in order to define  
253 it as a case of progressive aphasia, while other cognitive domains, such as memory,  
254 visuospatial skills and behavior should remain without significant changes, at least in the  
255 first two years of the disease<sup>(5)</sup>. Thus, the identification of the early symptoms that are  
256 prevalent in the language domain is essential for a more accurate diagnosis of PPA.

257         When analyzing the Brazilian context in which this study was carried out, it is  
258 known that the diagnosis of patients with PPA is not always carried out accurately, and  
259 mistakes and diagnostic errors may occur due to the delay for the patient to reach the  
260 reference services<sup>(10,12)</sup>. Therefore, it is clear that a retrospective investigation of the early  
261 symptoms has a more relevant role in this scenario, stressing that a thorough clinical  
262 interview should be a priority in monitoring the suspected PPA in this population,  
263 contributing to the accuracy of the diagnosis.

264         All participants in this study were Brazilian Portuguese speakers. However, most  
265 scientific knowledge related to PPA is obtained from studies with English speakers. As  
266 the PPA is a syndrome centered on language impairment, it is important to emphasize  
267 studies that aim to characterize the profile and linguistic manifestations of speakers of  
268 other languages, especially in Latin languages, such as Portuguese<sup>(10)</sup>. The unique  
269 characteristics of different languages have different perspectives on the development,  
270 plasticity and cognitive reserve of specific linguistic networks and, thus, could have  
271 different diagnostic criteria, which would apply for each language specifically<sup>(14)</sup>.

272 It is important to note that the results of this study had limitations, such as the  
273 heterogeneity of the groups, which is due to the great difficulty of collecting significant  
274 samples from patients with PPA in Brazil, due to the inaccurate and late diagnosis<sup>(12)</sup>.  
275 Participants with PPA and AD had different sociodemographic profiles, with higher  
276 educational level among participants with PPA. Individuals with higher education and  
277 better socioeconomic status may tend to seek medical attention sooner in the face of  
278 milder and lesser known symptoms, such as the language symptoms of PPA. For reasons  
279 of study feasibility, most patients with PPA included in this study were from a private  
280 health service, while those with AD were from a public health service. As the diagnosis  
281 of AD is better known and more easily performed, this type of dementia has a higher  
282 frequency in public health in the country to the detriment of cases of PPA. In turn,  
283 although the sample of this study cannot be considered large or expressive, given the  
284 reality of Brazilian scientific production on this topic, which is scarce and basically  
285 reduced to case studies<sup>(10)</sup>, it can be considered a reasonable sample.

286 Finally, the investigation and knowledge of the first symptoms presented by  
287 patients with PPA has great potential to assist in the differential diagnosis of the disease  
288 variants. This study showed that the symptoms of “anomia” and “speech motor  
289 difficulties” are the most frequently reported in svPPA and navPPA, respectively; while  
290 the symptoms associated with memory are more often related to AD. Further research  
291 with larger and even more representative samples may contribute to the description of the  
292 profile and clinical symptoms presented by Brazilian Portuguese-speaking patients with  
293 PPA.

294

295 **References**

296

- 297 1. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF,  
298 et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*.  
299 2011;76:1006–14. doi: 10.1212 / WNL.0b013e31821103e6.
- 300 2. Senaha MLH, Caramelli P, Brucki S, Smid J, Takada L, Porto C, et al. Primary  
301 progressive aphasia: classification of variants in 100 consecutive Brazilian cases.  
302 *Dement Neuropsychol*. 2013;7(1):110-21. doi: 10.1590/S1980-  
303 57642013DN70100017.
- 304 3. Mesulam MM. Primary Progressive Aphasia – A Language-Based Dementia. *N*  
305 *Engl J Med*. 2003;349:1535-42. doi: 10.1056/NEJMra022435.
- 306 4. Mesulam MM. Primary progressive aphasia – A dementia of the language  
307 network. *Dement Neuropsychol*. 2013;7(1):2-9. doi: 10.1590 / s1980-  
308 57642013dn70100002.
- 309 5. Mesulam MM. Primary Progressive Aphasia. *Ann Neurol*. 2001;49:425–32.
- 310 6. Grossman M. Linguistic Aspects of Primary Progressive Aphasia. *Annu Rev*  
311 *Linguist*. 2018;4:377-403. doi: 10.1146 / annurev-linguistics-011516-034253.
- 312 7. Beber BC. Proposta de apresentação da classificação dos transtornos de  
313 linguagem oral no adulto e no idoso. *Distúrb Comum*. 2019;31(1):160-9. doi:  
314 10.23925/2176-2724.2019v31i1p160-169.
- 315 8. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr. CR, Kawas CH,  
316 et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease: Recommendations  
317 from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on  
318 diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement*.  
319 2011;7(3):263–9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- 320 9. Dearing WJ, Grossberg GT. Behavioral and psychological symptoms in  
321 Alzheimer’s dementia and vascular dementia. *Handb Clin Neurol*. 2019;165:5-  
322 32. doi: 10.1016/B978-0-444-64012-3.00002-2.
- 323 10. Beber BC, Brandão L, Chaves MLF. Alerta à comunidade fonoaudiológica  
324 brasileira sobre a importância da atuação científica e clínica na afasia progressiva  
325 primária. *CoDAS* 2015;27(5):505-8. doi: 10.1590/2317-1782/20152015081.
- 326 11. Butts AM, Machulda MM, Duffy JR, Strand EA, Whitwell JL, Josephs KA.  
327 Neuropsychological Profiles Differ among the Three Variants of Primary  
328 Progressive Aphasia. *J Int Neuropsychol Soc*. 2015;21(6):429–35. doi:  
329 10.1017/S1355617715000399.
- 330 12. Beber BC, Chaves MLF. Evaluation of patients with behavioral and cognitive  
331 complaints – Misdiagnosis in frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease.  
332 *Dement Neuropsychol* 2013;7(1):60-5. doi: 10.1590 / S1980-  
333 57642013DN70100010.
- 334 13. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos  
335 mentais: DSM-5. 5. ed. Tradução: Maria Inês Corrêa Nascimento. Porto Alegre:  
336 Artmed; 2014.
- 337 14. Tee BL, Gorno-Tempini ML. Primary progressive aphasia: a model for  
338 neurodegenerative disease. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(2):255–65. doi:  
339 10.1097/WCO.0000000000000673.
- 340 15. Spinelli EG, Mandelli ML, Miller ZA, Santos-Santos MA, Wilson SM, Agosta F,  
341 et al. Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants. *Ann*  
342 *Neurol*. 2017;81(3):430–43. doi:10.1002/ana.24885. doi: 10.1002/ana.24885.

- 343 16. Kawakami I, Arai T, Shinagawa S, Niizato K, Oshima K, Ikeda M. Distinct early  
344 symptoms in neuropathologically proven frontotemporal lobar degeneration. *Int J*  
345 *Geriatr Psychiatry*. 2020;10.1002. doi: 10.1002/gps.5387.
- 346 17. Mesulam MM, Wieneke C, Thompson C, Rogalski E, Weintraub S. Quantitative  
347 classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages.  
348 *Brain*. 2012;135:1537–53. doi: 10.1093/brain/aws080.
- 349 18. Sajjadi SA, Patterson K, Arnold RJ, Watson PC, Nestor PJ. Primary progressive  
350 aphasia: a tale of two syndromes and the rest. *Neurology*. 2012;78:1670–77. doi:  
351 10.1212/WNL.0b013e3182574f79.

352

353

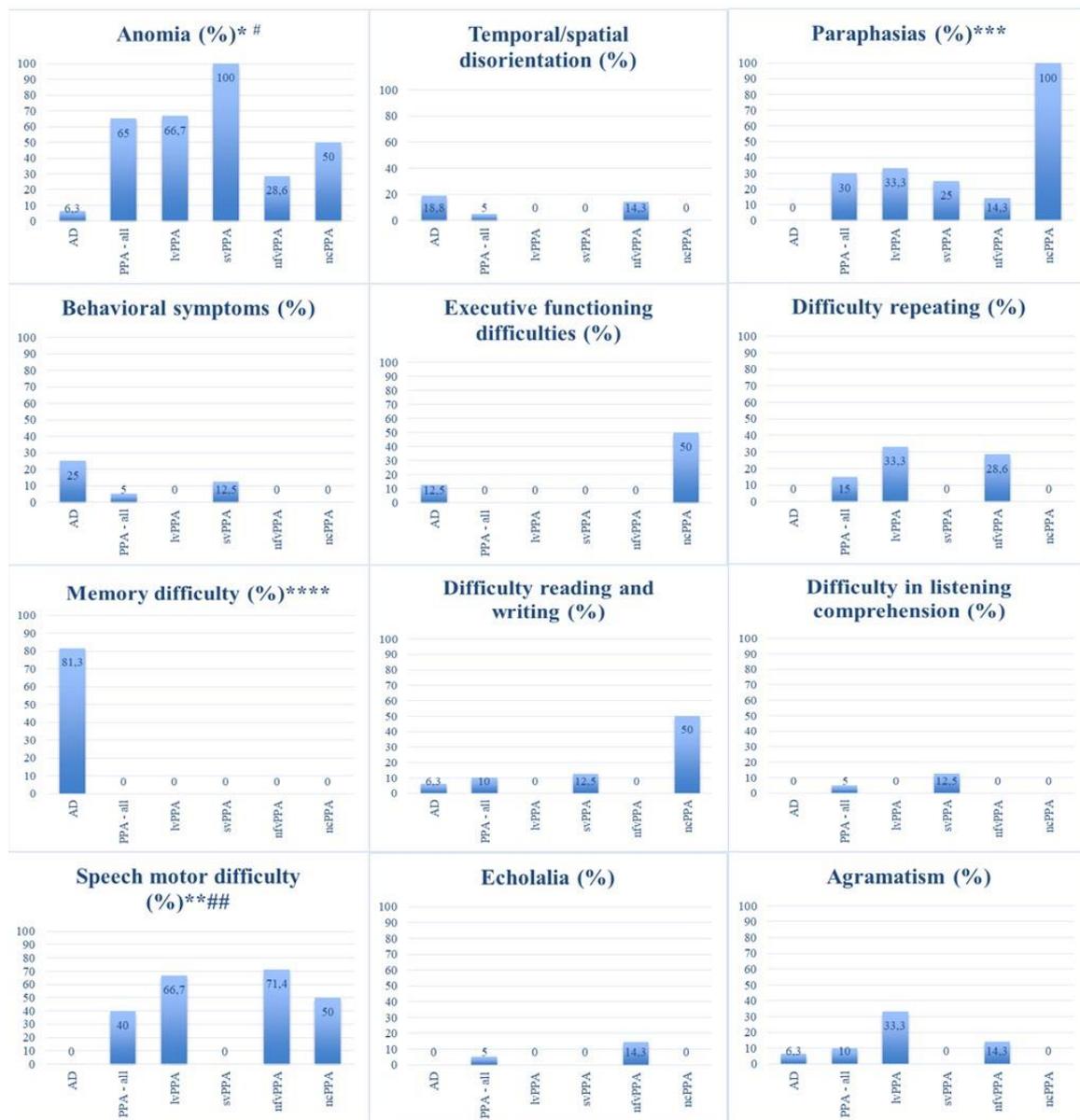
354 Table 1 – Sociodemographic characteristics of the participants

	<b>PPA (total) (N=20)</b>	<b>Semantic PPA (N=8)</b>	<b>Logopenic PPA (N=3)</b>	<b>Nonfluent PPA (N=7)</b>	<b>Non- classifiable PPA (N=2)</b>	<b>AD (N=16)</b>
<b>Sex (F) – N(%)</b>	10 (50.0)	2 (25.0)	2 (66.7)	4 (57.1)	2 (100)	10 (62.5)
<b>Age - mean (SD±)</b>	68.1 (7.7)	65.0 (8.5)	67.0 (9.6)	72.4 (5.9)	67.0 (2.8)	79.9 (9.0)
<b>Age of first symptoms – mean (SD±)</b>	63.0 (8.6)	59.7 (3.1)	64.0 (6.2)	66.4 (3.3)	63.5 (6.2)	68.8 (8.4)
<b>Educational level – average (SD±)</b>	13.5 (4.3)	13.9 (3.6)	13.3 (4.6)	13.3 (5.0)	13.0 (8.5)	5.2 (4.0)
<b>Hand dominance (right- handed) – N (%)</b>	20 (100)	8 (100)	3 (100)	7 (100)	2 (100)	16 (100)
<b>Race – N (%)</b>						
<b>White</b>	18 (90.0)	7 (87.5)	3 (100)	6 (85.7)	2 (100)	10 (62.5)
<b>Mixed</b>	2 (10.0)	1 (12.5)	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	3 (18.8)
<b>Black</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (12.5)
<b>Indigenous</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6.3)

355 PPA=primary progressive aphasia; AD=Alzheimer's disease; F=female; SD=standard  
356 deviation.

357

Figure 1 – Percentages of occurrence of the first symptoms in each group of participants.



AD=Alzheimer's disease; PPA=primary progressive aphasia; lvPPA=logopenic variant primary progressive aphasia; svPPA=semantic variant primary progressive aphasia; navPPA=nonfluent/agrammatic variant primary progressive aphasia; ncPPA= non-classifiable primary progressive aphasia.

\*Statistically significant difference for the symptom of “anomia” ( $p=0.00$ ), when comparing PPA and AD groups

\*\*Statistically significant difference for the symptom of “speech motor difficulty” ( $p=0.00$ ), when comparing PPA and AD groups

\*\*\*Statistically significant difference for the symptom of “paraphasias” ( $p=0.01$ ), when comparing PPA and AD groups

\*\*\*\*Statistically significant difference for the symptom of “memory difficulty” ( $p=0.00$ ) reported only in the AD group, when comparing PPA and AD groups

#Statistically significant difference for the symptom of “anomia” ( $p=0.04$ ) associated with a higher frequency in svPPA, when comparing PPA groups

##Statistically significant difference for the symptom of “speech motor difficulty” ( $p=0.03$ ) associated with a higher frequency in navPPA, when comparing PPA groups

**6 ARTIGO 2**

**Associação entre história de dificuldades de aprendizagem e Afasia  
Progressiva Primária em falantes do Português Brasileiros**

**Association between history of learning disorders and Primary  
Progressive Aphasia in Brazilian Portuguese speakers**

A ser submetido no periódico CoDAS

Fator de Impacto: 0.365 – Q3

## Resumo

**Introdução:** A Afasia Progressiva Primária (APP) é uma síndrome neurológica caracterizada por prejuízo da linguagem decorrente de neurodegeneração. É subdividida em três variantes, *semântica, agramática ou não-fluente e logopênica*. Estudos internacionais têm sugerido que dificuldades ou distúrbios de aprendizagem na infância, como a dislexia, podem ser fatores de susceptibilidade para o desenvolvimento da APP na vida adulta. O objetivo deste estudo foi verificar a existência de relação entre a APP e o histórico de dificuldades de aprendizagem de pacientes e de seus filhos, em comparação a um grupo com doença de Alzheimer (DA). **Método:** Trata-se de um estudo transversal. A amostra foi composta por um grupo de pacientes com APP e um grupo com DA. Foi aplicado um questionário em formato de entrevista com um familiar do participante para investigar alguns aspectos clínicos do diagnóstico e as possíveis ocorrências de dificuldades escolares nestes indivíduos e em seus filhos. Foi realizada análise estatística e adotado o nível de significância de 5%. **Resultados:** Participaram 20 sujeitos com APP e 16 com DA. As variáveis foram comparadas entre o grupo APP e DA, e entre os subtipos da APP. As diferenças estatisticamente significativas encontradas foram “evasão escolar” entre pessoas com DA, comparadas a pessoas com APP ( $p=0,000$ ), e maior índice de “repetência” entre filhos de pessoas com DA ( $p=0,006$ ). **Conclusão:** Este estudo não encontrou significância na relação entre as variantes de APP e dificuldades de aprendizagem. Entretanto, indicou que pacientes com DA e seus filhos apresentaram indicativos desta relação. Futuros estudos devem incluir amostras maiores e mais homogêneas, afim de confirmar tais achados.

Descritores: Afasia; Afasia Progressiva Primária; Doença de Alzheimer; Transtornos de Aprendizagem; Dislexia; Diagnóstico Diferencial

## Abstract

**Introduction:** Primary Progressive Aphasia (PPA) is a neurological syndrome characterized by impaired language due to neurodegeneration. It is subdivided into three variants, *semantic, agrammatic or nonfluent, and logopenic*. International studies have suggested that learning difficulties or disorders in childhood, such as dyslexia, might be susceptibility factors for the occurrence of PPA in adulthood. The objective of this study was to verify the existence of the relationship between PPA and the history of learning disabilities of patients and their children, compared to a group with Alzheimer's disease (AD). **Methods:** This is a cross-sectional study. The sample consisted of a group of patients with PPA and a group with AD. A questionnaire was applied using an interview method with a participant's family member to investigate some of the clinical features of the diagnosis and the possible occurrences of school disabilities in these individuals and their children. Statistical analysis was performed and the significance level was set at 5%. **Results:** Twenty subjects with PPA and 16 with AD participated in the study. The variables were compared between the PPA and AD groups, and between the PPA subtypes. The statistically significant differences found were "school dropout" among people with AD, compared to people with PPA ( $p=0.000$ ), and a higher "repetition in the school" rate among children of people with AD ( $p = 0.006$ ). **Conclusion:** This study did not found significance in the relationship between PPA subtypes and learning disabilities. However, it indicated that patients with AD and their children had indications the investigated relationship. Future studies should include larger and more homogeneous samples in order to confirm these findings.

Keywords: Aphasia; Aphasia, Primary Progressive; Alzheimer Disease; Learning Disorders; Dyslexia, Diagnosis, Differential

## INTRODUÇÃO

A Afasia Progressiva Primária (APP) é definida como um processo neurodegenerativo caracterizado por prejuízo seletivo de linguagem. É decorrente de degeneração nas regiões frontais e temporais, principalmente no hemisfério esquerdo<sup>1,2,3,4</sup>. Considera-se um caso de APP quando são observados: início insidioso de comprometimento da linguagem, ocorrência de quadro neurodegenerativo, e surgimento relativamente isolado das queixas de linguagem, não apresentando alterações em outros domínios cognitivos<sup>3,5</sup>.

A APP é subdividida em três variantes, cada qual com seus próprios critérios diagnósticos<sup>1,2,4,6</sup>: *Variante semântica* (APP-vS) – apresenta fala espontânea fluente, ocorrência de episódios de anomia e dificuldade de compreensão de palavras isoladas, é decorrente de atrofia no polo temporal dos hemisférios esquerdo e/ou direito; *Variante agramatical ou não-fluente* (APP-vNF) – é caracterizada por apresentar apraxia de fala, agramatismo, fala interrompida e disfluente, apresenta atrofia nas regiões cerebrais frontais ou insulares do hemisfério esquerdo.; *Variante logopênica* (APP-vL) – ocorre dificuldade em repetir sentenças complexas, e também para encontrar as palavras no momento da comunicação, além de poder apresentar erros fonológicos, é decorrente de atrofia na junção temporoparietal do hemisfério esquerdo.

A literatura internacional aponta a existência de alguns fatores de suscetibilidade para desenvolvimento da APP<sup>7</sup>, dentre os quais as dificuldades e distúrbios de aprendizagem na infância, bem como a dislexia, são indicados como possíveis fatores de risco para a ocorrência da variante logopênica da

APP. Além destes, outros fatores secundários, como lesões estruturais (traumatismos cranioencefálicos ou tumores), pacientes com vasectomia, e o histórico de doenças neurodegenerativas na família, também foram discutidos na literatura como possíveis fatores de riscos para o desenvolvimento da APP<sup>7,8</sup>. Com relação aos distúrbios de aprendizagem, há a possibilidade de que alguns genes responsáveis por desenvolver a dislexia possam estar ligados à APP<sup>7</sup>; ou ainda que a dislexia possa permanecer compensada durante boa parte da vida, e que venha a se manifestar como APP por meio de uma vulnerabilidade seletiva do córtex da linguagem à neurodegeneração<sup>7,9</sup>. Sabe-se que os distúrbios de aprendizagem, assim como a dislexia, apresentam achados de neuroimagem com comprometimentos especiais nas áreas do córtex de desenvolvimento da linguagem oral e escrita, que localizam-se, principalmente, no hemisfério esquerdo<sup>10</sup>, o que pode justificar a vulnerabilidade nestas áreas, tornando-as suscetíveis ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como a APP.

Outros estudos têm mostrado que, em comparação à outras doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer (DA) ou a variante comportamental da Demência Frontotemporal (DFT), a ocorrência de distúrbios de aprendizagem em indivíduos com APP e seus familiares de primeiro grau é significativamente maior<sup>11</sup>. Desta forma, é importante investigar essa relação em populações falantes de outras línguas, já que os estudos existentes avaliaram apenas falantes do inglês.

A APP é uma doença com características predominantemente linguísticas, e por esse motivo deveria ser melhor explorada e investigada pela fonoaudiologia, principal ciência que estuda a linguagem e a comunicação. Segundo revisão sistemática<sup>12</sup> realizada com artigos brasileiros sobre a APP, os

achados indicam uma escassa produção de estudos sobre o tema, além de a maior parte destes artigos serem publicados em periódicos da área médica, e serem estudos de caso, evidenciando a necessidade de estudos e investigações sobre o tema. A escassez de estudos científicos nacionais sobre a APP, bem como as dificuldades de estabelecer critérios diagnósticos e caracterização dos pacientes falantes de outras línguas, que não apenas o inglês, são reflexões importantes para a ciência brasileira, que deve buscar ferramentas e critérios bem estabelecidos para facilitar o diagnóstico assertivo destes pacientes<sup>13</sup>.

Diante disso, e com o intuito de colaborar com a caracterização do perfil destes indivíduos falantes do português brasileiro, o objetivo desta pesquisa foi verificar a existência de relação entre a APP e o histórico de dificuldades de aprendizagem na infância de pacientes e de seus familiares, em comparação a um grupo controle com DA.

## MÉTODO

### Participantes

Trata-se de um estudo quantitativo, descritivo e transversal. A amostra foi coletada por conveniência. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de APP<sup>(1)</sup> e DA<sup>(14)</sup>, seguindo os consensos de critérios diagnósticos atuais. Os diagnósticos foram realizados pelo médico neurologista, com a participação de uma equipe multidisciplinar, que realizaram além do exame clínico, avaliações neuropsicológicas e fonoaudiológicas. Complementavam a avaliação inicial exames de imagem (ressonância magnética de crânio; e, em alguns casos, cintilografia), exames laboratoriais e, quando necessário, exame do líquido com dosagem de biomarcadores de doença de Alzheimer. Os participantes deveriam possuir um familiar ou cuidador que conhecesse o paciente suficientemente bem para responder ao questionário. Os participantes consentiram em participar do estudo através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo familiar ou cuidador responsável. Foram excluídos do estudo aqueles que não concordaram em participar do estudo e aqueles que não tinham um familiar ou cuidador próximo para responder ao questionário.

Participaram deste estudo indivíduos provindos do Ambulatório de Neurologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA), e também do Ambulatório de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG).

A pesquisa respeitou as normas éticas locais e foi aprovada pelo comitê de ética da ISCMPA (#3.117.790), e também pelo comitê de ética do HC-UFMG (#2.018.855).

### **Procedimentos**

A coleta de dados foi realizada através de um questionário estruturado, realizado em formato de entrevista, com familiar ou cuidador que melhor conhecia o paciente. A aplicação do questionário ocorreu pessoalmente, ou por contato telefônico agendado previamente. Os participantes foram informados sobre os procedimentos da pesquisa, realizaram a leitura e assinatura do TCLE, e por fim, responderam à entrevista. Nos casos de contatos telefônicos, o TCLE foi lido e concordado através de documento online.

O questionário era composto por questões abertas e questões fechadas de múltipla escolha, sendo que nas questões fechadas, o aplicador precisava apenas ler a pergunta e as alternativas, para que o participante escolhesse suas respostas. Este questionário foi composto por 4 blocos de perguntas: 1. Informações pessoais e sociodemográficas; 2. Dados clínicos da doença – APP e DA (descrição dos primeiros sintomas, evolução, quadro atual); 3. Histórico da aprendizagem escolar do entrevistado; 4. Histórico da aprendizagem escolar dos filhos do entrevistado (quando possuía). A investigação do histórico de dificuldades de aprendizagem ocorreu através de perguntas diretas ou que poderiam inferir possíveis alterações na escolarização.

As perguntas que investigaram as dificuldades de aprendizagem na infância foram as seguintes:

- Paciente apresentou dificuldades escolares?

- Paciente demorou para aprender a ler e escrever?
- Paciente apresentou diagnóstico de distúrbio de aprendizagem na infância?
- Paciente fez reforço escolar?
- Paciente apresentou repetência durante a escola?
- Paciente abandonou os estudos antes da conclusão?
- Filhos do paciente apresentaram dificuldades escolares?
- Filhos do paciente demoraram para aprender a ler e escrever?
- Filhos do paciente apresentaram diagnóstico de distúrbio de aprendizagem na infância?
- Filhos do paciente fizeram reforço escolar?
- Filhos do paciente apresentaram repetência durante a escola?
- Filhos do paciente abandonaram os estudos antes da conclusão?

As respostas foram categorizadas em “Sim”, “Não” e “Não sei”, analisadas e comparadas estatisticamente.

### **Análise dos Dados**

As respostas foram analisadas e registradas qualitativamente nas categorias. Foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher para verificar a existência de associação entre as variáveis. O nível de significância utilizado foi de 5%.

## RESULTADOS

Participaram da pesquisa no grupo de estudo 20 (n=20) sujeitos com APP, sendo 8 com APP-vS (n=8), 7 com APP-vNF (n=7), 3 com APP-vL (n=3), e 2 com APP não-classificada (n=2); e no grupo controle participaram 16 (n=16) indivíduos com DA. Os dados descritivos dos participantes estão apresentados na tabela 1.

<Inserir Tabela 1>

As análises estatísticas foram realizadas comparando as respostas entre o grupo APP e o grupo DA, conforme apresentado na Figura 1; e também entre as variantes da APP, apresentadas na Figura 2. Quando o questionário foi referente às pessoas com APP e DA e seus filhos, respectivamente, não foram observadas diferenças significativas quanto à ocorrência de: relato de dificuldades de aprendizagem (pacientes,  $p=0,320$ ; filhos,  $p=0,849$ ); demora para aprender a ler e escrever (pacientes,  $p=0,709$ ; filhos,  $0,543$ ); presença de diagnóstico de distúrbio de aprendizagem (pacientes,  $p=0,364$ ; filhos,  $p=0,251$ ); necessidade de reforço escolar (pacientes,  $p=0,346$ ; filhos,  $p=0,199$ ); evasão escolar (filhos,  $p=0,091$ ); repetência (pacientes,  $p=0,143$ ). No entanto, houve ocorrência significativamente maior de evasão escolar entre pessoas com DA, quando comparadas a pessoas com APP ( $p=0,000$ ), e ocorrência significativamente maior de repetência entre filhos de pessoas com DA quando comparados à APP ( $p=0,006$ ).

<Inserir Figura 1>

<Inserir Figura 2>

As mesmas variáveis foram comparadas entre as variantes de APP (vS, vL, vNF e não-classificada). Não houve diferença estatisticamente significativa para nenhuma das variáveis estudadas tanto para pessoas com APP quanto para seus filhos. A saber: dificuldades de aprendizagem (pacientes,  $p=0,413$ ; filhos,  $p=0,788$ ); demora para aprender a ler e escrever (pacientes,  $p=0,278$ ; filhos,  $p=0,196$ ); diagnóstico de distúrbio de aprendizagem (pacientes,  $p=0,664$ ; filhos,  $p=0,557$ ); reforço escolar (pacientes,  $p=0,750$ ; filhos,  $p=0,105$ ); evasão escolar (pacientes,  $p=0,919$ ; filhos,  $p=0,118$ ); repetência (pacientes,  $p=0,305$ ; filhos= $0,689$ ).

## DISCUSSÃO

As dificuldades de aprendizagem têm sido tratadas como um potencial fator de risco para o desenvolvimento da APP. Há evidências indicando que o histórico de dificuldades de aprendizagem, como a dislexia, é significativamente maior em pacientes com APP e seus familiares de primeiro grau, do que em controles saudáveis ou em pacientes com a variante comportamental da DFT ou com a DA<sup>7,9,11,15,16,17</sup>.

Uma das principais referências da literatura que demonstraram a associação entre APP e dificuldades de aprendizagem é o estudo de Rogalski et. al. (2008)<sup>11</sup>. O estudo avaliou 699 sujeitos divididos em três grupos de demência: APP, DA típica e variante comportamental da DFT, e um grupo controle de idosos saudáveis. Essa pesquisa investigou a ocorrência de alterações na aprendizagem dos pacientes e de seus familiares de primeiro grau através de questões autorreferidas sobre a aprendizagem escolar. Os resultados indicaram concentrações mais altas de dificuldades de leitura e escrita nas famílias de indivíduos com APP. Uma hipótese para explicar esta associação é a existência de genes de suscetibilidade que poderiam interferir no desenvolvimento inicial da linguagem, levando à dislexia do desenvolvimento em alguns indivíduos; enquanto em outros casos o efeito poderia permanecer compensado por décadas, mas ressurgir como APP por meio de uma vulnerabilidade seletiva do córtex da linguagem para neurodegeneração<sup>7,11,15</sup>. Acredita-se que alguns dos fatores de risco genéticos ligados à dislexia podem interagir com o processo neurodegenerativo, e aumentar seu impacto na rede de linguagem<sup>7</sup>.

O fato de que entidades neuropatológicas semelhantes podem causar APP em alguns indivíduos enquanto causam outras demências (amnésicas ou comportamentais) em outros, justifica a busca por fatores de suscetibilidade que interajam com a doença neurodegenerativa para colaborar com o diagnóstico diferencial<sup>7</sup>. Diante das dificuldades de distinção de acometimentos como a APP, a DA e a variante comportamental da DFT, estudos têm buscado um maior conhecimento dos processos patológicos envolvidos em cada doença.

Com base nessas evidências, a presente pesquisa teve como objetivo verificar se esta associação também está presente em uma amostra da população brasileira, falante do português brasileiro. No entanto, diferentemente dos achados da literatura, em nossa amostra não encontramos maior ocorrência de dificuldades de aprendizagem entre pessoas com APP e nem entre seus filhos, quando comparadas ao grupo com DA e seus filhos. Ao contrário, houve uma associação entre a DA e a ocorrência de evasão e repetência escolar, respectivamente em pessoas com DA e filhos de pessoas com DA.

A ausência de associação entre os aspectos avaliados e a APP pode ter ocorrido por diferentes motivos. A APP é uma doença centrada no distúrbio da linguagem e, portanto, é possível que alguns fatores de risco sejam dependentes do idioma falado pelo sujeito. Nossos resultados podem indicar que o comportamento e o desenvolvimento da doença podem ser diferentes em falantes de outros idiomas que não o inglês, já que os estudos produzidos até então são, em sua grande maioria, com pacientes falantes do inglês<sup>7,9,11,16,17</sup>.

As associações investigadas podem ser de difícil detecção na população brasileira em decorrência de características sociodemográficas desta amostra.

Acredita-se que, na época em que a geração de pessoas investigadas neste estudo estava em fase de escolarização, o conhecimento dos distúrbios de aprendizagem era escasso e tais condições não eram investigadas, muito menos diagnosticadas. Por este motivo, nosso questionário buscou não apenas saber se os participantes haviam sido diagnosticados com distúrbios da aprendizagem, mas também a ocorrência de outros fatores que pudessem ser sugestivos destas dificuldades, como a repetência, a evasão escolar, a necessidade de reforço escolar e a demora na alfabetização. Porém, todos esses fatores também são dependentes de aspectos socioeconômicos, como a desigualdade social e o difícil acesso ao ensino básico, que são característicos do país<sup>18</sup>. Nesse sentido, este argumento também poderia explicar a maior ocorrência de evasão e repetência nos grupos de pessoas com DA e seus filhos, já que em nossa amostra esses tinham menor escolaridade do que aqueles com APP, uma característica sugestiva de baixo nível socioeconômico.

Os achados do nosso estudo poderiam ser amparados pela literatura que descreve uma possível correlação entre outros transtornos que interferem na aprendizagem, como o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). O TDAH prévio foi associado a um maior risco para desenvolvimento de outras demências que não a APP, como a DA e a demência com corpos de Lewy (DCL)<sup>19</sup>. Golimstok et al. (2011)<sup>20</sup> em um estudo de caso-controle identificou que sintomas de TDAH estavam presentes em uma taxa significativamente maior nos pacientes diagnosticados com DCL posteriormente. Concordando com esses achados, Tzeng et al. (2017)<sup>21</sup> mostraram que em um serviço de saúde de Taiwan, em um período de 10 anos, adultos com TDAH apresentaram 3,4 vezes mais probabilidade de serem diagnosticados com demência quando comparados

com controles pareados por gênero e idade sem TDAH. No entanto, Ivanchak e colaboradores (2011)<sup>22</sup> não encontraram evidências definitivas de uma associação entre TDAH na infância e degeneração tardia relacionada à demência. Neste estudo foi aplicada uma escala para identificar casos suspeitos de TDAH em 310 indivíduos geriátricos com cognição normal, comprometimento cognitivo leve e diagnóstico de demência, e não foram encontradas associações entre as variáveis.

Portanto, assim como a APP e as dificuldades de aprendizagem, as correlações entre o TDAH e a DA permanecem carentes de maiores investigações e dados mais precisos para serem confirmadas. Tais investigações podem justificar resultados como o da nossa pesquisa, que encontrou associação entre indicativos de dificuldades de aprendizagem e pacientes com DA e seus filhos.

Este estudo encontra como limitação o fato de os aplicadores do questionário de coleta de dados não serem cegados para o diagnóstico dos pacientes. Também é considerada uma limitação o tamanho amostral reduzido das diferentes variantes de APP e as diferenças sociodemográficas entre os grupos APP e DA. Isso ocorre, pois a realização do diagnóstico preciso para pacientes com APP ainda é bastante vaga, principalmente na realidade brasileira. Embora seja considerada uma doença de baixa frequência, as pesquisas e o conhecimento clínico sobre APP ainda são escassas e superficiais<sup>12</sup>. O conhecimento dos critérios diagnósticos e dos fatores diferenciais entre a APP e a DA no Brasil é discutido em um estudo de Beber & Chaves (2013)<sup>23</sup> que indica uma tendência da área médica a generalizar as queixas de memória para um único diagnóstico, identificando quase todos os

pacientes com DFTs como tendo DA ou deixando-os sem diagnóstico. Além disso, quando os pacientes recebem diagnóstico já encontram-se em fases avançadas da doença, o que dificulta a adesão dos pacientes e das famílias nas pesquisas sobre o tema.

Novos estudos que levem em consideração tamanho de amostra, viés de seleção dos participantes – como fatores sociodemográficos –, estabelecimento criterioso das alterações de aprendizagem que serão consideradas, além de diferentes grupos controle para comparação dos resultados, podem minimizar as limitações e alcançar resultados ainda mais precisos sobre o perfil de pacientes brasileiros com APP e as relações da doença com possíveis fatores de risco.

## **CONCLUSÃO**

Não foi encontrada associação entre indicativos de dificuldades de aprendizagem e diagnóstico de APP em nossa amostra. Por outro lado, houve associação de alguns indicativos de dificuldades de aprendizagem com os grupos de pessoas com DA e seus filhos. Os resultados devem ser analisados cautelosamente, e indicam a importância de mais investigações com amostras maiores, e analisando também achados de neuroimagem e de avaliações neuropsicológicas. Acompanhamento de coortes de pacientes a longo prazo também pode favorecer a coleta de informações sobre o desenvolvimento da aprendizagem e a possibilidade de relacionar essa informação com o diagnóstico da APP.

## REFERÊNCIAS

1. 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;76:1006–14.
2. Mesulam MM. Primary Progressive Aphasia – A Language-Based Dementia. *N Engl J Med*. 2003;349:1535-42.
3. Mesulam MM. Primary Progressive Aphasia. *Ann Neurol*. 2001;49:425–32.
4. Grossman M. Linguistic Aspects of Primary Progressive Aphasia. *Annu Rev Linguist*. 2018;4:377-403.
5. Mesulam MM. Primary progressive aphasia – A dementia of the language network. *Dement Neuropsychol*. 2013;7(1):2-9.
6. Beber BC. Proposta de apresentação da classificação dos transtornos de linguagem oral no adulto e no idoso. *Distúrb Comum*. 2019;31(1):160-9.
7. Rogalski E, Weintraub S, Mesulam MM. Are there susceptibility factors for primary progressive aphasia? *Brain Lang*. 2013;127(2):135-8.
8. Tee BL, Gorno-Tempini ML. Primary progressive aphasia: a model for neurodegenerative disease. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(2):255–65.
9. Miller ZA, Mandelli ML, Rankin KP, Henry ML, Babiak MC, Frazier DT, et al. Handedness and language learning disability differentially distribute in progressive aphasia variants. *Brain*. 2013;136:3461–73.
10. Ramusa F, Altarelli I, Jednorógc K, Zhaod J, Covellaa LS. Neuroanatomy of developmental dyslexia: Pitfalls and promise. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;84:434-52.

11. Rogalski E, Johnson N, Weintraub S, Mesulam MM. Increased frequency of learning disability in patients with primary progressive aphasia and their first-degree relatives. *Arch Neurol*. 2008;65(2):244-8.
12. Beber BC, Brandão L, Chaves MLF. Alerta à comunidade fonoaudiológica brasileira sobre a importância da atuação científica e clínica na afasia progressiva primária. *CoDAS*. 2015;27(5):505-8.
13. Butts AM, Machulda MM, Duffy JR, Strand EA, Whitwell JL, Josephs KA. Neuropsychological Profiles Differ among the Three Variants of Primary Progressive Aphasia. *J Int Neuropsychol Soc*. 2015;21(6):429–35.
14. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Tradução: Maria Inês Corrêa Nascimento. Porto Alegre: Artmed; 2014.
15. Paternicó D, Premi E, Alberici A, Archetti S, Bonomi E, Gualeni V, et al. Dyslexia susceptibility genes influence brain atrophy in frontotemporal dementia. *Neurol Genet*. 2015;1(3):24.
16. Seifan A, Assuras S, Huey ED, Mez J, Tsapanou A, Caccappolo E. Childhood Learning Disabilities and Atypical Dementia: A Retrospective Chart Review. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129919.
17. Weintraub S, Rader B, Coventry C, Sridhar J, Wood J, Guillaume KA, et al. Familial language network vulnerability in primary progressive aphasia. *Neurology* 2020;95(7):847-55. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009842
18. Mello RCA, Moll J. Políticas públicas em educação e a garantia do direito à educação no contexto de desigualdade social no Brasil. *Perspectiva* 2020;38(2):01-21.

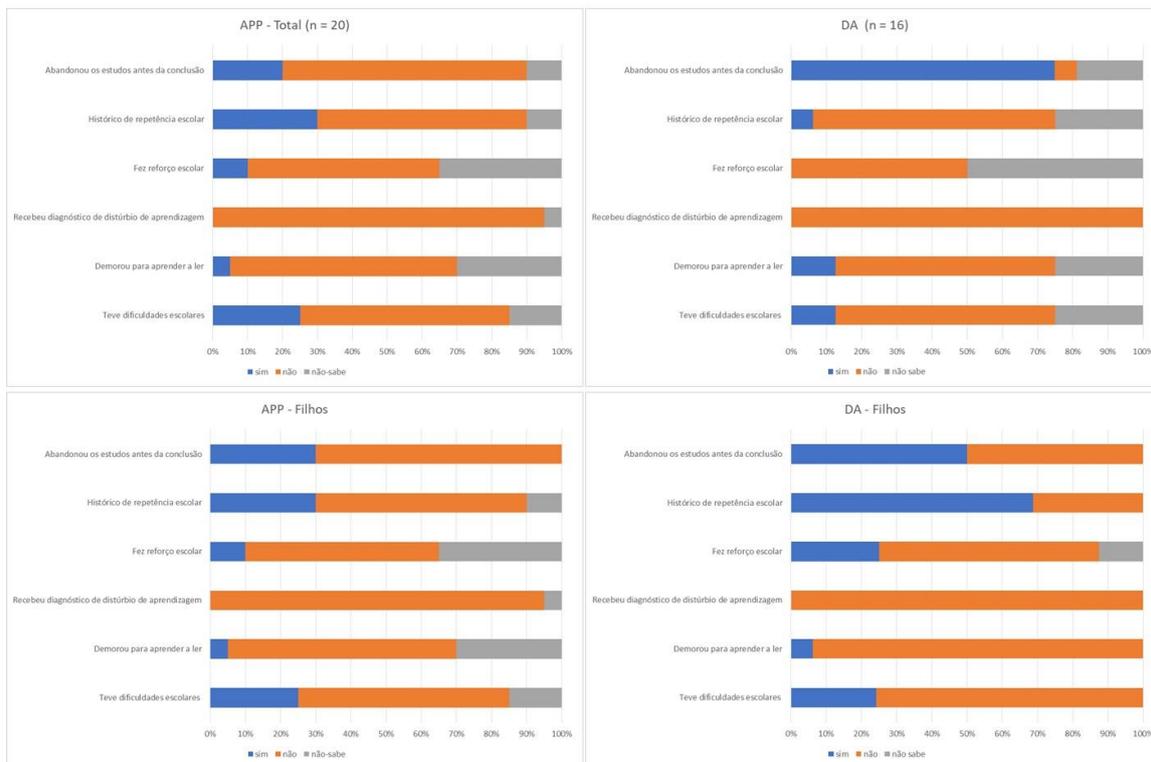
19. Fluegge K, Fluegge K. Antecedent ADHD, dementia, and metabolic dysregulation: A U.S. based cohort analysis. *Neurochem Int* 2018;112:255-8.
20. Golimstok A, Rojas JI, Romano M, Zurru MC, Doctorovich D, Cristiano E. Previous adult attention-deficit and hyperactivity disorder symptoms and risk of dementia with Lewy bodies: a case-control study. *Eur J Neurol* 2011;18(1):78-84.
21. Tzeng NS, Chung CH, Lin FH, Yeh CB, Huang SY, Lu RB, et. al. Risk of Dementia in Adults With ADHD: A Nationwide, Population-Based Cohort Study in Taiwan. *J Atten Disord* 2019;23(9):995-1006.
22. Ivanchak N, Abner EL, Carr SA, Freeman SJ, Seybert A, Ranseen J, et. al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood is associated with cognitive test profiles in the geriatric population but not with mild cognitive impairment or Alzheimer's disease. *J Aging Res* 2011; 2011: 729801.
23. Beber BC, Chaves MLF. Evaluation of patients with behavioral and cognitive complaints – Misdiagnosis in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol* 2013;7(1):60-5.

Tabela 1 – Características sociodemográficas dos participantes

	<b>APP (total) (N=20)</b>	<b>APP semântica (N=8)</b>	<b>APP logopênic (N=3)</b>	<b>APP não- fluyente (N=7)</b>	<b>APP não- classificável (N=2)</b>	<b>DA (N=16)</b>
<b>Sexo (F) – N(%)</b>	10 (50)	2 (25)	2 (66,7)	4 (57,1)	2 (100)	10 (62,5)
<b>Idade - média (DP)</b>	68,1 (7,68)	65 (8,47)	67 (9,64)	72,43 (5,91)	67 (2,83)	79,88 (9,05)
<b>Idade primeiros sintomas – média (DP)</b>	63,05 (8,57)	59,75 (3,10)	64 (6,2)	66,43 (3,32)	63,5 (6,2)	68,81 (8,38)
<b>Escolaridade – média (DP)</b>	13,5 (4,35)	13,88 (3,6)	13,33 (4,62)	13,29 (5,02)	13 (8,48)	5,19 (4)
<b>Dominância manual (destro) – N (%)</b>	20 (100)	8 (100)	3 (100)	7 (100)	2 (100)	16 (100)
<b>Cor – N (%)</b>						
<b>Branca</b>	18 (90)	7 (87,5)	3 (100)	6 (85,7)	2 (100)	10 (62,5)
<b>Parda</b>	2 (10)	1 (12,5)	0 (0)	1 (14,3)	0 (0)	3 (18,8)
<b>Negra</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (12,5)
<b>Indígena</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6,3)

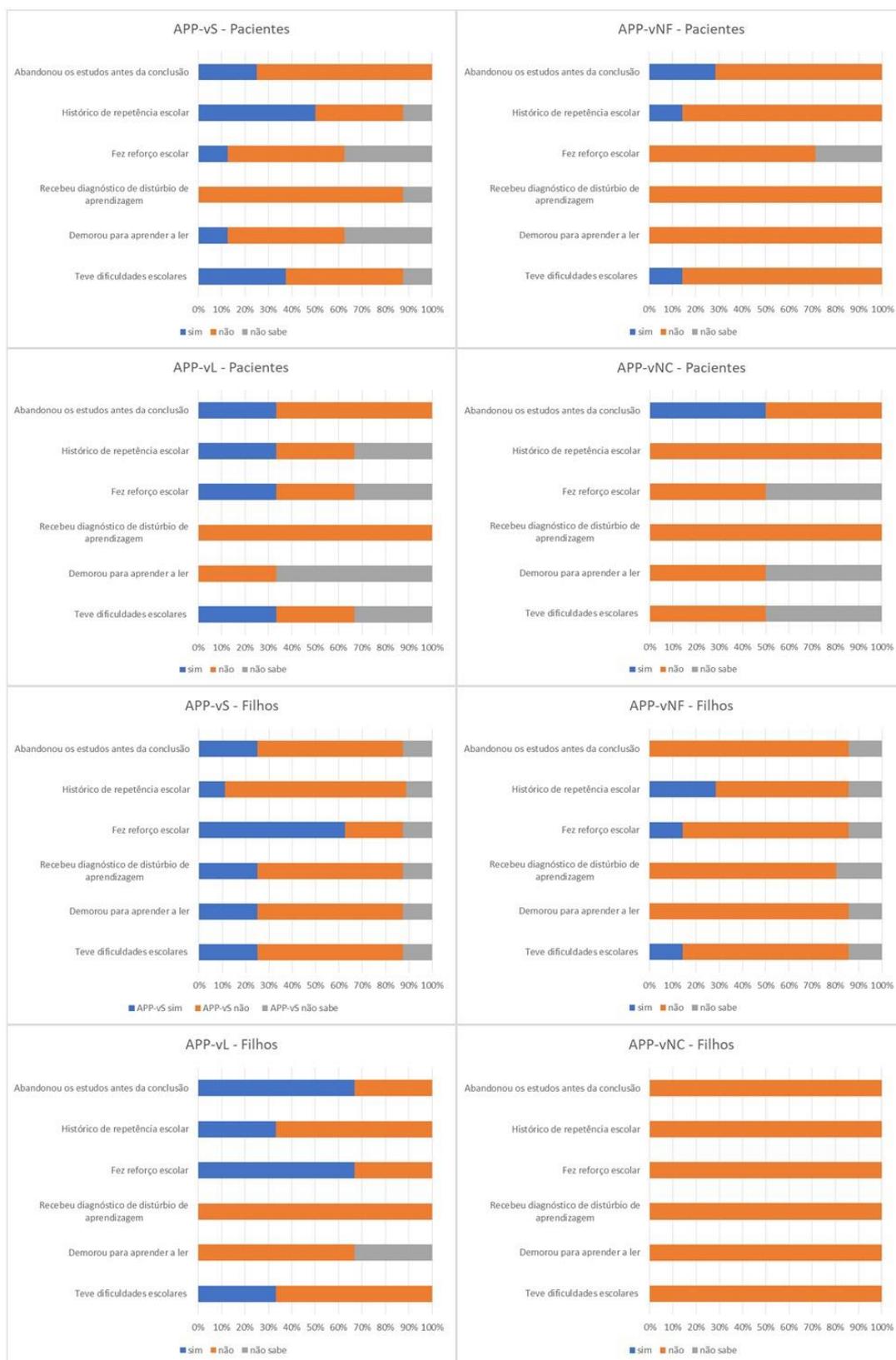
APP – afasia progressiva primária; DA – doença de Alzheimer; F – feminino; DP – desvio padrão.

Figura 1 – Comparação da aprendizagem APP (pacientes e filhos) X DA (pacientes e filhos)



APP – afasia progressiva primária; DA – doença de Alzheimer

Figura 2 - Comparação da aprendizagem nas variantes da APP (pacientes e filhos)



APP – afasia progressiva primária; vS – variante semântica; vNF – variante não-fluente; vL – variante logopênica; vNC – variante não-classificada

## 7 CONCLUSÃO GERAL

Os resultados encontrados nesta pesquisa indicaram que os sintomas iniciais *anomia*, *dificuldades motoras da fala* e *parafasias* estão significativamente relacionados às variantes da APP, e que o sintoma de *dificuldades de memória* é correlacionado com a DA. Dessa forma, a investigação dos primeiros sintomas apresentados por pacientes com estas doenças colabora para o diagnóstico precoce e diferencial da APP e da DA.

Por outro lado, diferentemente da literatura levantada, os resultados deste estudo indicaram que a investigação do relato de dificuldades de aprendizagem na infância em indivíduos com APP e em seus filhos, quando comparados com um grupo com DA e seus filhos, indicou ocorrência significativamente maior de evasão escolar entre pessoas com DA, quando comparadas a pessoas com APP; e ocorrência significativamente maior de repetência entre filhos de pessoas com DA quando comparados à APP. As demais comparações não evidenciaram ocorrência estatisticamente significativa da relação entre as dificuldades de aprendizagem e as doenças.

Os resultados dos dois estudos que compõem essa dissertação de mestrado trazem informações importantes para o diagnóstico diferencial das APPs e para uma melhor compreensão dos fatores de suscetibilidade dessa doença. Acredita-se que amostras maiores e investigações com grupos mais homogêneos possam conferir maior poder estatístico às análises. Também ressalta-se a necessidade de produção científica na área das APPs, principalmente por pesquisadores fonoaudiólogos, visando um maior conhecimento e embasamento para as condutas clínicas com estes pacientes.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A

#### Questionário de coleta de dados

##### **Questionário**

- Nome:
- Sexo: Feminino ( ) Masculino ( )
- Idade:
- Raça: Branco ( ) Pardo ( ) Negro ( ) Indígena ( ) Amarelo ( )
- Dominância manual: Destro ( ) Sinistro/canhoto ( )
- Escolaridade (em anos): \_\_\_\_\_
- Profissão:
- Estado civil: Solteiro ( ) Casado ( ) Viúvo ( ) Divorciado ( )
- Filhos: S ( ) N ( ) quantos: \_\_\_\_\_
- Possui cuidador contratado? S ( ) N ( ) Se não, quem acompanha o paciente? \_\_\_\_\_
- Qual a primeira língua: Português ( ) Outra ( ) Qual? \_\_\_\_\_
- Fala outra língua? S ( ) N ( ) Qual? \_\_\_\_\_

##### *Afasia Progressiva Primária / Doença de Alzheimer*

- Diagnóstico (APP):
  - ( ) APP Não-Fluente ( ) APP Semântica ( ) APP Logopênic
  - ( ) variante não definida
- Idade dos primeiros sintomas:
- Idade do diagnóstico:
- Medicções: Sim ( ) Não ( ) Quais? \_\_\_\_\_
- Profissionais que acompanham:
  - ( ) Neurologista
  - ( ) Geriatra
  - ( ) Fonoaudiólogo
  - ( ) Psicólogo
  - ( ) Outros. Quais? \_\_\_\_\_

- Qual foi o primeiro e principal sintoma da doença?
  - ( ) Anomia – dificuldade de lembrar o nome das coisas
  - ( ) Parafasias semânticas ou verbais – troca de um substantivo por outro da mesma classe semântica, ou de um verbo por outro
  - ( ) Fala lentificada
  - ( ) Dificuldade de articulação das palavras
  - ( ) Dificuldade em repetir alguma sentença ouvida
  - ( ) Dificuldade de memória, principalmente em relação a informações recentes
  - ( ) Repetição de perguntas ou de histórias
  - ( ) Dificuldade de orientação temporal e/ou espacial
  - ( ) Alteração do comportamento, isolamento, irritabilidade
  - ( ) Dificuldade de linguagem, em organizar os elementos da frase
  - ( ) Outra. Qual? \_\_\_\_\_
- Alguém na família com diagnóstico de APP / DA?
  - Sim ( ) Não ( ) Quem? \_\_\_\_\_
- Alguém na família com algum outro diagnóstico de doença neurodegenerativa?
  - ( ) Afasia Progressiva Primária ( ) Doença de Alzheimer
  - ( ) Doença de Parkinson ( ) Demência Frontotemporal
  - ( ) Esclerose Lateral Amiotrófica ( ) Esclerose Múltipla
  - Quem? \_\_\_\_\_

*Aprendizagem (paciente com APP / DA)*

- Você lembra de ter dificuldades para aprender na escola?
  - ( ) Sim ( ) Não
- Demorou para aprender a ler? ( ) Sim ( ) Não
 

Com que idade, ou em qual série você aprendeu a ler?

\_\_\_\_\_
- Possuiu algum diagnóstico de distúrbio de aprendizagem durante a fase escolar?
  - ( ) Dislexia ( ) Discalculia ( ) Disortografia ( ) Disgrafia
  - ( ) TDAH ( ) Não
- Durante a fase escolar, foi necessário fazer aulas de reforço escolar?

- ( ) Sim ( ) Não
- Houve repetência? ( ) Sim ( ) Não  
Em qual série? \_\_\_\_\_
  - Parou de estudar em algum momento? Abandonou os estudos antes do término?  
( ) Sim ( ) Não Por quê? \_\_\_\_\_

*Aprendizagem (filhos de paciente com APP / DA)*

- Possui dificuldades na escola?  
( ) Sim ( ) Não
- Demorou para aprender a ler? ( ) Sim ( ) Não  
Com que idade, ou em qual série aprendeu a ler? \_\_\_\_\_
- Possui algum diagnóstico de distúrbio de aprendizagem?  
( ) Dislexia ( ) Discalculia ( ) Disortografia ( ) Disgrafia  
( ) TDAH
- Durante a fase escolar, foi necessário fazer aulas de reforço escolar?  
( ) Sim ( ) Não
- Houve repetência? ( ) Sim ( ) Não  
Em qual série? \_\_\_\_\_
- Abandonou os estudos antes do término?  
( ) Sim ( ) Não Por quê? \_\_\_\_\_

## APÊNDICE B

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Associação entre história de dificuldades de aprendizagem e Afasia Progressiva Primária – Versão 26/10/2018

A Afasia Progressiva Primária (APP) é uma doença neurológica caracterizada por prejuízo progressivo da linguagem causado por processos neurodegenerativos. A APP é subdividida em três variantes, *APP semântica*, *APP agramatical ou não-fluente*, e *APP logopênica*. Cada variante apresenta características específicas, dentre elas a anomia (dificuldade de lembrar o nome das coisas), parafasias semânticas ou verbais (quando ocorre a troca de um substantivo por outro da mesma classe semântica, ou de um verbo por outro), fala lentificada, dificuldade de articulação das palavras e dificuldade em repetir frases ouvidas. Estudos internacionais já sugeriram que as dificuldades ou distúrbios de aprendizagem na infância, como a dislexia, podem ser fatores de susceptibilidade para o desenvolvimento da APP na vida adulta. No Brasil ainda existem poucos estudos sobre esta doença provocando defasagem na caracterização do perfil dos pacientes brasileiros com APP, bem como dúvidas e atrasos nos diagnósticos e tratamentos.

Sendo assim, você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa intitulada: Associação entre história de dificuldades de aprendizagem e Afasia Progressiva Primária (APP). Trata-se de um trabalho acadêmico com a finalidade de produzir conhecimento científico. O objetivo deste estudo é verificar a existência de relação entre a APP e o histórico de dificuldades de aprendizagem na infância de pacientes e de seus familiares.

O procedimento de aplicação desta pesquisa se dará da seguinte forma: após a leitura e assinatura deste documento, será realizado um questionário em formato de entrevista com um familiar próximo do paciente acompanhado por participante. O questionário contará com 4 blocos de questões: 1º - Dados pessoais e sociodemográficos; 2º - Perguntas sobre a APP e as características que o paciente apresenta; 3º Perguntas sobre o histórico da aprendizagem escolar do participante; 4º - Perguntas sobre a aprendizagem escolar dos filhos do participante (se possuir). As questões serão lidas pela pesquisadora e após a resposta, serão preenchidas no questionário também por ela. O tempo estimado para realização da entrevista é de aproximadamente quinze (15) minutos. Após a conclusão da pesquisa, os participantes e os serviços

envolvidos receberão material informativo no formato de folder com informações sobre a doença e os resultados do estudo.

O principal benefício da participação neste estudo será a oportunidade de colaborar para o avanço científico nesta área de conhecimento e também ao final do estudo será disponibilizado um folder com informações sobre a doença e os achados nesta pesquisa. Os riscos previstos no estudo são a quebra de sigilo (porém os pesquisadores tomarão todas as providências para que isso não ocorra) e o desconforto dos familiares pelo tempo dispendido para responder o questionário.

Todos os indivíduos dessa pesquisa terão seus direitos assegurados e seus dados pessoais mantidos em sigilo. A não aceitação ou desistência de participação da pesquisa não acarretará em prejuízos ou perdas de benefícios aos participantes.

Contatos:

Para dúvidas, contatar com as pesquisadoras:

Talita Gallas dos Reis – (54) 99603.2744

Bárbara Costa Beber – (51) 99314.5994

Para questões sobre a pesquisa e sobre os direitos dos pacientes envolvidos ou sobre problemas decorrentes da pesquisa:

Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – sob coordenação Dra. Elizete Keitel, telefone 3214.8571, Endereço: Av. Independência, 155 – 6º andar- Hospital Dom Vicente Scherer - POA/RS.

---

Nome Participante (letra de forma)

---

Assinatura Participante

---

Data

---

Nome Pesquisador (letra de forma)

---

Assinatura Pesquisador

---

Data

Ao assinar, você confirma que leu as afirmações contidas neste termo de consentimento, que foram explicados os procedimentos do estudo, que teve a oportunidade de fazer perguntas, que está satisfeito com as explicações fornecidas e que decidiu participar voluntariamente deste estudo. Você receberá uma via deste documento.

## ANEXOS

### ANEXO A

#### Parecer de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Associação entre história de dificuldades de aprendizagem e Afasia Progressiva Primária

**Pesquisador:** Bárbara Costa Beber

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 04349018.4.0000.5335

**Instituição Proponente:** Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.117.790

##### Apresentação do Projeto:

A Afasia Progressiva Primária (APP) é uma doença neurológica caracterizada por prejuízo progressivo da linguagem em função de processos neurodegenerativos. A APP é subdividida em três variantes, semântica, agramatical ou não-fluente e logopênia. Estudos internacionais

já sugeriram que as dificuldades ou distúrbios de aprendizagem na infância, como a dislexia, podem ser fatores de susceptibilidade para o desenvolvimento da APP na vida adulta. No Brasil ainda é pequena a produção científica sobre esta doença causando defasagem na caracterização do perfil dos pacientes brasileiros com APP, bem como dúvidas e atrasos nos diagnósticos e tratamentos. Objetivo: Verificar a existência de relação

entre a APP e o histórico de dificuldades de aprendizagem na infância de pacientes e de seus familiares. Método: estudo de caso-controle retrospectivo, de caráter quantitativo, descritivo e individual. Será aplicado questionário em formato de entrevista com um familiar próximo e o participante. O questionário contará com questões sobre dados pessoais e sociodemográficos; perguntas sobre a APP; sobre o histórico da aprendizagem escolar do participante e também de seus filhos (se possuir). Esta coleta de dados será realizada com um grupo de estudo (pacientes com APP) e com um grupo controle (pacientes com Doença de Alzheimer (DA)) no qual as perguntas sobre APP serão adaptadas para a DA. Por fim, será realizada análise estatística afim de verificar se há correlação de queixas de aprendizagem e a doença atual. Resultados esperados: Espera-se encontrar maior incidência de dificuldades de aprendizagem no grupo de estudo, ou

Endereço: R. Profª Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer  
Bairro: 6º andar - Centro CEP: 90.020-090  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3214-8571 Fax: (51)3214-8571 E-mail: cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 3.117.790

seja, pacientes com APP, do que no grupo controle, indicando correlação positiva entre distúrbios de aprendizagem na infância e ocorrência de APP na vida adulta.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Investigar a existência de relação entre a APP e o histórico de dificuldades de aprendizagem na infância de pacientes e familiares.

**Objetivo Secundário:**

• Investigar a prevalência de diagnósticos de distúrbios de aprendizagem (dislexia, discalculia, TDAH) entre pacientes com APP. • Investigar a prevalência de diagnósticos de distúrbios de aprendizagem entre familiares de pacientes com APP. • Investigar a prevalência de indicativos de distúrbios de aprendizagem entre pacientes com APP (dificuldades escolares, repetência, evasão escolar). • Investigar a prevalência de indicativos de distúrbios de aprendizagem entre familiares de pacientes com APP (dificuldades escolares, repetência, evasão escolar). • Verificar se há associação entre a prevalência de diagnósticos ou indicativos de distúrbios de aprendizagem e os diferentes tipos de APP. • Verificar se há associação entre a ocorrência de diagnóstico ou indicativo de distúrbio de aprendizagem e aspectos sócio-demográficos (sexo, idade, raça, dominância manual, bilinguismo). • Comparar os achados com um grupo controle com DA.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Os riscos previstos no estudo são a quebra de sigilo (porém os pesquisadores tomarão todas as providências para que isso não ocorra) e o desconforto dos familiares pelo tempo dispendido para responder o questionário. Mediante qualquer dano, será garantido a você toda a assistência necessária, de forma gratuita. Caso você sofra algum dano que seja comprovadamente gerado pela sua participação nesta pesquisa, será garantido o seu direito a indenização.

**Benefícios:**

O principal benefício da participação neste estudo será a oportunidade de colaborar para o avanço científico nesta área de conhecimento e também ao final do estudo será disponibilizado um folder com informações sobre a doença e os achados nesta pesquisa.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Vide conclusão.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

De acordo, sem recomendações.

Endereço: R. Prof. Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer  
 Bairro: 6º andar - Centro CEP: 90.020-090  
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
 Telefone: (51)3214-8571 Fax: (51)3214-8571 E-mail: oep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 3.117.790

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

A pesquisa encontra-se de acordo com a Norma vigente Resolução 466/12 para pesquisa em seres humanos.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 – Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1268262.pdf	10/12/2018 15:20:26		Aceito
Outros	TERMO_COMPROMISSO_UTILIZANDO_DADOS_HCPA.pdf	07/12/2018 14:43:48	Bárbara Costa Beber	Aceito
Outros	FORMULARIO_DE_DELEGACAO_DE_FUNCIONES_HCPA_PARTE2.pdf	07/12/2018 14:43:02	Bárbara Costa Beber	Aceito
Outros	FORMULARIO_DE_DELEGACAO_DE_FUNCIONES_HCPA_PARTE1.pdf	07/12/2018 14:42:32	Bárbara Costa Beber	Aceito
Outros	FORMULARIO_DE_CADASTRO.pdf	07/12/2018 14:38:02	Bárbara Costa Beber	Aceito
Outros	FORMULARIO_DE_INSCRICAO_ISCMPA.pdf	07/12/2018 14:37:38	Bárbara Costa Beber	Aceito
Outros	DECLARACAO_DE_UTILIZACAO_DE_DADOS_DE_PRONTUARIOS_E_USO_DE_PUBLICACAO_ISCMPA.pdf	07/12/2018 14:36:51	Bárbara Costa Beber	Aceito
Outros	DECLARACAO_DE_ISENCAO_DE_ONUS_A_INSTITUICAO_ISCMPA.pdf	07/12/2018 14:36:18	Bárbara Costa Beber	Aceito
Outros	DECLARACAO_DE_CONFIDENCIALIDADE	07/12/2018	Bárbara Costa	Aceito

Endereço: R. Prof. Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer  
 Bairro: 6º andar - Centro CEP: 90.020-090  
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
 Telefone: (51)3214-8571 Fax: (51)3214-8571 E-mail: cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 3.117.790

Outros	DE_DO_SUJEITO_NO_ESTUDO_ISCM PA.pdf	14:35:50	Beber	Aceito
Outros	DECLARACAO_DE_AUTORIZACAO_D A CHEFIA_RESPONSAVEL_HCPA.pdf	07/12/2018 14:35:14	Bárbara Costa Beber	Aceito
Outros	DECLARACAO_DE_AUTORIZACAO_D A CHEFIA_RESPONSAVEL_ISCMPA.p	07/12/2018 14:34:54	Bárbara Costa Beber	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	07/12/2018 14:34:11	Bárbara Costa Beber	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	07/12/2018 14:34:00	Bárbara Costa Beber	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	07/12/2018 14:01:54	Bárbara Costa Beber	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	07/12/2018 14:01:46	Bárbara Costa Beber	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	07/12/2018 13:31:07	Bárbara Costa Beber	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 22 de Janeiro de 2019

Assinado por:  
ELIZETE KEITEL  
(Coordenador(a))

Endereço: R. Profª Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer  
Bairro: 6º andar - Centro CEP: 90.020-090  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3214-8571 Fax: (51)3214-8571 E-mail: cep@santacasa.tche.br

## ANEXO B

Normas para publicação na revista “Frontiers in Neurology”

### Article Title

**First Author<sup>1</sup>, Second Author<sup>2\*</sup>, Third Author<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Laboratory X, Institute X, Department X, Organization X, City X, State XX (only USA, Canada and Australia), Country

<sup>2</sup>Laboratory X, Institute X, Department X, Organization X, City X, State XX (only USA, Canada and Australia), Country

**\* Correspondence:**

Corresponding Author  
email@uni.edu

**Keywords: keyword<sub>1</sub>, keyword<sub>2</sub>, keyword<sub>3</sub>, keyword<sub>4</sub>, keyword<sub>5</sub>. (Min.5-Max. 8)**

#### Abstract

For full guidelines please refer to [Author Guidelines](#)

As a primary goal, the abstract should render the general significance and conceptual advance of the work clearly accessible to a broad readership. References should not be cited in the abstract. Leave the Abstract empty if your article does not require one, please see the [Summary Table](#) for full details.

#### 1 Introduction

For **Original Research Articles**, **Clinical Trial Articles**, and **Technology Reports** the introduction should be succinct, with no subheadings. For **Case Reports** the Introduction should include symptoms at presentation, physical exams and lab results.

#### 2 Article types

For requirements for a specific article type please refer to the Article Types on any Frontiers journal page. Please also refer to [Author Guidelines for further information on how to](#) organize your manuscript in the required sections or their equivalents for your field<sup>1</sup>.

#### 3 Manuscript Formatting

##### 3.1 Headings

---

<sup>1</sup> For Original Research articles, please note that the Material and Methods section can be placed in any of the following ways: before Results, before Discussion or after Discussion.

You may insert up to 5 heading levels into your manuscript as can be seen in “Styles” tab of this template. These formatting styles are meant as a guide, as long as the heading levels are clear, Frontiers style will be applied during typesetting.

### 3.2 Equations

The equations should be inserted in editable format from the equation editor.

$$f(x) = a_0 + \sum_{n=1}^{\infty} \left( a_n \cos \frac{n\pi x}{L} + b_n \sin \frac{n\pi x}{L} \right)$$

### 3.3 Figures

Frontiers requires figures to be submitted individually, in the same order as they are referred to in the manuscript. Figures will then be automatically embedded at the bottom of the submitted manuscript. Kindly ensure that each table and figure is mentioned in the text and in numerical order. Figures must be of sufficient resolution for publication ([see here for examples and minimum requirements](#)). Figures which are not according to the guidelines will cause substantial delay during the production process. Figure legends should be placed at the end of the manuscript. Please see [here](#) for full Figure guidelines

#### 3.3.1 Permission to reuse and Copyright

Figures, tables, and images will be published under a Creative Commons CC-BY licence and permission must be obtained for use of copyrighted material from other sources (including re-published/adapted/modified/partial figures and images from the internet). It is the responsibility of the authors to acquire the licenses, to follow any citation instructions requested by third-party rights holders, and cover any supplementary charges.

### 3.4 Tables

Tables should be inserted at the end of the manuscript. Tables must be provided in an editable format e.g., Word, Excel. Tables provided as jpeg/tiff files will **not be accepted**. Please note that very large tables (covering several pages) cannot be included in the final PDF for reasons of space. **These tables will be published as [Supplementary Material](#) on the online article page at the time of acceptance. The author will be notified during the typesetting of the final article if this is the case.**

## 4 Nomenclature

### 4.1 Resource Identification Initiative

To take part in the Resource Identification Initiative, please use the corresponding catalog number and RRID in your current manuscript. For more information about the project and for steps on how to search for an RRID, please click [here](#).

### 4.2 Life Science Identifiers

Life Science Identifiers (LSIDs) for ZOOBANK registered names or nomenclatural acts should be listed in the manuscript before the keywords with the following format:

urn:lsid:<Authority>:<Namespace>:<ObjectID>[:<Version>]

For more information on LSIDs please see [Inclusion of Zoological Nomenclature](#) section of the guidelines.

## **5 Additional Requirements**

For additional requirements for specific article types and further information please refer to [Author Guidelines](#).

## **6 Conflict of Interest**

All financial, commercial or other relationships that might be perceived by the academic community as representing a potential conflict of interest must be disclosed. If no such relationship exists, authors will be asked to confirm the following statement:

*The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.*

## **7 Author Contributions**

The Author Contributions section is mandatory for all articles, including articles by sole authors. If an appropriate statement is not provided on submission, a standard one will be inserted during the production process. The Author Contributions statement must describe the contributions of individual authors referred to by their initials and, in doing so, all authors agree to be accountable for the content of the work. Please see [here](#) for full authorship criteria.

## **8 Funding**

Details of all funding sources should be provided, including grant numbers if applicable. Please ensure to add all necessary funding information, as after publication this is no longer possible.

## **9 Acknowledgments**

This is a short text to acknowledge the contributions of specific colleagues, institutions, or agencies that aided the efforts of the authors.

## **10 Reference styles**

The following formatting styles are meant as a guide, as long as the full citation is complete and clear, Frontiers referencing style will be applied during typesetting.

### **10.1 Science, Engineering and Humanities and Social Sciences references**

For articles submitted in the domains of Science, Engineering or Humanities and Social Sciences please apply Author-Year system for in-text citations. For Humanities and Social Sciences articles please include page numbers in the in-text citations

For some examples please click [here](#).

For more examples of citing other documents and general questions regarding reference style, please refer to the [Chicago Manual of Style](#).

## **10.2 Health, Physics and Mathematics references**

For articles submitted in the domain of Health or the journals *Frontiers in Physics* and *Frontiers in Applied Mathematics and Statistics* please apply the Vancouver system for in-text citations.

In-text citations should be numbered consecutively in order of appearance in the text – identified by Arabic numerals in the parenthesis [square parenthesis for Physics and Mathematics].

For some examples please click [here](#).

For more examples of citing other documents and general questions regarding reference style, please refer to [Citing Medicine](#).

## **11 Supplementary Material**

Supplementary Material should be uploaded separately on submission, if there are Supplementary Figures, please include the caption in the same file as the figure. Supplementary Material templates can be found in the *Frontiers Word Templates* file.

Please see the [Supplementary Material section of the Author guidelines](#) for details on the different file types accepted.

### **1 Data Availability Statement**

The datasets [GENERATED/ANALYZED] for this study can be found in the [NAME OF REPOSITORY] [LINK]. Please see the [Data Availability section of the Author guidelines](#) for more details.

## ***Supplementary Material***

### **Supplementary Data**

Supplementary Material should be uploaded separately on submission. Please include any supplementary data, figures and/or tables. All supplementary files are deposited to FigShare for permanent storage and receive a DOI.

Supplementary material is not typeset so please ensure that all information is clearly presented, the appropriate caption is included in the file and not in the manuscript, and that the style conforms to the rest of the article. To avoid discrepancies between the published article and the supplementary material, please do not add the title, author list, affiliations or correspondence in the supplementary files.

## Supplementary Figures and Tables

For more information on Supplementary Material and for details on the different file types accepted, please see [here](#). Figures, tables, and images will be published under a Creative Commons CC-BY licence and permission must be obtained for use of copyrighted material from other sources (including re-published/adapted/modified/partial figures and images from the internet). It is the responsibility of the authors to acquire the licenses, to follow any citation instructions requested by third-party rights holders, and cover any supplementary charges.

## Supplementary Figures



**Supplementary Figure 1.** The figure legends are required to have the same font as the main text, 12 point normal Times New Roman, single spaced. Please use a single paragraph for each legend and prepare the figures keeping in mind the PDF layout.

## ANEXO C

### Normas para publicação na Revista CoDAS

Documentos necessários para submissão

#### REQUISITOS TÉCNICOS

Devem ser incluídos, obrigatoriamente, os seguintes documentos:

- a) carta assinada por todos os autores, contendo permissão para reprodução do material e transferência de direitos autorais, além de pequeno esclarecimento sobre a contribuição de cada autor. O documento deve estar digitalizado. No sistema tipifique como “Supplemental File NOT for Review”
- b) aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde foi realizado o trabalho, quando referente a pesquisas em seres humanos ou animais. O documento deve estar digitalizado. No sistema tipifique como “Supplemental File NOT for Review”;
- c) cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado pelo(s) sujeito(s) (ou seus responsáveis), autorizando o uso de imagem, quando for o caso. O documento deve estar digitalizado. No sistema tipifique como “Supplemental File NOT for Review”;
- d) declaração de conflitos de interesse, quando pertinente. O documento deve estar digitalizado. No sistema tipifique como “Supplemental File NOT for Review”;
- e) Página de identificação do manuscrito. Todos os dados de autoria devem estar na Página de identificação ([clique aqui](#) para fazer o download do modelo). O manuscrito não deve conter dados de autoria. No sistema tipifique como “*Title Page*”;
- f) Tabelas, quadros, figuras, gráficos, fotografias e ilustrações devem estar citados no texto e apresentados no manuscrito, após as referências. Devem ser apresentados também em anexo, no sistema de submissão. Tabelas e quadros devem ser apresentadas em formato DOC ou DOCX. Figuras, gráficos, ilustrações e fotografias devem ser apresentadas no mínimo em 300 dpi, com boa resolução e nitidez. No sistema tipifique como “Table”, “Figure” ou “Image”;
- g) Manuscrito (veja abaixo como preparar este documento). No sistema tipifique como “Main Document”.
- h) Com relação à submissão do Manuscrito revisado após sugestão dos revisores, sugere-se que os autores redijam uma “Carta de resposta aos revisores” com a finalidade de responder possíveis questionamentos e justificar quando for pertinente. No texto da versão revisada sinalizar as mudanças

pontuais realçadas com a cor amarela, ao longo do texto. A “Carta de resposta aos revisores” deve ser inserida no sistema de submissão de artigos no item “Supplemental File for Review”, juntamente com a submissão da nova versão do manuscrito.

#### Preparo do manuscrito

O texto deve ser formatado em Microsoft Word, RTF ou WordPerfect, em papel tamanho ISO A4 (212x297mm), digitado em espaço duplo, fonte Arial tamanho 12, margem de 2,5cm de cada lado, justificado, com páginas numeradas em algarismos arábicos; cada seção deve ser iniciada em uma nova página, na seguinte sequência: título do artigo, em Português (ou Espanhol) e Inglês, resumo e descritores, abstract e keywords, texto (de acordo com os itens necessários para a seção para a qual o artigo foi enviado), referências, tabelas, quadros, figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) citados no texto e anexos, ou apêndices, com suas respectivas legendas.

Consulte a seção "Tipos de artigos" destas Instruções para preparar seu artigo de acordo com o tipo e as extensões indicadas.

Tabelas, quadros, figuras, gráficos, fotografias e ilustrações devem estar citados no texto e apresentados no manuscrito, após as referências e ser apresentados também em anexo no sistema de submissão, tal como indicado acima. A parte do manuscrito, em uma folha separada, apresente a página de identificação, tal como indicado anteriormente. O manuscrito não deve conter dados de autoria – estes dados devem ser apresentados somente na Página de Identificação.

#### TÍTULO, RESUMO E DESCRITORES

O manuscrito deve ser iniciado pelo título do artigo, em Português (ou Espanhol) e Inglês, seguido do resumo, em Português (ou Espanhol) e Inglês, de não mais que 250 palavras. Deverá ser estruturado de acordo com o tipo de artigo, contendo resumidamente as principais partes do trabalho e ressaltando os dados mais significativos.

Assim, para Artigos originais, a estrutura deve ser, em Português: objetivo, método, resultados, conclusão; em Inglês: purpose, methods, results, conclusion. Para Revisões sistemáticas ou meta-análises a estrutura do resumo deve ser, em Português: objetivo, estratégia de pesquisa, critérios de seleção, análise dos dados, resultados, conclusão; em Inglês: purpose, research strategies, selection criteria, data analysis, results, conclusion. Para Relatos de casos o resumo não deve ser estruturado. Abaixo do resumo, especificar no mínimo cinco e no máximo dez descritores/keywords que definam o assunto do trabalho. Os descritores deverão ser baseados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme que é uma tradução do MeSH

(Medical Subject Headings) da National Library of Medicine e disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>.

## TEXTO

Deverá obedecer a estrutura exigida para cada tipo de trabalho. A citação dos autores no texto deverá ser numérica e sequencial, utilizando algarismos arábicos entre parênteses e sobrescritos, sem data e preferencialmente sem referência ao nome dos autores, como no exemplo:

“... Qualquer desordem da fala associada tanto a uma lesão do sistema nervoso quanto a uma disfunção dos processos sensório-motores subjacentes à fala, pode ser classificada como uma desordem motora(11-13) ...”

Palavras ou expressões em Inglês que não possuam tradução oficial para o Português devem ser escritas em itálico. Os numerais até dez devem ser escritos por extenso. No texto deve estar indicado o local de inserção das tabelas, quadros, figuras e anexos, da mesma forma que estes estiverem numerados, sequencialmente. Todas as tabelas e quadros devem ser em preto e branco; as figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) podem ser coloridas. Tabelas, quadros e figuras devem ser dispostos ao final do artigo, após as referências e ser apresentados também em anexo no sistema de submissão, tal como indicado acima.

## REFERÊNCIAS

Devem ser numeradas consecutivamente, na mesma ordem em que foram citadas no texto, e identificadas com números arábicos. A apresentação deverá estar baseada no formato denominado “Vancouver Style”, conforme exemplos abaixo, e os títulos de Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine e disponibilizados no endereço: <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>.

Para todas as referências, citar todos os autores até seis. Acima de seis, citar os seis primeiros, seguidos da expressão et al.

Recomendações gerais:

Utilizar preferencialmente referências publicadas em revistas indexadas nos últimos cinco anos. Sempre que disponível devem ser utilizados os títulos dos artigos em sua versão em inglês. Devem ser evitadas as referências de teses, dissertações ou trabalhos apresentados em congressos científicos.

## ARTIGOS DE PERIÓDICOS

Shriberg LD, Flipsen PJ Jr, Thielke H, Kwiatkowski J, Kertoy MK, Katcher ML et al. Risk for speech disorder associated with early recurrent otitis media with effusions: two retrospective studies. *J Speech Lang Hear Res.* 2000;43(1):79-99.

Wertzner HF, Rosal CAR, Pagan LO. Ocorrência de otite média e infecções de vias aéreas superiores em crianças com distúrbio fonológico. *Rev Soc Bras Fonoaudiol.* 2002;7(1):32-9.

## LIVROS

Northern J, Downs M. *Hearing in children.* 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983.

## CAPÍTULOS DE LIVROS

Rees N. An overview of pragmatics, or what is in the box? In: Irwin J. *Pragmatics: the role in language development.* La Verne: Fox; 1982. p. 1-13.

## CAPÍTULOS DE LIVROS (MESMA AUTORIA)

Russo IC. *Intervenção fonoaudiológica na terceira idade.* Rio de Janeiro: Revinter; 1999. Distúrbios da audição: a presbiacusia; p. 51-82.

## DOCUMENTOS ELETRÔNICOS

ASHA: American Speech and Hearing Association [Internet]. Rockville: American Speech-Language-Hearing Association; c1997-2008. Otitis media, hearing and language development. [cited 2003 Aug 29]; [about 3 screens] Available from: [http://www.asha.org/consumers/brochures/otitis\\_media.htm](http://www.asha.org/consumers/brochures/otitis_media.htm)

## TABELAS

Apresentar as tabelas separadamente do texto, cada uma em uma página, ao final do documento e apresentá-las também em anexo, no sistema de submissão. As tabelas devem ser digitadas com espaço duplo e fonte Arial 8, numeradas sequencialmente, em algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. Todas as tabelas deverão ter título reduzido, autoexplicativo,

inserido acima da tabela. Todas as colunas da tabela devem ser identificadas com um cabeçalho. No rodapé da tabela deve constar legenda para abreviaturas e testes estatísticos utilizados. O número de tabelas deve ser apenas o suficiente para a descrição dos dados de maneira concisa, e não devem repetir informações apresentadas no corpo do texto. Quanto à forma de apresentação, devem ter traçados horizontais separando o cabeçalho, o corpo e a conclusão da tabela. Devem ser abertas lateralmente. Serão aceitas, no máximo, cinco tabelas.

## QUADROS

Devem seguir a mesma orientação da estrutura das tabelas, diferenciando apenas na forma de apresentação, que podem ter traçado vertical e devem ser fechados lateralmente. Serão aceitos no máximo dois quadros. Apresentar os quadros separadamente do texto, cada uma em uma página, ao final do documento e apresentá-los também em anexo, no sistema de submissão.

## FIGURAS (GRÁFICOS, FOTOGRAFIAS E ILUSTRAÇÕES)

As figuras deverão ser encaminhadas separadamente do texto, ao final do documento, numeradas sequencialmente, em algarismos arábicos, conforme a ordem de aparecimento no texto. Todas as figuras devem ser apresentadas também em anexo, no sistema de submissão. Todas as figuras deverão ter qualidade gráfica adequada (podem ser coloridas, preto e branco ou escala de cinza, sempre com fundo branco), e apresentar título em legenda, digitado em fonte Arial 8. Para evitar problemas que comprometam o padrão de publicação da CoDAS, o processo de digitalização de imagens (“scan”) deverá obedecer aos seguintes parâmetros: para gráficos ou esquemas usar 800 dpi/bitmap para traço; para ilustrações e fotos usar 300 dpi/RGB ou grayscale.

Em todos os casos, os arquivos deverão ter extensão .tif e/ou .jpg. Também serão aceitos arquivos com extensão .xls (Excel), .eps, .wmf para ilustrações em curva (gráficos, desenhos, esquemas). Se as figuras já tiverem sido publicadas em outro local, deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor/editor e constando a fonte na legenda da ilustração. Serão aceitas, no máximo, cinco figuras.

## LEGENDAS

Apresentar as legendas usando espaço duplo, acompanhando as respectivas tabelas, quadros, figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e anexos.

## ABREVIATURAS E SIGLAS

Devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez no texto. As abreviaturas e siglas usadas em tabelas, quadros, figuras e anexos devem constar na legenda com seu nome por extenso. As mesmas não devem ser usadas no título dos artigos e nem no resumo.

## ORCID ID

Todos os autores devem ter o número de registro no ORCID (Open Researcher and Contributor ID, <http://orcid.org/>) associados aos seus respectivos cadastros no sistema ScholarOne.