

BMJ Best Practice

Demência frontotemporal

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Aug 16, 2018

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	9
Rastreamento	9
Prevenção secundária	9
Diagnóstico	10
Caso clínico	10
Abordagem passo a passo do diagnóstico	11
Fatores de risco	14
Anamnese e exame físico	15
Exames diagnóstico	17
Diagnóstico diferencial	20
Critérios de diagnóstico	23
Tratamento	26
Abordagem passo a passo do tratamento	26
Visão geral do tratamento	29
Opções de tratamento	31
Novidades	39
Acompanhamento	40
Recomendações	40
Complicações	40
Prognóstico	41
Diretrizes	42
Diretrizes de diagnóstico	42
Diretrizes de tratamento	42
Recursos online	44
Referências	45
Aviso legal	51

Resumo

- ◇ Manifesta-se principalmente como uma alteração na personalidade e na conduta social ou como um distúrbio primário de linguagem.
- ◇ Quase 50% de todas as pessoas afetadas apresentam o parkinsonismo; um subconjunto menor pode apresentar a doença do neurônio motor.
- ◇ O diagnóstico clínico é baseado principalmente no exame físico e na neuroimagem cerebral.
- ◇ A confirmação diagnóstica é baseada no exame patológico ou na identificação da mutação do gene.
- ◇ O tratamento é de suporte, combinando medicações com orientações do cuidador, serviços comunitários e intervenções de assistência social.

Definição

As demências frontotemporais (DFTs) são a segunda doença neurodegenerativa primária mais frequente que acomete o cérebro (depois da doença de Alzheimer) em adultos <65 anos de idade. O espectro da DFT abrange um grupo heterogêneo de doenças que parecem ser hereditárias em alguns casos. Os sintomas precoces que mais chamam atenção incluem alterações progressivas da personalidade, com embrutecimento do comportamento social, dificuldades na autorregulação (de emoções, impulsos e comportamento) e dificuldades na linguagem. As DFTs normalmente aparecem na meia-idade, com o pico de início na sexta década de vida.[1] [2] [3] São frequentemente observadas alterações grosseiras no comportamento social e na linguagem, incluindo a indiferença aos autocuidados e às necessidades das outras pessoas, perda da fala e da compreensão, perda de empatia, distraibilidade, impulsividade, desinibição, comportamentos estereotipados e rotinas rígidas, além de compulsões.[4]

Epidemiologia

As melhores estimativas da frequência de DFT são oriundas de estudos no Reino Unido, Países Baixos e Canadá. Em Cambridge, no Reino Unido, os dados oriundos de registros de clínicas especializadas e hospitais em várias comunidades demonstraram uma prevalência de 15 casos por 100,000 adultos entre 45 e 64 anos de idade.[1] Na província de Holanda do Sul, nos Países Baixos, os dados oriundos de levantamentos anuais de todos os neurologistas e médicos clínicos demonstraram uma menor prevalência, 6.7 casos por 100,000 na faixa etária de 45 a 64 anos.[2] As taxas de prevalências específicas à idade também foram calculadas: 1.2 por 100,000 na faixa etária de 40 a 49 anos; 3.6 por 100,000 na faixa etária de 50 a 59 anos; 9.4 por 100,000 na faixa etária de 60 a 69 anos; e 3.8 na faixa etária de 70 a 79 anos.[2] Embora o estudo de Cambridge tenha observado uma prevalência 4.7 mais alta entre os homens, o estudo de Sul da Holanda relatou uma distribuição de casos entre os gêneros de 1:1. Esses dois estudos mostraram uma média de idade no início da doença de 53 a 58 anos, respectivamente. Outro estudo no Canadá, que também determinou casos clinicamente, relatou uma prevalência de 12% em adultos de <70 anos de idade.[10]

A idade precoce típica de início não significa que a DFT seja uma forma de demência exclusivamente de início precoce. Quando a meta terapêutica for diminuir a progressão da demência, a ausência de critérios confiáveis para distinguir a DFT precoce de outras síndromes pré-demenciais continuará sendo um obstáculo primário no planejamento de ensaios clínicos.[11] As taxas de prevalências específicas ao sexo e à idade para DFT, comparadas com outras demências, podem variar de modo considerável entre as áreas geográficas, tanto que em alguns estudos baseados em comunidades em regiões isoladas, a DFT parece ser a forma mais frequente de demência (por exemplo, 60% de DFT; 10% de doença de Alzheimer; 7% de demência vascular).[12]

A análise do banco de dados sobre o cérebro gerou estimativas de prevalência em centros terciários que variam de 8% a 17% de todos os casos de demência,[13] [14] mas as amostras do banco de cérebro são altamente selecionadas, portanto as estimativas que elas geram provavelmente são enviesadas. As taxas de incidência não foram estabelecidas. A prevalência ainda não foi mostrada para diferenciar a etnicidade ou o período de tempo. Na prática clínica de rotina, a DFT é mais frequentemente reconhecida em pessoas com mais de 65 anos. Um estudo pareado de coorte retrospectivo de DFT com apresentação antes dos 65 anos (19 casos) ou depois dessa idade (11 casos) evidenciou que os casos mais antigos frequentemente mostraram um comprometimento de memória, com esclerose hipocampal mais frequente, mas apresentou uma atrofia lobar frontal menos grave.[15]

Etiologia

As DFTs são oriundas da neurodegeneração focal dos lobos frontais ou temporais do cérebro. O estudo epidemiológico Zuid-Holland reportou uma história familiar positiva em 43% dos casos.[2] As mutações causadoras foram primeiramente observadas no gene MAPT (proteína tau associada aos microtúbulos)[16] [17] e no gene PGRN (progranulina),[18] [19] ambos localizados no cromossomo 17. As mutações também foram encontradas no gene CHMP2B do cromossomo 3 em uma grande família dinamarquesa[20] e no gene VCP do cromossomo 9 para a forma hereditária rara, incluindo as miopatias de corpos de inclusão com a doença de Paget do osso e a demência frontotemporal.[21] Até agora, nenhum outro fator etiológico não genético é conhecido nas DFTs. Um estudo mostrou que cerca de 10% das 225 DFTs foram consistentes com a transmissão dominante autossômica, que as formas comportamentais foram as mais herdadas, mas que as mutações conhecidas (nos genes MAPT e PGRN) poderiam representar <20% dos casos.[22] Essa visão geral é consistente com outros estudos,[23] [24] embora outra revisão sugira que na DFT autossômica dominante a proporção com uma mutação conhecida possa chegar a 26%.[25] A investigação de famílias afetadas por DFT e esclerose lateral amiotrófica identificou uma ligação com um gene no cromossomo 9. Demonstrou-se haver repetição expandida de uma região não codificada, que, quando presente na esclerose lateral amiotrófica familiar, está geralmente associada a uma história familiar de DFT.[26] [27]

Fisiopatologia

O diagnóstico definitivo depende do exame patológico do tecido do cérebro e da identificação dos padrões de lesões neuronais e de inclusões características intraneuronais e nas células da glia. Adotou-se critérios formais para o diagnóstico patológico de DFT.[28] No geral, as características neuropatológicas típicas são usadas para classificar as DFTs. Um grande grupo consiste em tauopatias (DFT-tau), cujas inclusões intraneuronais e da glia, compostas da proteína tau microtubular, são observadas ao microscópio. Outro grande grupo caracterizado por inclusões citoplasmáticas e intranucleares que são imunorreativas à ubiquitina (e negativas para tau) é comumente conhecido como DFT-ubiquitina (DFT-U). Após a descoberta de que a DFT-U está associada a mutações no gene PGRN (progranulina), uma proteína reguladora de transcrição, a proteína de ligação TAR-DNA (TDP)-43 foi identificada dentro das inclusões ubiquitinadas.[29] A DFT-U é normalmente referida como proteinopatias TDP-43. As etapas que ocorrem desde as mutações nos genes MAPT (proteína tau associada aos microtúbulos) ou PGRN às características clínicas e à formação de corpo de inclusão são pouco compreendidas. As tauopatias poderiam se originar, de modo viável, da estabilidade do microtúbulo e do transporte axonal, enquanto a proteinopatia TDP-43 pode ser resultante de distúrbios dos mecanismos de transcrição neuronal.

Entretanto, a fisiopatologia molecular da DFT não deveria ser considerada de maneira isolada; existe um corpo de pesquisa substancial na neurociência social que pode contribuir para a compreensão da formação de sintomas na DFT.[30]

Classificação

Critérios Neary de degeneração do lobo frontotemporal[5]

Três apresentações comportamentais da DFT são reconhecidas: formas apática, desinibida e estereotípica. As formas comportamentais podem ocorrer concomitantemente e são as mais frequentemente encontradas, juntamente com a atrofia focal dos hemisférios cerebrais anteriores. Desconcertantemente, o espectro da

DFT inclui demência semântica, que é um distúrbio do conhecimento conceitual provocado pela atrofia bilateral dos lobos temporais e associado a uma histopatologia com presença de ubiquitina, e afasia progressiva não fluente, que é um distúrbio da linguagem expressiva causado pela atrofia das áreas da linguagem do hemisfério esquerdo, podendo estar vinculado à histopatologia com presença de proteína tau ou ubiquitina.

O sistema de classificação clínica mais amplamente usado distingue entre "DFT comportamental", que se manifesta principalmente como alterações da personalidade e embrutecimento da conduta social, e "afasia progressiva primária", que inclui principalmente a afasia não fluente (perda progressiva da fluência da fala, gramática e sintaxe) e a afasia semântica (perda progressiva do conhecimento de palavras e objetos, com fluência da fala preservada).^[5]

DFT com ou sem parkinsonismo

Outra abordagem comum da classificação diferencia a DFT com parkinsonismo e a DFT que não manifesta o parkinsonismo. Esse último grupo inclui pacientes que também manifestam características do neurônio motor.

Tauopatias e proteinopatias da proteína de ligação TAR-DNA (TDP)-43

Os especialistas começaram a enfatizar uma distinção entre tauopatias e proteinopatias TDP-43, com base nas correlações entre as características clínicas predominantes e os achados neuropatológicos.^[6]

Crítérios de consenso internacional para variante comportamental da demência frontotemporal^[7]

O International Behavioural Variant FTD Criteria Consortium desenvolveu diretrizes revisadas para o diagnóstico de variante comportamental da demência frontotemporal (vcDFT). Esses critérios mostram, de forma encorajadora, alta sensibilidade e especificidade quando aplicados aos pacientes com demência de início precoce^[7] e fornecem uma ferramenta útil tanto para pesquisadores especialistas quanto para clínicos gerais.^{[8] [9]}

I. Doença neurodegenerativa

O seguinte sintoma deve estar presente para preencher os critérios de vcDFT:

- A. Mostra deterioração progressiva do comportamento e/ou cognição por observação ou história (fornecida por um informante competente).

II. Possível vcDFT

Três dos seguintes sintomas comportamentais/cognitivos (A-F) devem estar presentes para preencher os critérios. A averiguação requer que os sintomas sejam persistentes e recorrentes, em vez de eventos isolados e raros.

- A. Desinibição comportamental precoce* (um dos seguintes sintomas [A.1-A.3] deve estar presente):
 - A.1. Comportamento socialmente inadequado
 - A.2. Perda dos modos ou do decoro
 - A.3. Atitudes impulsivas, imprudentes e descuidadas

- B. Apatia ou inércia precoces (um dos seguintes sintomas [B.1-B.2] deve estar presente):
 - B.1. Apatia
 - B.2. Inércia
- C. Perda precoce da compaixão ou empatia (um dos seguintes sintomas [C.1-C.2] deve estar presente):
 - C.1. Diminuição da resposta a necessidades ou sentimentos de outras pessoas
 - C.2. Diminuição de interesse social, capacidade de se relacionar ou afeto pessoal
- D. Comportamento persistente, estereotipado ou compulsivo/ritualístico precoce (um dos seguintes sintomas [D.1-D.3] deve estar presente):
 - D.1. Movimentos repetitivos simples
 - D.2. Comportamentos complexos, compulsivos e ritualísticos
 - D.3. Fala estereotipada
- E. Hiperoralidade ou mudanças alimentares (um dos seguintes sintomas [E.1-E.3] deve estar presente):
 - E.1. Mudanças das preferências alimentares
 - E.2. Compulsão alimentar, aumento do consumo de álcool ou cigarros
 - E.3. Exploração oral ou consumo de objetos não comestíveis
- F. Perfil neuropsicológico: deficits de execução/geração com memória e funções visuoespaciais relativamente poupadas (todos os sintomas a seguir [F.1-F.3] devem estar presentes):
 - F.1. Deficits em tarefas executivas
 - F.2. Memória episódica relativamente poupada
 - F.3. Habilidades visuoespaciais relativamente poupadas.

III. Provável vcDFT

Todos os sintomas a seguir (A-C) devem estar presentes para preencher os critérios.

- A. Preenche os critérios para possível vcDFT
- B. Apresenta declínio funcional significativo (conforme relatos do cuidador ou evidenciado pela Escala de Classificação Clínica de Demência [Clinical Dementia Rating] ou escores do Questionário de Atividades Funcionais)
- C. Resultados de imagem consistentes com vcDFT (uma das opções a seguir [C.1-C.2] deve estar presente):
 - C.1. Atrofia temporal frontal e/ou anterior na ressonância nuclear magnética (RNM) ou tomografia computadorizada (TC)
 - C.2. Hipoperfusão temporal frontal e/ou anterior ou hipometabolismo na tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT).

IV. Variante comportamental da demência frontotemporal (DFT) com patologia definida de degeneração lobar frontotemporal (DLFT)

O critério A e o critério B ou C devem estar presentes para preencher os critérios.

- A. Preenche os critérios para possível ou provável vcDFT
- B. Evidência histopatológica de DLFT à biópsia ou no post mortem
- C. Presença de uma mutação patogênica conhecida.

V. Critérios de exclusão para vcDFT

Os critérios A e B devem ser respondidos negativamente para qualquer diagnóstico de vcDFT. O critério C pode ser positivo para possível vcDFT, mas deve ser negativo para provável vcDFT.

- A. O padrão de deficits é mais bem justificado por outro distúrbio clínico ou de sistema nervoso não degenerativo
- B. O distúrbio comportamental é mais bem justificado por um diagnóstico psiquiátrico
- C. Biomarcadores são um forte indicativo da doença de Alzheimer ou outro processo neurodegenerativo.

*Já que a diretriz geral "precoce" se refere a manifestação de sintomas nos primeiros 3 anos.

Rastreamento

Teste genético

Os testes genéticos são obrigatórios somente quando puderem contribuir para as decisões sobre gravidez. Em outros contextos, o teste (para MAPT [proteína tau associada aos microtúbulos], PGRN [progranulina]) é geralmente reservado para pacientes com uma linhagem de 3 gerações de hereditariedade.^[46] Também pode ser razoável solicitar o teste quando a evidência de transmissão familiar for forte em uma linhagem menor ou menos completa. A estrutura familiar deve ser estabelecida e os familiares que desejam estar mais bem informados devem ser convidados para uma análise clínica com garantias de confidencialidade e consentimento do parente mais próximo do paciente com DFT. Quando os testes genéticos moleculares não estiverem disponíveis e o caso parecer esporádico, os pacientes com DFT serão avisados de que há um risco de 50:50 de serem portadores de um gene mutante, até que se prove o contrário. Quando os testes genéticos moleculares estiverem disponíveis e o caso parecer ser familiar, os membros da família são aconselhados a se submeterem aos testes se planejarem engravidar e houver recursos para suporte de acompanhamento psicológico; este conselho se aplica mesmo se não houver planejamento de gravidez, mas um prognóstico pessoal for desejado.

Prevenção secundária

Nenhuma ação preventiva definitiva é recomendada.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 55 anos que trabalhou como técnico desenvolveu problemas na escolha das palavras há 2 anos, evoluindo para disfluência, repetição frequente de afirmações e perguntas, estereotípias (comportamentos sem objetivo definido ou fragmentos de fala frequentemente repetidos, sem relação com o contexto) e ecolalia (repetição reflexiva da fala de outra pessoa). No ano passado, ele também começou a apresentar esquecimento. A eficiência no trabalho diminuiu por causa do raciocínio, compreensão, planejamento e finalização inadequados, resultando em licença por incapacidade. Ele também se tornou insensível, intrusivo (abordando pessoas estranhas de modo indiscriminado), com comportamento infantil e impulsivo. Ele desenvolveu rotinas rígidas (por exemplo, insistência em assistir aos mesmos programas de TV) e comportamentos rudes (por exemplo, comer direto das travessas de servir, furar filas e abandonar uma conversa). A agitação é acentuada: todos os dias ele anda de bicicleta, nada grandes distâncias, corre 10 km e se apresenta como voluntário em uma instituição asilar local, fazendo a ronda com todas as equipes de manutenção. No exame físico, ele é agradável e cooperativo. Quando há oportunidade, ele faz perguntas triviais ao examinador (pedindo para ele listar as capitais de estados e países, por exemplo). Não há depressão não evidente e ele não apresenta euforia, psicose ou paranoia. A fala apresenta discreta falta de fluência. A fluência verbal está comprometida. A pontuação no minixame do estado mental é 29.

Caso clínico #2

Um professor de 58 anos desenvolveu disnomia, erros ortográficos, comprometimento na compreensão da leitura e conversação e capacidade diminuída para cantar. Ele também apresentou comprometimento na atenção, no planejamento e na organização, juntamente com o declínio nos autocuidados, comportamento infantil e hábitos sociais alterados (por exemplo, passou a se alimentar com as mãos). Ele desenvolveu ansiedade. Dois anos após a doença, um neurologista suspeitou de demência precoce. A pontuação no minixame do estado mental de Folstein foi de 27 pontos e o exame neurológico estava normal. A ressonância nuclear magnética (RNM) cerebral mostrou atrofia do lobo temporal, predominantemente do lado esquerdo. Três anos mais tarde, sua parceira reclama de seu comportamento impulsivo, obstinado e com avidez alimentar. O teste neuropsicológico formal mostra uma pontuação de 28 no minixame do estado mental, comprometimento na memória, aprendizagem e compreensão de frases e palavras, disnomia acentuada, erros gramaticais e ortográficos e dificuldade em copiar figuras complexas.

Outras apresentações

As manifestações de linguagem são bem estabelecidas, com os pacientes apresentando perda progressiva de fluência, sintaxe e gramática (afasia primária não fluente) que evolui para mutismo ou perda progressiva do conhecimento de palavras (e objetos) que resulta em agnosia profunda. As apresentações apáticas também são comumente observadas, tendo como características predominantes a ausência ou diminuição acentuada de emoções, a falta de cuidados pessoais e o isolamento social. O parkinsonismo pode estar acompanhado por características comportamentais ou de linguagem ou apresentar somente o parkinsonismo unilateral, apraxia e síndrome da mão alienígena (um fenômeno no qual os membros superiores realizam movimentos involuntários complexos e que pode ser observado

na degeneração corticobasal [DCB] ou o parkinsonismo bilateral, queda e paralisia vertical do olhar (paralisia supranuclear progressiva [PSP]). Às vezes, é observada uma apresentação de DCB/PSP concomitantes. A demência frontotemporal (DFT) também pode apresentar características de esclerose lateral amiotrófica (ELA); com uma história familiar forte de predominância de ELA no sexo masculino; manifestando-se por vários meses de indiferença, isolamento emocional, irritabilidade, comportamento rude, esquecimento e avidez alimentar. Hiper-reflexia e fasciculações da língua podem estar presentes, embora isso seja insuficiente para um diagnóstico formal de ELA.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Uma história social completa e um exame clínico são as primeiras etapas em relação a um diagnóstico de DFT. Quando um clínico geral suspeitar de DFT em um adulto de <70 anos de idade ou quando houver história familiar de demência, ele deve encaminhar o paciente a um serviço ou especialista em avaliação de memória para uma avaliação abrangente.[33]

História

As histórias familiar e pessoal devem ser obtidas, de forma independente, de um indivíduo que conhecia o paciente antes do início da doença, para relatar os aspectos duradouros de temperamento, caráter, atitudes e hábitos. Entretanto, a DFT pode ser especialmente difícil de diagnosticar em homens com história de traumatismo cranioencefálico/abuso de álcool e pequenos delitos com ou sem violência.

As características comuns no início são:

- Início insidioso de embrutecimento na personalidade, no comportamento social e nos hábitos
- Perda gradualmente progressiva da fluência ou compreensão da linguagem
- Falta de cuidados pessoais progressiva e abandono de trabalho, atividades e contatos sociais.

Também é essencial determinar a cronologia dos sintomas. Na DFT, as alterações de personalidade, linguagem, hábitos e atividades geralmente precedem o desenvolvimento do comprometimento de memória, desorientação ou apraxias. A DFT também pode estar associada a quedas e sintomas de parkinsonismo. Tais características são sugestivas de DFT com parkinsonismo, degeneração corticobasal e paralisia supranuclear progressiva. A DFT também pode estar associada ao desgaste e à fraqueza musculares, sugerindo esclerose lateral amiotrófica. O médico também deve perguntar sobre episódios prévios sugestivos de sintomas de transtorno mental (tratados ou não), como depressão ou mania recorrentes. Tais episódios podem indicar um transtorno psiquiátrico primário, em vez de DFT. Compulsões que levam ao sofrimento provavelmente não são provocadas por DFT, pois na DFT, elas não estão normalmente associadas ao sofrimento emocional.

Também deve ser explorada a possibilidade de haver condições como hipertireoidismo (perguntando, por exemplo, sobre intolerância ao calor, perda de peso, apesar da ingestão excessiva de alimentos, tremores e palpitações), pois as características do hipertireoidismo, como irritabilidade, inquietação, aumento da ingestão de alimentos (com diminuição da saciedade) e distraibilidade podem mimetizar as apresentações da DFT.

Finalmente, a documentação cuidadosa das formas de incapacidade compõe a base do planejamento do tratamento. As incapacidades incluem desorientação, comunicação comprometida, falhas no autocuidado e na socialização, perda de controle vesical e intestinal e incapacidade de se vestir.

Exame

Os pacientes com demência frontotemporal (DFT) podem não apresentar anormalidade neurológica ou comprometimento cognitivo no início da doença. Alguns pacientes apresentam sinais motores sutis e/ou deficits cognitivos de execução no início da doença. Os sinais sutis sugestivos de disfunção do lobo frontal surgem com a progressão da doença, incluindo um ou mais reflexos como o glabellar, orbicular da boca (snout), de sucção, de procura (rooting) ou de preensão. Entretanto, muitos pacientes manifestam o parkinsonismo, apresentando também alguma combinação de tremor em repouso, hipofonia, lentidão de movimento, menor variação nas expressões faciais, postura inclinada e instabilidade da marcha. Quando presente, a esclerose lateral amiotrófica é caracterizada por fraqueza progressiva assimétrica dos músculos espinhais ou bulbares, que pode estar acompanhada por fraqueza faríngea.

Testes cognitivos

A realização dos testes cognitivos deveria ser registrada na avaliação inicial e, subsequentemente, em intervalos de cerca de 6 meses. Não é incomum que as pontuações do teste cognitivo estejam na faixa normal por até um ano após a apresentação, diminuindo de modo constante por cerca de 3 a 4 anos antes de o paciente não poder ser mais testado. O Miniexame do Estado Mental (MEEM) ainda é o teste cognitivo simples mais usado (e mais bem compreendido), com seções sobre orientação, registro, memória verbal, compreensão e capacidade visuoespacial. As pontuações para cada seção devem ser registradas separadamente. Como alternativa, a avaliação cognitiva de Montreal (MoCA) pode ser usada para avaliar o declínio da cognição ao longo do tempo.[34] O declínio do desempenho cognitivo tem valor prognóstico; a taxa prévia de declínio, quando registrada de modo confiável, fornece uma boa indicação da taxa de declínio cognitivo no futuro. O prejuízo de processamento emocional é detectável em todos os 3 subtipos de DFT, sendo uma característica clínica importante na DFT de variante comportamental e na demência semântica.[35] As respostas emocionais frequentemente confundem a interpretação dos resultados do teste cognitivo, de modo que avaliações longitudinais cuidadosas são necessárias para dar suporte ao diagnóstico.

Uma bateria de avaliações frontais é útil quando a história clínica estiver incompleta ou for insatisfatória, ou quando a história não estabelecer claramente o comprometimento cognitivo nem fornecer diferenciação entre a doença de Alzheimer e outras formas de demências. Trata-se de um teste à beira do leito que pode ser realizado em 10 minutos. Consiste em 6 subgrupos:[36]

1. Conceitualização e raciocínio abstrato (teste de similaridades)
2. Flexibilidade mental (teste de fluência verbal)
3. Programação motora e ação de controle executivo (sequências motoras de Luria)
4. Resistência à interferência (instruções conflitantes)
5. Controle inibitório (teste go/no-go)
6. Autonomia ambiental (comportamento de preensão).

As baterias de teste formais são úteis se o diagnóstico ainda é incerto. Estas são realizadas por especialistas e neuropsicólogos e ajudam no diagnóstico, pois documentam uma predominância de deficits nos domínios executivos e/ou de linguagem da cognição, com relativa diminuição de memória, orientação e praxia. As escalas neurocomportamentais também podem ser úteis na diferenciação de outras formas de demência.[37]

A evolução da DFT difere bastante da maioria dos outros subtipos de demência porque os problemas de memória não são graves nos estágios precoces. A maioria das escalas de classificação de demência é enviesada em relação à detecção do agravamento da doença de Alzheimer. A escala de classificação

frontotemporal (FRS) foi desenvolvida especificamente para a DFT e pode detectar deterioração funcional ao longo de 12 meses.[38] O nível da gravidade da demência é mais precisamente estimado pela FRS que por escalas convencionais de classificação de demências.

Avaliação laboratorial

Testes de rastreamento de rotina que devem ser realizados na apresentação para descartar outras doenças incluem:

- Hemograma completo
- Velocidade de hemossedimentação
- proteína C-reativa
- Hormônio estimulante da tireoide
- T4 livre
- Perfil metabólico
- Função renal
- Testes da função hepática
- Níveis séricos de vitamina B12
- Níveis de folato sérico
- Teste sorológico para sífilis
- O teste sorológico para doença de Lyme (ensaio de imunoadsorção enzimática).
- Teste sorológico para HIV.

Os resultados dos testes hematológicos, sorológicos e bioquímicos são geralmente normais. Estudos do líquido cefalorraquidiano (LCR) ainda não têm valor diagnóstico, mas a elevação acentuada de proteína de cadeia leve de neurofilamento pode ser útil em alguns casos.[39]

Exame imagiológico do cérebro

As boas práticas devem se basear em encaminhamento a centros terciários para um especialista nessa área, que vai optar por técnicas de exame para cérebro de acordo com o que estiver disponível localmente, com as relações de custo-benefício quando nenhum tratamento estiver disponível, e com a probabilidade de o diagnóstico de demência frontotemporal (DFT) ser substituído por um diagnóstico genético.

Em geral, os exames de neuroimagem cerebral (tomografia computadorizada [TC] ou ressonância nuclear magnética [RNM]) e de neuroimagem funcional (tomografia por emissão de pósitrons [PET] ou tomografia computadorizada por emissão de fóton único [SPECT]) são úteis para demonstrar a atrofia regional característica (predominantemente nos lobos frontal e/ou temporal) que frequentemente evidencia a assimetria esquerda-direita.[40] Deve-se solicitar TC ou RNM (preferível) sempre que houver suspeita diagnóstica. Se os resultados forem normais ou indeterminados, uma tomografia por emissão de pósitrons com fluordesoxiglucose (FDG-PET) poderá ser usada.[41] A imagem por FDG-PET também é indicada na avaliação de demência progressiva e neurodegeneração em pacientes com comprometimento cognitivo leve.[42]

Estudos da estrutura fina das redes neuronais adultas e "centros" de rede sub-regionais específicos provavelmente oferecem referências normativas no diagnóstico diferencial de demências comuns incluindo demência frontotemporal (DFT).[43] De forma geral, na DFT, ruptura da substância branca é mais grave que dano da substância cinzenta.[44]

Teste genético

Os testes genéticos não estão normalmente disponíveis nos serviços genéticos clínicos de rotina para identificar uma mutação conhecida relevante. O contexto clínico é raramente esclarecedor; um diagnóstico clínico do subtipo de demência é frequentemente temporário, com ausência de neuropatologias nos familiares afetados. Caso o teste genético para fins diagnósticos seja realizado, mesmo que isso raramente ocorra, a equipe de genética clínica precisa de recursos laboratoriais suficientes para diferenciar entre os subtipos de demência.[45]

Uma classificação molecular completa das demências de início precoce (incluindo a DFT) não está disponível, mas continua despertando muito interesse de pesquisa. O teste genético deve ser considerado dentro do contexto de um serviço de genética clínica com a capacidade de oferecer suporte educacional e psicológico para as famílias afetadas.

O teste genético (para proteína tau associada aos microtúbulos [MAPT], progranulina [PGRN]) deve ser realizado caso os resultados possam contribuir para decisões relacionadas à gravidez. Caso contrário, ele é geralmente reservado para pacientes com linhagem de herança autossômica dominante por 3 gerações.[46] Também pode ser razoável solicitar o teste quando a evidência de transmissão familiar for forte em uma linhagem menor ou menos completa.[25]

Exame do tecido cerebral

O exame neuropatológico é o padrão para o diagnóstico definitivo. Os espécimes podem ser obtidos por biópsia cerebral, mas isso geralmente não é recomendado. Portanto, a confirmação patológica é normalmente obtida no final da vida e é especialmente importante na caracterização da demência familiar.

O diagnóstico neuropatológico baseia-se em critérios formais.[28] [47] No exame macroscópico, é encontrada atrofia regional afetando predominantemente os lobos frontais e/ou temporais. No exame microscópico, a maioria das DFTs (>90% em algumas estimativas) pode ser classificada como uma tauopatia ou uma proteinopatia da proteína de ligação TAR-DNA (TDP)-43. As patologias raras contribuem para o restante dos casos.[6]

Fatores de risco

Fortes

mutações do gene MAPT

- Várias mutações do gene MAPT no cromossomo 17 foram descritas desde que o locus foi identificado em 1998.[16] [17] Essas mutações autossômicas dominantes normalmente resultam em uma DFT com fenótipo de parkinsonismo (DFT com parkinsonismo, degeneração corticobasal [DCB] e paralisia supranuclear progressiva [PSP]). Foi relatado que mutações específicas podem originar vários fenótipos e tipos patológicos diferentes.[31]

mutações do gene PGRN

- Várias mutações do gene PGRN no cromossomo 17 foram descritas desde que o locus foi identificado em 2006.[18] [19] Essas mutações autossômicas dominantes normalmente resultam em uma DFT com fenótipo comportamental que pode estar associada a comprometimentos acentuados na compreensão semântica (DFT, demência semântica).

Fracos

trauma cranioencefálico

- Há evidências preliminares vinculando a DFT a traumas cranioencefálicos em um passado distante (isto é, décadas antes do início da demência).^[32] Ainda não é claro se esse risco é específico à DFT, já que o trauma cranioencefálico tem sido associado à doença de Alzheimer. Também não se sabe se o trauma cranioencefálico influencia a idade de início da demência em pacientes com mutação MAPT ou PGRN.

doença tireoidiana

- Um fator de risco possível para DFT encontrado em um relato,^[32] que ainda aguarda mais estudos de replicação.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

alteração da personalidade e dos hábitos, com embrutecimento do comportamento social (comum)

- Predominância na apresentação do embrutecimento da personalidade, conforme manifestada pela inobservância das convenções sociais, aparência desleixada, impaciência e irritabilidade, disputa argumentativa, comentários libidinosos e indiscretos, comportamentos infantis e impulsivos, perda de empatia e preocupação com outras pessoas, compulsões e adesão rígida a rotinas.
- O prejuízo de processamento emocional é detectável em todos os 3 subtipos de DFT, sendo uma característica clínica importante na DFT de variante comportamental e na demência semântica.^[35]

perda progressiva da fluência ou compreensão da linguagem (comum)

- Na DFT, as alterações de personalidade, linguagem, hábitos e atividades geralmente precedem o desenvolvimento do comprometimento de memória, desorientação ou apraxias.

desenvolvimento do comprometimento de memória, desorientação ou apraxias (comum)

- Na DFT, as alterações de personalidade, linguagem, hábitos e atividades geralmente precedem o desenvolvimento do comprometimento de memória, desorientação ou apraxias.

falta de cuidados pessoais progressiva e abandono de trabalho, atividades e contatos sociais (comum)

- Geralmente, chega ao médico com história de falta de cuidados pessoais progressiva e abandono de trabalho, atividades e contatos sociais.

Outros fatores de diagnóstico

pico de idade de início na metade da sexta década de vida (comum)

- Início de um declínio progressivo cognitivo e comportamental na meia idade ou antes (picos de início na sexta década, geralmente por volta dos 55 anos).^[1] A demência frontotemporal (DFT) representa 20% a 50% da demência com início antes dos 65 anos.^{[1] [48]}

história familiar de demência frontotemporal (DFT) (comum)

- Cerca de 10% dos casos provavelmente apresentam uma transmissão autossômica dominante. As formas comportamentais de DFT são as mais herdáveis, mas as mutações conhecidas (nos genes MAPT [proteína tau associada aos microtúbulos] e PGRN [progranulina]) representam <20% dos casos.[22]

hábitos alimentares alterados (comum)

- Os pacientes também podem ter hábitos alimentares alterados, incluindo manias, empanturramento e avidez alimentar.

falta de atenção, preocupações infantis, economia de esforço e resposta impulsiva (comum)

- Eles são frequentemente observados durante a administração dos testes cognitivos e podem representar pontuações de teste mais baixas.

sinais de esclerose lateral amiotrófica (ELA) (incomum)

- A DFT também pode estar associada à ELA, sendo que os sinais incluem fraqueza assimétrica progressiva dos músculos espinhais e bulbares e desgaste muscular.

sintomas parkinsonianos (incomum)

- Os sintomas incluem tremor em repouso, hipofonia, lentidão de movimento, menor variação nas expressões faciais, postura inclinada e instabilidade da marcha (que também está associada à DFT e é sugestiva de DFT com parkinsonismo), degeneração corticobasal (DCB) e paralisia supranuclear progressiva (PSP).

fasciculações, atrofia, hiper-reflexia e outros sinais de doença do neurônio motor (incomum)

- Pacientes manifestam menos comumente sinal de doença do neurônio motor.

reflexos glabellares, orbicular da boca (snout), de sucção, de procura (rooting) ou de preensão (incomum)

- A maioria dos pacientes apresenta um exame neurológico normal nos estágios precoces ou pode apresentar sinais sugestivos de disfunção do lobo frontal.

perda da controle vesical e intestinal (incomum)

- Geralmente ocorre em um estágio avançado da doença, embora alguns homens apresentem urgência e incontinência urinária.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
testes cognitivos formais <ul style="list-style-type: none"> A realização dos testes cognitivos deveria ser registrada na avaliação inicial e, subsequentemente, em intervalos de cerca de 6 meses. O Miniexame do Estado Mental (MEEM) ainda é o teste cognitivo simples mais usado (e mais bem compreendido), com seções sobre orientação, registro, memória verbal, compreensão e capacidade visuoespacial. As pontuações para cada seção devem ser registradas separadamente. Como alternativa, a avaliação cognitiva de Montreal (MoCA) pode ser usada para avaliar o declínio da cognição ao longo do tempo.^[34] Uma bateria de avaliações frontais é útil quando a história clínica estiver incompleta ou for insatisfatória, ou quando a história não estabelecer claramente o comprometimento cognitivo nem fornecer diferenciação entre a doença de Alzheimer e outras formas de demências. Trata-se de um teste à beira do leito que pode ser realizado em 10 minutos.^[36] O prejuízo de processamento emocional é detectável em todos os 3 subtipos de DFT, sendo uma característica clínica importante na DFT de variante comportamental e na demência semântica.^[35] As respostas emocionais frequentemente confundem a interpretação dos resultados do teste cognitivo, de modo que avaliações longitudinais cuidadosas são necessárias para dar suporte ao diagnóstico. A escala de classificação frontotemporal (FRS) mostra que os subtipos de DFT podem variar amplamente em termos de índices de progresso.^[38] O nível da gravidade da demência é mais precisamente estimado pela FRS que por escalas convencionais de classificação de demências. 	baixo desempenho desproporcional no comportamento da realização do teste e/ou em testes de função executiva; prejuízo de processamento emocional
ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica <ul style="list-style-type: none"> Deve-se solicitar TC ou RNM (preferível) sempre que houver suspeita diagnóstica. Se os resultados forem normais ou indeterminados, uma tomografia por emissão de pósitrons com fluordesoxiglucose (FDG-PET) poderá ser usada.^[42] 	atrofia focal dos lobos frontal e/ou temporal anterior; frequentemente a atrofia é caracterizada por assimetria esquerda-direita
tomografia computadorizada (TC) cerebral <ul style="list-style-type: none"> Deve-se solicitar TC ou RNM (preferível) sempre que houver suspeita diagnóstica. Se os resultados forem normais ou indeterminados, uma tomografia por emissão de pósitrons com fluordesoxiglucose (FDG-PET) poderá ser usada.^[42] 	atrofia focal dos lobos frontal e/ou temporal anterior; frequentemente a atrofia é caracterizada por assimetria esquerda-direita
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Solicitado para descartar a anemia. 	geralmente normais
velocidade de hemossedimentação sérica <ul style="list-style-type: none"> Solicitada para o rastreamento de doenças inflamatórias. 	geralmente normais
proteína C-reativa sérica <ul style="list-style-type: none"> Solicitada para o rastreamento de doenças inflamatórias. 	geralmente normais

Exame	Resultado
hormônio estimulante da tireoide (TSH) sérico <ul style="list-style-type: none"> Solicitado para descartar o hipertireoidismo. O TSH está baixo no hipertireoidismo. 	geralmente normais
T4 livre <ul style="list-style-type: none"> Solicitado para descartar o hipertireoidismo. O T4 livre está elevado no hipertireoidismo. 	geralmente normais
perfil metabólico <ul style="list-style-type: none"> Solicitado para excluir níveis anormais de sódio, cálcio e glicose. 	geralmente normais
ureia sérica <ul style="list-style-type: none"> Solicitada para descartar outras causas de declínio cognitivo, como insuficiência renal. 	geralmente normais
creatinina sérica <ul style="list-style-type: none"> Solicitada para descartar outras causas de declínio cognitivo, como insuficiência renal. 	geralmente normais
TFHs <ul style="list-style-type: none"> Solicitados para descartar outras causas de declínio cognitivo, como insuficiência hepática. 	geralmente normais
níveis séricos de vitamina B12 <ul style="list-style-type: none"> Solicitados para descartar o declínio cognitivo secundário à anemia megaloblástica/perniciosa. 	geralmente normais
níveis de folato sérico <ul style="list-style-type: none"> Solicitados para descartar o declínio cognitivo na deficiência de folato. 	geralmente normais
sorologia para sífilis <ul style="list-style-type: none"> Pode ser positiva para sífilis. 	geralmente normais
teste de vírus da imunodeficiência humana (HIV) <ul style="list-style-type: none"> Positivo na demência no HIV. 	geralmente normais
ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) sérico <ul style="list-style-type: none"> Pode ser positivo para anticorpos contra <i>Borrelia burgdorferi</i> na doença de Lyme. 	geralmente normais

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
tomografia computadorizada cerebral por emissão de fóton único <ul style="list-style-type: none"> O teste deve ser solicitado se o resultado da TC ou da RNM for normal ou indeterminado. Se o resultado for indeterminado, uma PET poderá ser considerada. 	hipoperfusão focal dos lobos frontal e/ou temporal anterior; frequentemente assimétrica

Exame	Resultado
tomografia por emissão de pósitrons (PET) com fluorodeoxiglicose (FDG) cerebral <ul style="list-style-type: none"> Uma FDG-PET poderá ser solicitada se o resultado da tomografia computadorizada por emissão de fóton único for normal ou indeterminado.[42] A imagem por FDG-PET também é indicada na avaliação de demência progressiva e neurodegeneração em pacientes com comprometimento cognitivo leve.[42] 	hipometabolismo focal nos lobos frontal e/ou temporal anterior; frequentemente assimétrico
biópsia do cérebro <ul style="list-style-type: none"> O exame neuropatológico é o padrão para o diagnóstico definitivo. Os espécimes podem ser obtidos por biópsia cerebral, mas isso geralmente não é recomendado. Portanto, a confirmação patológica é normalmente obtida no final da vida e é especialmente importante na caracterização da demência familiar. As tauopatias (DFT-tau) são caracterizadas por inclusões neuronais e gliais imunorreativas à tau. As características adicionais distinguem as tauopatias, como a região cerebral primariamente afetada, a morfologia dos neurônios afetados e a composição molecular, morfologia e distribuição das inclusões em neurônios e na glia.[28] As proteinopatias TDP-43 são caracterizadas por inclusões citoplasmáticas e intranucleares imunorreativas à ubiquitina, P62 e TDP-43 (e negativas para tau). Essas doenças foram subclassificadas de acordo com a morfologia e distribuição das inclusões.[49] [50] 	no exame macroscópico, é encontrada a atrofia regional afetando predominantemente os lobos frontal e/ou temporal; no exame microscópico, a maioria das DFTs (mais de 90%), segundo algumas estimativas, pode ser classificada como uma tauopatia ou uma proteinopatia TDP-43 e as patologias raras contribuem para o restante dos casos

Novos exames

Exame	Resultado
teste genético <ul style="list-style-type: none"> Usado quando a história familiar mostra que a demência ocorreu em 3 gerações sucessivas (isto é, uma linhagem de demência de 3 gerações). Também pode ser razoável solicitar o teste quando a evidência de transmissão familiar for forte em uma linhagem menor ou menos completa.[25] Caso o teste genético para fins diagnósticos seja realizado, mesmo que isso raramente ocorra, a equipe de genética clínica precisa de recursos laboratoriais suficientes para diferenciar entre os subtipos de demência.[45] 	demonstração de mutações nos genes MAPT (proteína tau associada aos microtúbulos) ou PGRN (progranulina) tipicamente; CHMP2B e outras mutações são raras; a análise pode identificar um gene associado a uma demência diferente (como doença de Alzheimer), sendo que nessas circunstâncias o caso é de uma fenocópia de DFT
análise do líquido cefalorraquidiano <ul style="list-style-type: none"> Estudos do líquido cefalorraquidiano (LCR) ainda não têm valor diagnóstico, mas a elevação acentuada de proteína de cadeia leve de neurofilamento em alguns casos pode ser útil.[39] 	elevação de proteína de cadeia leve de neurofilamento

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Doença de Alzheimer (DA)	<ul style="list-style-type: none"> A TC mostra atrofia global na DA e atrofia focal na DFT. Entretanto, a ressonância nuclear magnética (RNM) estrutural normalmente mostra perdas regionais nas regiões temporoparietais na DA e nas regiões temporofrontais na DFT. O exame físico não diferencia de forma confiável essas condições, porque geralmente não se observa problemas. Uma característica principal, que pode diferenciar entre DFT e DA, é a preservação relativa da memória. 	<ul style="list-style-type: none"> A TC/RNM mostra atrofia global na DA e atrofia focal na DFT. Uma tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) ou tomografia por emissão de pósitrons (PET) no início da DA geralmente mostra anormalidade nos lobos parietal e cíngulo posterior.^[51]
Demência com corpos de Lewy (DCL)	<ul style="list-style-type: none"> A DCL é caracterizada pela predominância de amnésia, flutuação na cognição, alucinações visuais e parkinsonismo nos estágios precoces da doença. A personalidade e o comportamento estão relativamente preservados. As alucinações visuais são muito raras na DFT.^[52] 	<ul style="list-style-type: none"> A TC/RNM mostra atrofia global na DCL e atrofia focal na DFT. Uma SPECT ou PET no início da DCL geralmente mostra anormalidade nos lobos parietal e occipital.^[51]
Transtorno bipolar	<ul style="list-style-type: none"> Episódios de mania e depressão normalmente começam na terceira década de vida, com remissão completa entre os episódios. Quando a mania surge tardiamente, após os 60 anos de idade, ela pode ser atribuída a doenças cerebrais (cerebrovascular, trauma, neoplasia, supressão de medicamento e/ou intoxicação) em >80% dos casos. 	<ul style="list-style-type: none"> A neuroimagem cerebral é geralmente normal no transtorno bipolar.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Depressão maior	<ul style="list-style-type: none"> A depressão maior é caracterizada pela predominância acentuada de humor triste, anedonia, desesperança, pensamentos suicidas, lentificação, insônia e estado mental de autodepreciação e pessimismo. É muito provável que seja confundida com o tipo apático de DFT. 	<ul style="list-style-type: none"> A neuroimagem cerebral é geralmente normal na depressão maior.
Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)	<ul style="list-style-type: none"> O início do TOC normalmente ocorre na segunda e terceira décadas de vida. A remissão pode não ser completa entre os episódios, mas o TOC pode ser diferenciado por uma longa anamnese e pela associação das compulsões com insight preservado e ansiedade acentuada. Pacientes com início precoce das demências frequentemente tentam lidar com o seu comprometimento cognitivo impondo ordem para ameaças de confusão. 	<ul style="list-style-type: none"> A neuroimagem cerebral é geralmente normal no TOC e mostra atrofia regional, hipoperfusão ou hipometabolismo na DFT.
Transtornos de abuso de substâncias	<ul style="list-style-type: none"> Os estados de intoxicação provocados por estimulantes, álcool e outros agentes podem mimetizar a DFT ao produzir euforia, desinibição, impulsividade e prejuízo de julgamento, mas esses estados são geralmente transitórios. As marcas de agulha e locais de perfuração podem estar visíveis nos braços, pernas e pescoço, ao longo do traçado das veias superficiais. 	<ul style="list-style-type: none"> A toxicologia sérica e urinária geralmente identificará a substância de abuso.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Demência vascular	<ul style="list-style-type: none"> A demência vascular pode mimetizar a DFT ao manifestar, principalmente, apatia, disfunção executiva ou transtorno comportamental (impulsividade e irritabilidade) e preservação relativa da memória. 	<ul style="list-style-type: none"> A tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância nuclear magnética (RNM) cerebral mostrará a evidência de acidente vascular cerebral; lacunas nos gânglios da base e do tálamo; ou gliose acentuada da substância branca frontal, subcortical e profunda.
Tumor cerebral primário	<ul style="list-style-type: none"> As manifestações cognitivas de tumor cerebral dependem de onde ele está localizado. Os tumores nos lobos frontais podem apresentar uma diminuição da atenção e do estado de alerta, disfunção executiva e julgamento social comprometido. Os tumores nos lobos temporais podem se manifestar com afasia não fluente e transtorno de memória. 	<ul style="list-style-type: none"> A neuroimagem cerebral mostrará um tumor bem como uma penumbra de edema e compressão das estruturas cerebrais adjacentes.
Hipertireoidismo	<ul style="list-style-type: none"> As características do hipertireoidismo, como irritabilidade, inquietação, aumento da ingestão de alimentos (com diminuição da saciedade) e distraibilidade, podem resultar em uma apresentação que mimetiza a DFT. 	<ul style="list-style-type: none"> No hipertireoidismo, a análise dos níveis sanguíneos normalmente mostra níveis elevados do hormônio estimulante da tireoide e níveis muito baixos de T4 livre.
Hidrocefalia de pressão normal	<ul style="list-style-type: none"> Características de perfil fronto-subcortical com lentificação psicomotora e deficits da função executiva, como diminuição da fluência verbal, podem mimetizar DFT. 	<ul style="list-style-type: none"> Exames de neuroimagem cerebral mostrarão aumento generalizado dos quatro ventrículos.
Demência associada ao vírus da imunodeficiência humana (HIV)	<ul style="list-style-type: none"> Características como apatia, distúrbios comportamentais e depressão podem mimetizar DFT. 	<ul style="list-style-type: none"> O teste de sorologia é positivo para o HIV.

Critérios de diagnóstico

Critérios Neary de degeneração do lobo frontotemporal[5]

São os critérios mais amplamente usados para o diagnóstico de DFT na prática e na pesquisa. Esses critérios enfatizam as 3 síndromes clínicas, caracterizadas por transtorno de personalidade, cognição social e conduta social, afasia progressiva ou agnosia associativa progressiva. Dentre essas 3 categorias, os sintomas que definem a síndrome são especificados. Portanto, o declínio insidioso na conduta social e pessoal, na demonstração de emoções e no insight caracteriza a síndrome demencial frontal; agramatismo, anomia, conversas vagas e parafasias, em alguma combinação, caracterizam a síndrome de afasia; e perda de reconhecimento de faces e objetos, a síndrome de agnosia. O diagnóstico é de exclusão, pelo início abrupto ou evidência de lesão cerebrovascular.

Critérios de MacKhan para o diagnóstico clínico e patológico de DFT[47]

A intenção dos autores desses critérios era desenvolver critérios para a prática clínica que enfatizassem a facilidade de uso. Os critérios estipulam que a DFT é caracterizada por alterações precoces e progressivas na personalidade ou linguagem em gravidade suficiente para provocar a incapacidade funcional. Os critérios sugerem que é um diagnóstico de exclusão, pois especificam os que necessitam que a alteração cognitiva e a incapacidade não sejam atribuídas à doença cerebrovascular, ao delirium, ao abuso de substância ou aos transtornos psiquiátricos. Esses critérios não são usados geralmente para pesquisa.

Critérios de Lund-Manchester[53]

Reconhece 3 síndromes principais: DFT, afasia progressiva não fluente e afasia semântica.

Critérios para FTD do National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)[47]

Reconhece 2 apresentações principais: comportamental (frontal) e de linguagem (temporal).

Critérios de consenso internacional para variante comportamental da demência frontotemporal[7]

O International Behavioural Variant FTD Criteria Consortium desenvolveu diretrizes revisadas para o diagnóstico de variante comportamental da demência frontotemporal (vcDFT). Esses critérios mostram, de forma encorajadora, alta sensibilidade e especificidade quando aplicados aos pacientes com demência de início precoce[7] e fornecem uma ferramenta útil tanto para pesquisadores especialistas quanto para clínicos gerais.[8] [9]

I. Doença neurodegenerativa

O seguinte sintoma deve estar presente para preencher os critérios de vcDFT:

- A. Mostra deterioração progressiva do comportamento e/ou cognição por observação ou história (fornecida por um informante competente).

II. Possível vcDFT

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no site web atualizada pela última vez em: Aug 16, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

Três dos seguintes sintomas comportamentais/cognitivos (A-F) devem estar presentes para preencher os critérios. A averiguação requer que os sintomas sejam persistentes e recorrentes, em vez de eventos isolados e raros.

- A. Desinibição comportamental precoce* (um dos seguintes sintomas [A.1-A.3] deve estar presente):
 - A.1. Comportamento socialmente inadequado
 - A.2. Perda dos modos ou do decoro
 - A.3. Atitudes impulsivas, imprudentes e descuidadas
- B. Apatia ou inércia precoces (um dos seguintes sintomas [B.1-B.2] deve estar presente):
 - B.1. Apatia
 - B.2. Inércia
- C. Perda precoce da compaixão ou empatia (um dos seguintes sintomas [C.1-C.2] deve estar presente):
 - C.1. Diminuição da resposta a necessidades ou sentimentos de outras pessoas
 - C.2. Diminuição de interesse social, capacidade de se relacionar ou afeto pessoal
- D. Comportamento persistente, estereotipado ou compulsivo/ritualístico precoce (um dos seguintes sintomas [D.1-D.3] deve estar presente):
 - D.1. Movimentos repetitivos simples
 - D.2. Comportamentos complexos, compulsivos e ritualísticos
 - D.3. Fala estereotipada
- E. Hiperoralidade ou mudanças alimentares (um dos seguintes sintomas [E.1-E.3] deve estar presente):
 - E.1. Mudanças das preferências alimentares
 - E.2. Compulsão alimentar, aumento do consumo de álcool ou cigarros
 - E.3. Exploração oral ou consumo de objetos não comestíveis
- F. Perfil neuropsicológico: deficits de execução/geração com memória e funções visuoespaciais relativamente poupadas (todos os sintomas a seguir [F.1-F.3] devem estar presentes):
 - F.1. Deficits em tarefas executivas
 - F.2. Memória episódica relativamente poupada
 - F.3. Habilidades visuoespaciais relativamente poupadas.

III. Provável vcDFT

Todos os sintomas a seguir (A-C) devem estar presentes para preencher os critérios.

- A. Preenche os critérios para possível vcDFT
- B. Apresenta declínio funcional significativo (conforme relatos do cuidador ou evidenciado pela Escala de Classificação Clínica de Demência [Clinical Dementia Rating] ou escores do Questionário de Atividades Funcionais)
- C. Resultados de imagem consistentes com vcDFT (uma das opções a seguir [C.1-C.2] deve estar presente):

- C.1. Atrofia temporal frontal e/ou anterior na ressonância nuclear magnética (RNM) ou tomografia computadorizada (TC)
- C.2. Hipoperfusão temporal frontal e/ou anterior ou hipometabolismo na tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT).

IV. Variante comportamental da demência frontotemporal (DFT) com patologia definida de degeneração lobar frontotemporal (DLFT)

O critério A e o critério B ou C devem estar presentes para preencher os critérios

- A. Preenche os critérios para possível ou provável vcDFT
- B. Evidência histopatológica de DLFT à biópsia ou no post mortem
- C. Presença de uma mutação patogênica conhecida.

V. Critérios de exclusão para vcDFT

Os critérios A e B devem ser respondidos negativamente para qualquer diagnóstico de vcDFT. O critério C pode ser positivo para possível vcDFT, mas deve ser negativo para provável vcDFT.

- A. O padrão de deficits é mais bem justificado por outro distúrbio clínico ou de sistema nervoso não degenerativo
- B. O distúrbio comportamental é mais bem justificado por um diagnóstico psiquiátrico
- C. Biomarcadores são um forte indicativo da doença de Alzheimer ou outro processo neurodegenerativo.

*Já que a diretriz geral "precoce" se refere a manifestação de sintomas nos primeiros 3 anos.

Abordagem passo a passo do tratamento

Em comum com as outras formas de demência, o tratamento da DFT é baseado na necessidade de garantir a segurança do paciente e de outras pessoas, tranquilizar e dar suporte aos pacientes e cuidadores e fornecer orientação adequada e supervisão a uma equipe de cuidados que enfrenta problemas no manejo de complicações comportamentais e das suas consequências práticas.

Cuidados de suporte

A primeira etapa do tratamento de pacientes com DFT é orientar o paciente e os cuidadores sobre a doença, dedicando maior atenção às características principais e ao modo como elas se traduzem nas necessidades do paciente. Uma discussão inicial oferece o contexto para apresentar planos preliminares que atendem às necessidades do momento e prever os problemas comportamentais. Também é importante abordar as necessidades do tratamento em longo prazo, pois o planejamento e a ação precoces maximizam as opções e a capacidade de participação do paciente. A equipe clínica deve iniciar processos que capacitem os cuidadores a auxiliar o paciente na tomada de decisões relacionadas à saúde e propriedade, ao gerenciamento de finanças, à administração de remédios, ao preparo de refeições etc. Os gestores de caso, junto com os médicos da família, podem ter um papel no atendimento às necessidades do paciente. Eles devem coordenar e integrar encaminhamentos, transições e comunicações em todas as agências envolvidas na avaliação, tratamento, suporte e cuidado de pessoas com demência e de seus cuidadores e familiares.[54]

Os problemas comportamentais surgem quando as necessidades não são atendidas adequadamente. Esses comportamentos anormais são causados pela doença, ou por reações de má adaptação à doença, e requerem intervenções mais direcionadas. Há 2 abordagens básicas para esses problemas:

- Desenvolver intervenções ambientais ou comportamentais para problemas como alimentação compulsiva, mobilidade, indiscrições e deslizes de comportamento social
- Prescrever medicamentos para estados como compulsões, ansiedade, insônia e agitação, embora os medicamentos devam ser geralmente usados como último recurso, iniciando com a menor dose e aumentando gradativamente.

Uma etapa inicial importante é identificar e listar cuidadosamente todos os medicamentos que o paciente está tomando. Essa lista deve ser analisada e atualizada regularmente, pois os efeitos adversos dos medicamentos (por exemplo, sedação, confusão, desorientação, inquietação, agitação e alucinação), se tomados isolados ou associados, podem provocar ou contribuir para a incapacidade cognitiva ou transtorno comportamental.

Intervenções farmacológicas e comportamentais

Com qualquer medicamento, uma dose mínima efetiva deve ser determinada por titulação da dose-resposta de acordo com cada caso. A regra, neste caso, é começar de baixo e ir devagar. A efetividade de intervenções farmacológicas não foi testada amplamente, embora alguns poucos ensaios clínicos indiquem que os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs) e a trazodona possam ser úteis.[55] Os inibidores da colinesterase não são usados no tratamento de DFT, e um potencial de exacerbação dos sintomas foi relatado.[56] As intervenções não medicamentosas ou comportamentais dependem da disponibilidade em oferecer um local seguro, onde os riscos de danos pessoais ou a terceiros possam ser previstos e contidos, com preservação da familiaridade e tranquilidade, embora tenham sido descritas intervenções sofisticadas baseadas no comportamento cognitivo e nas técnicas de

neurorreabilitação.[56] Além do problema relacionado à efetividade, a adesão aos tratamentos prescritos é frequentemente baixa e pode depender de persuasão e camuflagem, pois os pacientes geralmente não possuem o insight sobre a sua doença.

As estratégias disponíveis de manejo farmacológico podem ser apropriadas para algumas apresentações específicas, embora nesses casos não haja ensaios clínicos randomizados e controlados para dar suporte ao uso da farmacoterapia. Deve-se observar que os familiares, às vezes, estão muito preocupados que os sintomas sejam causados pelo uso excessivo de medicamentos. Opções farmacológicas devem ser consideradas quando opções não farmacológicas falharem. As seguintes opções têm sido usadas:

- Benzodiazepínicos ou neurolépticos para irritabilidade aguda, inquietação, agitação e agressividade.
- ISRS para compulsões que dominem ou interfiram de modo significativo na rotina diária.
- Mirtazapina é indicada para perturbações do sono; zolpidem, trazodona e clonazepam também podem ser considerados, mas os benzodiazepínicos são o último recurso.
- Amantadina para distraibilidade, perseveração e inquietação.
- Divalproato de sódio (ácido valproico e valproato de sódio na proporção de 1:1) para euforia, excitabilidade, mania, impulsividade, irritabilidade e inquietação persistente, agitação e agressão. Em 2018, a European Medicines Agency recomendou que o valproato e seus análogos sejam contraindicados durante a gravidez, em razão do risco de malformações congênitas e de problemas de desenvolvimento no lactente/criança.[57] Nos EUA, a prática padrão é a de que o valproato e seus análogos sejam prescritos durante a gravidez somente se outros medicamentos alternativos não forem aceitáveis ou não forem eficazes. Tanto na Europa quanto nos EUA, medicamentos com valproato não devem ser usados em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que exista um programa de prevenção da gravidez e certas condições sejam atendidas.[57]
- Topiramato para avidez alimentar.

Qualquer medicamento sedativo deve ser usado cautelosamente em demências de início precoce, incluindo DFT. Quando for necessária uma sedação rápida e as intervenções não medicamentosas falharem, ou quando houver probabilidade de lesão pessoal, um medicamento ansiolítico (por exemplo, lorazepam) pode oferecer benefícios úteis em curto prazo (<1 semana). Esses medicamentos também podem ser usados em associação planejada com os tratamentos não medicamentosos, embora seus benefícios no manejo em longo prazo do comportamento agressivo não estejam estabelecidos. Como alternativa, um medicamento neuroléptico pode ser usado. O tratamento deve ter duração limitada e ser revisado regularmente. Não há vantagens associadas a neurolépticos específicos, embora, para evitar a polimedicação, às vezes se dê preferência a antipsicóticos que possam ser usados com segurança por via oral e por injeção. As doses iniciais de um neuroléptico devem ter como meta alcançar o benefício ideal na mínima dose possível. A introdução da medicação e os princípios que regem seu uso devem ser discutidos com os cuidadores principais ou parentes do paciente. A avaliação regular da medicação sedativa deve incluir o exame para detecção de possíveis efeitos adversos parkinsonianos e acatisia, pois eles podem prolongar os problemas comportamentais (ou serem identificados de modo errado como problemas comportamentais).

Tratamento de doenças concomitantes

As complicações comportamentais podem ser decorrentes parcial ou totalmente de doenças concomitantes, como as infecções do trato urinário (ITUs), que podem se manifestar como piora da

confusão e desorientação, irritabilidade, agitação, alucinações e paranoia. O tratamento da doença subjacente geralmente determinará a resolução imediata do estado agudo.

Outra complicação comum da demência avançada é a pneumonia. A aspiração é uma causa comum, especialmente em pacientes que colocam muita comida na boca e naqueles que tosse ou engasgam durante a alimentação (manifestações da apraxia oral e faríngea e, menos comumente, da paralisia pseudobulbar). A pneumonia pode se manifestar como piora da confusão e desorientação, letargia, irritabilidade, agitação e alucinações. O tratamento geralmente determinará a resolução dos estados cognitivo e comportamental agudos, mas pode necessitar de antibióticos, terapia respiratória e, em casos graves, suporte respiratório.

O tratamento da pneumonia e das ITUs na DFT segue as diretrizes aceitas para o tratamento medicamentoso de idosos.[58] Primeiro, é necessário tomar cuidado quando houver suspeita de comprometimento renal e ajustar adequadamente as doses dos medicamentos. Há maior probabilidade de ocorrer toxicidade medicamentosa quando a excreção do medicamento estiver comprometida. Segundo, alguns antibióticos são associados à psicotoxicidade (por exemplo, as fluoroquinolonas). São antibióticos efetivos, se administrados isoladamente ou em associação com betalactâmicos, porém estão vinculados ao aumento do risco de confusão e torpor, que podem ser confundidos com sintomas de DFT. Terceiro, o tratamento de infecções na DFT é um desafio terapêutico exigente: dificuldades de deglutição e recusa em tomar medicamentos por via oral são frequentes e, quando outros medicamentos (antipsicóticos, anticolinérgicos ou anti-histamínicos) são usados, o risco de pneumonia é elevado. Quarto, os agentes causadores variam um pouco de acordo com o contexto do tratamento, mas, geralmente, as infecções adquiridas na comunidade, na instituição asilar e as infecções pulmonares adquiridas no hospital podem ser atribuídas a um ou mais micro-organismos do tipo *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* (incluindo o *Staphylococcus aureus* resistente à metilina [MRSA]), *Pseudomonas aeruginosa* e a muitos bacilos Gram negativos.

A escolha do esquema de antibioticoterapia depende da gravidade da doença, do contexto do tratamento e do agente causador. As decisões para suspender o tratamento não devem ser tomadas quando o paciente não estiver se sentindo bem e a infecção tiver sido detectada pela primeira vez, mas devem ser tomadas, se for o caso, quando o paciente estiver bem e após consulta aos parentes e à equipe sênior do asilo. Esse tipo de decisão deve ser registrado e estar disponível para avaliação.

Assistência domiciliar, serviços de repouso e cuidados domiciliares

Muitos pacientes não podem ser tratados em casa sem um auxílio profissional para oferecer descanso à família e supervisão e assistência ao paciente. Em muitos casos, o cuidado domiciliar contínuo não é mais possível em virtude da natureza do ambiente de cuidado (por exemplo, cônjuge que não pode se aposentar) ou de comportamentos problemáticos (por exemplo, deambular durante a noite, comportamento beligerante). Os serviços de cuidados diários podem proporcionar descanso aos cuidadores e pacientes desgastados e podem ser usados conjuntamente com os cuidados domiciliares. Pacientes que necessitam de cuidado residencial geralmente devem ser assistidos em uma unidade especializada em demência.

Cuidados no final da vida

Inevitavelmente, a DFT causará incapacidade profunda e morte. Portanto, é essencial determinar no início da doença as preferências do paciente e da sua família em relação às intervenções no final da vida. Os cuidados no final da vida geralmente estão voltados para o conforto e as necessidades

básicas. Nesse estágio da doença, as complicações comportamentais, exceto a falta de autocontrole e a letargia, são incomuns e não necessitam de intervenção farmacológica. As dificuldades de deglutição não são incomuns e podem ser tratadas variando a consistência da dieta (por exemplo, fornecendo refeições na forma de purê ou líquidas). Ainda se discutem as intervenções apropriadas relacionadas ao engasgamento frequente dos pacientes com a comida ou a perda da capacidade de deglutir. Geralmente, há um consenso de que a alimentação por tubo de gastrostomia pode ser valiosa em curto prazo, mas não melhora em longo prazo a sobrevida ou a qualidade de vida.^[59]

Problemas especiais

Geralmente, os pacientes podem ser submetidos a tratamentos cirúrgicos com segurança, embora a decisão sobre a cirurgia deva ser tomada em equipe. Ocasionalmente, os pacientes podem necessitar de exame dentário sob anestesia geral, se a presença de doença periodontal grave tiver sido determinada ou se a dor de dente estiver contribuindo para o distúrbio comportamental.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		(resumo)
todos os pacientes		
	1a	cuidados de suporte
■ com irritabilidade aguda, inquietação, agitação ou agressividade	mais	benzodiazepínicos ou neurolépticos
■ com infecção urinária ou pulmonar concomitante	mais	tratamento de doenças concomitantes
■ necessitar de assistência domiciliar, descanso ao cuidador ou cuidados domiciliares	mais	assistência domiciliar, descanso ao cuidador ou suporte aos cuidados domiciliares
■ com compulsões que dominem ou interfiram de modo significativo na rotina diária	adjunto	inibidor seletivo de recaptação de serotonina
■ com hipossônia, insônia, inquietação noturna ou deambulação noturna	adjunto	farmacoterapia
■ com distraibilidade ou perseveração	adjunto	amantadina
■ com euforia, excitabilidade, mania, impulsividade, irritabilidade, inquietação persistente, agitação	adjunto	divalproato de sódio

Agudo**(resumo)****persistente ou
agressividade persistente**■ **com avidez alimentar** **adjunto** **topiramato****Em curso****(resumo)****cuidados no final da vida****1a** **proporcionando conforto e necessidades
básicas**

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

todos os pacientes

todos os pacientes

1a

cuidados de suporte

» A primeira etapa do tratamento de pacientes com DFT é orientar o paciente e os cuidadores sobre a doença, dedicando maior atenção às características principais e ao modo como elas se traduzem nas necessidades do paciente. A discussão inicial também serve como contexto para apresentar planos preliminares para lidar com as necessidades do dia a dia e com possíveis complicações comportamentais, bem como para adaptar as intervenções às necessidades do paciente. Também é importante abordar as necessidades do tratamento em longo prazo, pois o planejamento e a ação precoces maximizam as opções e a capacidade de participação do paciente. A equipe clínica deveria iniciar processos que capacitem os cuidadores em auxiliar o paciente na tomada de decisão relacionada à saúde e à propriedade, gerenciar finanças, tomar medicamentos, preparar as refeições etc.

■ com irritabilidade aguda, inquietação, agitação ou agressividade

mais

benzodiazepínicos ou neurolépticos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **lorazepam**: 1-2 mg por via oral em dose única inicialmente, seguidos por 0.25 mg a cada 4-6 horas, aumentar a dose de acordo com a resposta, máximo de 4 mg/dia

Opções secundárias

» **haloperidol**: 0.25 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta

OU

» **olanzapina**: 2.5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 10 mg/dia

OU

Agudo

» **quetiapina**: 12.5 a 25 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 200 mg/dia

OU

» **risperidona**: 0.25 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 2 mg/dia

» Quando for necessária uma sedação rápida e as intervenções não medicamentosas falharem, ou quando houver probabilidade de lesão pessoal, um medicamento ansiolítico (por exemplo, lorazepam) pode oferecer benefícios úteis em curto prazo (<1 semana). Esses medicamentos também podem ser usados em associação planejada com os tratamentos não medicamentosos, embora seus benefícios no manejo em longo prazo do comportamento agressivo não estejam estabelecidos.

» Como alternativa, um medicamento neuroléptico pode ser usado. Não há vantagens associadas a antipsicóticos específicos, embora, para evitar a polimedicação, às vezes se dê preferência a antipsicóticos que possam ser usados com segurança por via oral e injeção. Geralmente, os neurolépticos devem ser evitados em pacientes que já manifestam o parkinsonismo como uma característica da demência. Entretanto, se surgir a necessidade de um neuroléptico, a quetiapina seria o medicamento neuroléptico de escolha para casos complicados de parkinsonismo. Observe que há um aumento do risco de acidente vascular cerebral (AVC) com o uso de antipsicóticos para pacientes com demência.

■ **com infecção urinária ou pulmonar concomitante**

mais

tratamento de doenças concomitantes

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» As complicações comportamentais da demência frontotemporal (DFT) podem ser decorrentes parcial ou totalmente de doenças concomitantes, que podem se manifestar como aumento da confusão e desorientação, irritabilidade, agitação, alucinações e paranoia. O tratamento da doença subjacente geralmente resultará em resolução imediata do estado cognitivo e comportamental agudo.

» A escolha do esquema de antibióticos depende da gravidade da doença, do contexto do tratamento e do agente causador; ele

Agudo

segue as diretrizes aceitas para o tratamento medicamentoso dos idosos.[58] Os agentes causadores variam, mas, geralmente, as infecções adquiridas na comunidade, na instituição asilar e as infecções pulmonares adquiridas no hospital podem ser atribuídas a um ou mais micro-organismos do tipo *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* (incluindo o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina [MRSA]), *Pseudomonas aeruginosa* e a muitos bacilos Gram negativos.

» As decisões de suspender o tratamento não devem ser tomadas quando o paciente não estiver bem e a infecção for detectada pela primeira vez. Em vez disso, elas devem ser tomadas, se for o caso, quando o paciente estiver se sentindo bem e após consulta aos parentes e à equipe sênior do asilo. Esse tipo de decisão deve ser registrado e estar disponível para avaliação.

■ **necessitar de assistência domiciliar, descanso ao cuidador ou cuidados domiciliares**

mais

assistência domiciliar, descanso ao cuidador ou suporte aos cuidados domiciliares

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Muitos pacientes não podem ser tratados em casa sem um auxílio profissional para oferecer descanso à família e supervisão e assistência ao paciente. Em muitos casos, o cuidado domiciliar contínuo não é mais possível em virtude da natureza do ambiente de cuidado (por exemplo, cônjuge que não pode se aposentar) ou de comportamentos problemáticos (por exemplo, deambular durante a noite, comportamento beligerante). Os serviços de cuidados diários podem proporcionar descanso aos cuidadores e pacientes desgastados e podem ser usados conjuntamente com os cuidados domiciliares. Pacientes que necessitam de cuidado residencial geralmente devem ser assistidos em uma unidade especializada em demência.

■ **com compulsões que dominem ou interfiram de modo significativo na rotina diária**

adjunto

inibidor seletivo de recaptação de serotonina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **citalopram**: 10-20 mg por via oral uma vez ao dia

OU

Agudo

» **paroxetina**: 20-40 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **fluoxetina**: 10-20 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **sertralina**: 50-200 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **escitalopram**: 10-20 mg por via oral uma vez ao dia

» Os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs) têm um papel comprovado no tratamento de compulsões na psiquiatria, especialmente para transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Além disso, há evidências prévias de que esses medicamentos podem amenizar o comportamento compulsivo em pacientes com DFT.[55]

» Os ISRSs podem ser prescritos aos pacientes com compulsões graves o suficiente para dominar o comportamento diário. De acordo com a experiência do autor, o efeito do tratamento pode ser aparente em poucas semanas, mas um ensaio clínico de 6 a 8 semanas em uma dose ideal pode ser necessário (a duração ideal da terapia para compulsões na demência ainda não foi formalmente investigada).

» Se eficaz, ele deve ser continuado indefinidamente. Entretanto, uma tentativa de interromper o medicamento pode ser considerada após 6 a 12 meses de remissão dos sintomas.

» Os ISRSs são bem tolerados, embora a hipossonia e a disfunção sexual sejam efeitos adversos estabelecidos. A hiponatremia é uma rara complicação em virtude da síndrome de hipersecreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD). O citalopram parece causar menos efeitos adversos que outros agentes, quando usado em idosos com demência, e isso pode ocorrer em pacientes com DFT.

Agudo

■ com hipossônia, insônia, inquietação noturna ou deambulação noturna

adjunto

farmacoterapia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **mirtazapina**: 7.5 a 15 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

Opções secundárias

» **zolpidem**: 5 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia ao deitar quando necessário; 6.25 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia ao deitar quando necessário; doses mais altas podem causar torpor na manhã seguinte e não são recomendadas, especialmente para mulheres

OU

» **trazodona**: 25-150 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

Opções terciárias

» **clonazepam**: 0.25 a 1 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

» Interrupções do sono e inversões no ciclo de sono-vigília não são incomuns na DFT e podem necessitar de intervenção farmacológica quando os esquemas de higiene do sono falharem ou forem impraticáveis.

» Essas intervenções não foram formalmente avaliadas, sendo o uso baseado na experiência em uma ampla variedade de condições neuropsiquiátricas, incluindo a doença de Alzheimer e outras demências que não sejam DFT.

» O tratamento bem-sucedido das perturbações do sono em pacientes com DFT pode apresentar benefícios secundários nas melhoras de humor e ânimo e na amenização da distraibilidade e da irritabilidade.

» De acordo com a experiência do autor, a mirtazapina seria o medicamento preferido, pois geralmente são necessárias doses menores, ela é normalmente bem tolerada e o paciente tem menor probabilidade de se tornar dependente.

» Uma pequena quantidade de dados dá suporte ao uso da trazodona no tratamento da DFT,[60] mas o estudo não se baseou

Agudo

■ com distraibilidade ou perseveração

adjunto

especificamente em pacientes com distúrbio do sono.

» Os benzodiazepínicos devem ser a última opção, pois embora geralmente sejam bem tolerados, os pacientes podem desenvolver tolerância, e os benzodiazepínicos de ação prolongada costumam provocar, inicialmente, torpor matinal.

amantadina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **amantadina**: 50-100 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 400 mg/dia

» A amantadina tem sido usada há décadas no tratamento da doença de Parkinson e na demência e, mais recentemente, no tratamento de estados apáticos e inertes e nos estados disexecutivos associados à demência.[61]

» A experiência do autor com novas avaliações de pacientes sugere que a prescrição da memantina (um medicamento associado à amantadina) para o tratamento da DFT não é incomum, mas um pequeno estudo não controlado não forneceu evidências suficientes para dar suporte a qualquer conclusão sobre a eficácia;[62] um grande ensaio controlado multicêntrico está em andamento. Apesar de seu uso “off-label”, a memantina atualmente não tem utilidade no tratamento da DFT.[63]

» É necessária a observação cuidadosa na primeira semana após a prescrição inicial ou em cada aumento na dose.

■ com euforia, excitabilidade, mania, impulsividade, irritabilidade, inquietação persistente, agitação persistente ou agressividade persistente

adjunto

divalproato de sódio

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **divalproato de sódio**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Os anticonvulsivantes são usados amplamente na neuropsiquiatria para o tratamento de manias, hipomanias, emoções lábeis, impulsividade, irritabilidade, agitação e agressividade.

Agudo

» Normalmente, o divalproato sódico (ácido valproico e valproato de sódio na proporção de 1:1) é prescrito (a menos que a indicação principal seja um estado epilético concomitante) e há relatos sugerindo benefícios no tratamento da DFT complicada por agitação.[64] [65] Não há dados de ensaios clínicos controlados.

» Em 2018, a European Medicines Agency recomendou que o valproato e seus análogos sejam contraindicados durante a gravidez, em razão do risco de malformações congênitas e de problemas de desenvolvimento no lactente/criança.[57] Nos EUA, a prática padrão é a de que o valproato e seus análogos sejam prescritos durante a gravidez somente se outros medicamentos alternativos não forem aceitáveis ou não forem eficazes. Tanto na Europa quanto nos EUA, medicamentos com valproato não devem ser usados em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que exista um programa de prevenção da gravidez e certas condições sejam atendidas.[57]

■ com avidez alimentar

adjunto

topiramato

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **topiramato**: 25 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 400 mg/dia

» Embora não seja geralmente prescrito na demência, o topiramato pode ser benéfico no tratamento da avidez alimentar, pois é conhecido por suprimir o apetite por comida.

Em curso

cuidados no final da vida

1a

proporcionando conforto e necessidades básicas

» A DFT causa incapacidade profunda e morte. É essencial definir e deixar registrado, no início da doença, as preferências do paciente e dos parentes em relação à ressuscitação e ao prolongamento da vida, quando surgirem condições tratáveis. As práticas de cuidados no final da vida garantem ao paciente a dignidade e o suporte na iminência da morte. As intervenções planejadas, em associação à ajuda apropriada na alimentação e higiene, fornecem controle da dor adequado, cuidados

Em curso

eficientes com a pele e prevenção de lesões nas quedas e acidentes. Nesse estágio da doença, as complicações comportamentais, exceto a falta de autocontrole e a letargia, são incomuns e não necessitam de intervenção farmacológica. As dificuldades de deglutição não são incomuns e podem ser tratadas por fornecimento cuidadoso de comida na boca e com a variação da consistência da dieta (por exemplo, fornecendo refeições como purê ou na forma líquida). Ainda se discutem as intervenções apropriadas relacionadas ao engasgamento frequente dos pacientes com a comida ou a perda da capacidade de deglutir. As evidências sugerem que se a alimentação por tubo de gastrostomia apresenta benefícios em curto prazo, ela não melhora a sobrevida, morbidade ou qualidade de vida em longo prazo.^[59]

Novidades

Terapias com medicamentos específicos para DFT

A evolução substancial na compreensão da patologia molecular das formas de DFT apoia o grande interesse na melhora do tratamento e na potencial prevenção na maioria das pessoas de risco por causa da história familiar de DFT. As síndromes de DFT que apresentam predominantemente uma patologia tau são propensas ao teste terapêutico direcionado à tau, como lítio e azul de metileno.[66]

Recomendações

Monitoramento

A carga/estresse dos cuidadores pode ser acentuada na DFT[71] e deve ser avaliada por uma análise independente em cada visita ao consultório. As perguntas relacionadas aos cuidados e ao bem-estar de qualquer eventual criança dependente também são recomendadas. Avaliações cognitivas e comportamentais abrangentes devem ser realizadas a cada 6 a 12 meses para rastrear a evolução da doença e identificar as necessidades não atendidas.

Instruções ao paciente

Os pacientes e seus cuidadores devem ser aconselhados, no início, a procurar a orientação de um advogado em relação à designação de agentes de saúde e financeiros e um consultor financeiro para planejar os cuidados em longo prazo e garantir a proteção de ativos. Os cuidadores também devem ser direcionados para grupos de suporte e organizações de defesa de direitos (como a Associação de Demências Frontotemporais [Association for Frontotemporal Dementias] nos EUA), [The Association for Frontotemporal Degeneration] e a outros recursos comunitários que forneçam assistência financeira, aconselhamento para os cuidadores e descanso ao cuidador do paciente.

As mulheres em idade fértil devem ser informadas de que devem seguir um programa de prevenção da gravidez durante o tratamento com medicamentos com valproato. Para os países da União Europeia, a European Medicines Agency declara que tal programa deve incluir:[57]

- Uma avaliação do potencial da paciente para engravidar
- Testes de gravidez antes de iniciar e durante o tratamento, conforme necessário
- Aconselhamento sobre os riscos do tratamento com valproato e a necessidade de contracepção eficaz durante todo o tratamento
- Uma revisão por um especialista do tratamento em curso pelo menos uma vez ao ano
- Um formulário de reconhecimento dos riscos ao qual pacientes e prescritores terão acesso em cada uma dessas revisões anuais para confirmar que o aconselhamento apropriado foi dado e compreendido.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
crise financeira	curto prazo	média
A crise financeira pode ser causada por gastos incontroláveis ou apostas compulsivas. Os cuidadores devem ser aconselhados a limitar o acesso do paciente ao dinheiro e aos investimentos. Recomenda-se o encaminhamento à assistência de trabalho social e jurídica. É uma boa prática aconselhar rotineiramente os pacientes e cuidadores, logo após o diagnóstico, para que sejam adotadas medidas de proteção aos ativos financeiros.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
direção perigosa de veículos	longo prazo	alta
A direção perigosa de veículos pode se manifestar como velocidade excessiva, direção agressiva, desrespeito às regras de trânsito e acidentes (ou quase acidentes) atribuíveis à distraibilidade ou perda de competência. Nessas circunstâncias, as medidas imediatas devem ser adotadas para limitar ou revogar os privilégios de direção.		
problemas com paternidade ou maternidade ou relações entre pai ou mãe e a criança	variável	média
Os pacientes podem ter crianças dependentes. As perguntas de rotina relacionadas aos cuidados de cada criança, à condição de paternidade ou maternidade do paciente e às relações entre pai ou mãe e a criança são recomendadas. Dependendo do contexto, os serviços de aconselhamento e as intervenções de assistência social podem ser necessários.		
crise jurídica	variável	baixa
Problemas jurídicos podem ser provocados por roubo compulsivo de itens de loja, direção perigosa, comportamento agressivo ou comportamento sexual inadequado. O médico deve garantir que as autoridades sejam imediatamente notificadas sobre o diagnóstico de DFT e a sua relação com o incidente. A internação urgente em uma enfermaria neuropsiquiátrica pode ser necessária, assim como o cuidado em longo prazo em unidades de demência, dependendo da situação.		

Prognóstico

A progressão da doença difere em todas as variantes de demência frontotemporal (DFT). Pacientes com variantes comportamentais progridem rapidamente, ao passo que aqueles com demência semântica progridem mais lentamente.[38] A sobrevida mediana é de 80 meses após o diagnóstico,[67] mas foram relatados casos de evolução lenta.[68] A sobrevida parece ser mais curta em pacientes com parkinsonismo e naqueles com doença do neurônio motor,[69] e a morte súbita pode ser comum.[69] Comparados com pacientes com doença de Alzheimer, os pacientes com DFT têm sobrevida menor e declínio cognitivo e funcional mais rápido.[70] Também foi sugerida uma melhora na sobrevida em caso de envolvimento precoce no cuidado formal da demência,[69] porém, essa observação não foi replicada. As intervenções farmacológicas não demonstraram melhorar a sobrevida.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2018

Molecular diagnosis of channelopathies, epilepsies, migraine, stroke, and dementias

Publicado por: European Federation of Neurological Societies

Última publicação em:
2010

América do Norte

ACR-ASNR practice parameter for brain PET/CT imaging in dementia

Publicado por: American College of Radiology; American Society for Neuroradiology

Última publicação em:
2015

Oceania

Clinical practice guidelines and principles of care for people with dementia

Publicado por: National Health and Medical Research Council (Australia)

Última publicação em:
2016

Diretrizes de tratamento

Europa

Decision-making and mental capacity

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2018

Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2018

América do Norte

Guideline watch: practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias

Publicado por: American Psychiatric Association

Última publicação em:
2014

Oceania

Clinical practice guidelines and principles of care for people with dementia

Publicado por: National Health and Medical Research Council
(Australia)

Última publicação em:
2016

Recursos online

1. [The Association for Frontotemporal Degeneration](#) (*external link*)

Artigos principais

- Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, et al. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002 Jun 11;58(11):1615-21. [Resumo](#)
- Josephs KA. Frontotemporal dementia and related disorders: deciphering the enigma. *Ann Neurol*. 2008 Jul;64(1):4-14. [Resumo](#)
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011 Sep;134(Pt 9):2456-77. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol*. 2007 Jul;114(1):5-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- NHMRC Partnership Centre for Dealing with Cognitive and Related Functional Decline in Older People. Clinical practice guidelines and principles of care for people with dementia. February 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Sampathu DM, Neumann M, Kwong LK, et al. Pathological heterogeneity of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions delineated by ubiquitin immunohistochemistry and novel monoclonal antibodies. *Am J Pathol*. 2006 Oct;169(4):1343-52. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Mendez MF, Lauterbach EC, Sampson SM, et al. An evidence-based review of the psychopathology of frontotemporal dementia: a report of the ANPA Committee on Research. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2008 Spring;20(2):130-49. [Resumo](#)
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998 Dec;51(6):1546-54. [Resumo](#)
- Boxer AL, Boeve BF. Frontotemporal dementia treatment: current symptomatic therapies and implications of recent genetic, biochemical, and neuroimaging studies. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007 Oct-Dec;21(4):S79-87. [Resumo](#)
- Pasquier F, Richard F, Lebert F. Natural history of frontotemporal dementia: comparison with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17(4):253-7. [Resumo](#)

Referências

1. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, et al. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002 Jun 11;58(11):1615-21. [Resumo](#)
2. Rosso SM, Donker Kaat L, Baks T, et al. Frontotemporal dementia in the Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain*. 2003 Sep;126(Pt 9):2016-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)

3. Johnson JK, Diehl J, Mendez MF, et al. Frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patients. Arch Neurol. 2005 Jun;62(6):925-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Piguet O, Hornberger M, Mioshi E, et al. Behavioral-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging and management. Lancet Neurol. 2011 Feb;10(2):162-72. [Resumo](#)
5. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology. 1998 Dec;51(6):1546-54. [Resumo](#)
6. Josephs KA. Frontotemporal dementia and related disorders: deciphering the enigma. Ann Neurol. 2008 Jul;64(1):4-14. [Resumo](#)
7. Rascofsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain. 2011 Sep;134(Pt 9):2456-77. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Harris JM, Gall C, Thompson JC, et al. Sensitivity and specificity of FTDC criteria for behavioral variant frontotemporal dementia. Neurology. 2013 May 14;80(20):1881-7. [Resumo](#)
9. Warren JD, Rohrer JD, Rossor MN. Clinical review. Frontotemporal dementia. BMJ. 2013 Aug 6;347:f4827. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Feldman H, Levy AR, Hsiung GY, et al. A Canadian cohort study of cognitive impairment and related dementias (ACCORD): study methods and baseline results. Neuroepidemiology. 2003 Sep-Oct;22(5):265-74. [Resumo](#)
11. Stephan BC, Minett T, Pagett E, et al. Diagnosing mild cognitive impairment (MCI) in clinical trials: a systematic review. BMJ Open. 2013 Feb 4;3(2). [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Bernardi L, Frangipane F, Smirne N, et al. Epidemiology and genetics of frontotemporal dementia: a door-to-door survey in Southern Italy. Neurobiol Aging. 2012 Dec;33(12):2948. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Knopman DS, Mastri AR, Frey WH 2nd, et al. Dementia lacking distinctive histologic features: a common non-Alzheimer degenerative dementia. Neurology. 1990 Feb;40(2):251-6. [Resumo](#)
14. Barker WW, Luis CA, Kashuba A, et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2002 Oct-Dec;16(4):203-12. [Resumo](#)
15. Baborie A, Griffiths TD, Jaros E, et al. Frontotemporal dementia in elderly individuals. Arch Neurol. 2012 Aug;69(8):1052-60. [Resumo](#)
16. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. Nature. 1998 Jun 18;393(6686):702-5. [Resumo](#)
17. Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E, et al. Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. Ann Neurol. 1998 Jun;43(6):815-25. [Resumo](#)

18. Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, et al. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature*. 2006 Aug 24;442(7105):916-9. [Resumo](#)
19. Cruts M, Gijselinck I, van der Zee J, et al. Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature*. 2006 Aug 24;442(7105):920-4. [Resumo](#)
20. Skibinski G, Parkinson NJ, Brown JM, et al. Mutations in the endosomal ESCRTIII-complex subunit CHMP2B in frontotemporal dementia. *Nat Genet*. 2005 Aug;37(8):806-8. [Resumo](#)
21. Watts GD, Wymer J, Kovach MJ, et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet*. 2004 Apr;36(4):377-81. [Resumo](#)
22. Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovcova J, et al. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2009 Nov 3;73(18):1451-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Van Deerlin VM, Sleiman PM, Martinez-Lage M, et al. Common variants at 7p21 are associated with frontotemporal lobar degeneration with TDP-43 inclusions. *Nat Genet*. 2010 Mar;42(3):234-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Lundquist SG, Schwartz M, Batbayli M, et al. Genetic testing in familial AD and FTD: mutation and phenotype spectrum in a Danish cohort. *Clin Genet*. 2009 Aug;76(2):205-9. [Resumo](#)
25. Burgunder JM, Finsterer J, Szolnoki Z, et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of channelopathies, epilepsies, migraine, stroke, and dementias. *Eur J Neurol*. 2010 May;17(5):641-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011 Oct 20;72(2):245-56. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Byrne S, Elamin M, Bede P, et al. Cognitive and clinical characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis carrying a C9orf72 repeat expansion: a population-based cohort study. *Lancet Neurol*. 2012 Mar;11(3):232-40. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol*. 2007 Jul;114(1):5-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 2006 Oct 6;314(5796):130-3. [Resumo](#)
30. Kennedy DP, Adolphs R. The social brain in psychiatric and neurological disorders. *Trends Cogn Sci*. 2012 Nov;16(11):559-72. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Boeve BF. Links between frontotemporal lobar degeneration, corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy, and amyotrophic lateral sclerosis. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007 Oct-Dec;21(4):S31-8. [Resumo](#)

32. Rosso SM, Landweer EJ, Houterman M, et al. Medical and environmental risk factors for sporadic frontotemporal dementia: a retrospective case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Nov;74(11):1574-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. NHMRC Partnership Centre for Dealing with Cognitive and Related Functional Decline in Older People. Clinical practice guidelines and principles of care for people with dementia. February 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
34. Davis DH, Creavin ST, Yip JL, et al. Montreal cognitive assessment for the diagnosis of Alzheimer's disease and other dementias. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 29;(10):CD010775. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Kumfor F, Piguet O. Disturbance of emotional processing in frontotemporal dementia: a synthesis of cognitive and neuroimaging findings. *Neuropsychol Rev*. 2012 Sep;22(3):280-97. [Resumo](#)
36. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, et al. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology*. 2000 Dec 12;55(11):1621-6. [Resumo](#)
37. Mathias JL, Morphet K. Neurobehavioral differences between Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: a meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2010 Aug;32(7):682-98. [Resumo](#)
38. Mioshi E, Hsieh S, Savage S, et al. Clinical staging and disease progression in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2010 May 18;74(20):1591-7. [Resumo](#)
39. Landqvist Waldö M, Frizell Santillo A, Passant U, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain protein levels in subtypes of frontotemporal dementia. *BMC Neurol*. 2013 May 29;13:54. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Agosta F, Galantucci S, Magnani G, et al. MRI signatures of the frontotemporal lobar degeneration continuum. *Hum Brain Mapp*. 2015 Jul;36(7):2602-14. [Resumo](#)
41. Quigley HC. PET imaging of brain amyloid in dementia: a review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011 Oct;26(10):991-9. [Resumo](#)
42. American College of Radiology; American Society for Neuroradiology. ACR-ASNR practice parameter for brain PET/CT imaging in dementia. 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
43. Perry A, Wen W, Lord A, et al. The organisation of the elderly connectome. *Neuroimage*. 2015 Jul 1;114:414-26. [Resumo](#)
44. Lam BY, Halliday GM, Irish M, et al. Longitudinal white matter changes in frontotemporal dementia subtypes. *Hum Brain Mapp*. 2014 Jul;35(7):3547-57. [Resumo](#)
45. Goldman J. New approaches to genetic counseling and testing for Alzheimer's disease and frontotemporal degeneration. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012 Oct;12(5):502-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Goldman JS, Farmer JM, Van Deerlin VM, et al. Frontotemporal dementia: genetics and genetic counseling dilemmas. *Neurologist*. 2004 Sep;10(5):227-34. [Resumo](#)

47. McKhann GM, Albert MS, Grossman M, et al. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. Arch Neurol. 2001 Nov;58(11):1803-9. [Resumo](#)
48. Snowden JS, Neary D, Mann DM. Frontotemporal dementia. Br J Psychiatry. 2002 Feb;180:140-3. [Resumo](#)
49. Sampathu DM, Neumann M, Kwong LK, et al. Pathological heterogeneity of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions delineated by ubiquitin immunohistochemistry and novel monoclonal antibodies. Am J Pathol. 2006 Oct;169(4):1343-52. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Mackenzie IR, Baborie A, Pickering-Brown S, et al. Heterogeneity of ubiquitin pathology in frontotemporal lobar degeneration: classification and relation to clinical phenotype. Acta Neuropathol. 2006 Nov;112(5):539-49. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Mendez MF, Lauterbach EC, Sampson SM, et al. An evidence-based review of the psychopathology of frontotemporal dementia: a report of the ANPA Committee on Research. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2008 Spring;20(2):130-49. [Resumo](#)
52. Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, et al. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. J Nucl Med. 2008 Mar;49(3):390-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
53. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology. 1998 Dec;51(6):1546-54. [Resumo](#)
54. Khanassov V, Vedel I. Family physician-case manager collaboration and needs of patients with dementia and their caregivers: a systematic mixed studies review. Ann Fam Med. 2016 Mar;14(2):166-77. [Texto completo](#) [Resumo](#)
55. Boxer AL, Boeve BF. Frontotemporal dementia treatment: current symptomatic therapies and implications of recent genetic, biochemical, and neuroimaging studies. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2007 Oct-Dec;21(4):S79-87. [Resumo](#)
56. Robinson KM. Rehabilitation applications in caring for patients with Pick's disease and frontotemporal dementias. Neurology. 2001 Jun;56(11 suppl 4):S56-8. [Resumo](#)
57. European Medicines Agency. New measures to avoid valproate exposure in pregnancy endorsed. March 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
58. El-Sohl AA, Niederman MS, Drinka P. Nursing home-acquired pneumonia: a review of risk factors and therapeutic approaches. Curr Med Res Opin. 2010 Dec;26(12):2707-14. [Resumo](#)
59. Mitchell SL. A 93-year-old man with advanced dementia and eating problems. JAMA. 2007 Dec 5;298(21):2527-36. [Resumo](#)
60. Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, et al. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. Dement Geriatr Cogn Disord. 2004;17(4):355-9. [Resumo](#)

61. Drayton SJ, Davies K, Steinberg M, et al. Amantadine for executive dysfunction syndrome in patients with dementia. *Psychosomatics*. 2004 May-Jun;45(3):205-9. [Resumo](#)
62. Diehl-Schmid J, Forstl H, Perneczky R, et al. A 6-month, open-label study of memantine in patients with frontotemporal dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 Jul;23(7):754-9. [Resumo](#)
63. Boxer AL, Knopman DS, Kaufer DI, et al. Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013 Feb;12(2):149-56. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Galvez-Andres A, Blasco-Fontecilla H, Gonzalez-Parra S, et al. Secondary bipolar disorder and Diogenes syndrome in frontotemporal dementia: behavioral improvement with quetiapine and sodium valproate. *J Clin Psychopharmacol*. 2007 Dec;27(6):722-3. [Resumo](#)
65. Chow TW, Mendez MF. Goals in symptomatic pharmacologic management of frontotemporal lobar degeneration. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2002 Sep-Oct;17(5):267-72. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Boxer AL, Gold M, Huey E, et al. Frontotemporal degeneration, the next therapeutic frontier: molecules and animal models for frontotemporal drug development. *Alzheimers Dement*. 2013 Mar;9(2):176-88. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Xie SX, Forman MS, Farmer J, et al. Factors associated with survival probability in autopsy-proven frontotemporal lobar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Feb;79(2):126-9. [Resumo](#)
68. Kipps CM, Nestor PJ, Fryer TD, et al. Behavioural variant frontotemporal dementia: not all it seems? *Neurocase*. 2007 Aug;13(4):237-47. [Resumo](#)
69. Pasquier F, Richard F, Lebert F. Natural history of frontotemporal dementia: comparison with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17(4):253-7. [Resumo](#)
70. Rascovsky K, Salmon DP, Lipton AM, et al. Rate of progression differs in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Neurology*. 2005 Aug 9;65(3):397-403. [Resumo](#)
71. Riedijk SR, de Vugt ME, Duivenvoorden HJ, et al. Caregiver burden, health-related quality of life and coping in dementia caregivers: a comparison of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(5-6):405-12. [Resumo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Aug 16, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

Colaboradores:

// Autores:

Raghava Kurup Radhakrishnan, DPM(NIMHANS), DNB(Psych), MRCPsych

Consultant Psycho-geriatrician

Waitemata District Health Board, Auckland, New Zealand

DIVULGAÇÕES: RKR worked for BMJ Clinical Evidence in 2012 and received honorarium. RKR declares that he has no other competing interests.

Sachin Jauhari, DMH, MRCPsych, FRANZCP

Consultant Psycho-geriatrician

Waitemata District Health Board, Honorary Senior Lecturer in Old Age Psychiatry, University of Auckland, Auckland, New Zealand

DIVULGAÇÕES: SJ declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Raghava Kurup Radhakrishnan and Dr Sachin Jauhari would like to gratefully acknowledge Dr Lawrence Whalley and Dr Chiadi Onyike, the previous contributors to this topic. LW and CO declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Daniel Kaufer, MD

Director

Memory Disorders Program, Department of Neurology, University of North Carolina at Chapel Hill, NC

DIVULGAÇÕES: DK has received research support, speaking honoraria, and consulting fees from Eisai, Forest Laboratories, Johnson & Johnson, Medivation, Novartis, Ortho-McNeil, and Pfizer.

Bruce L. Miller, MD

Professor of Neurology

University of California, San Francisco, CA

DIVULGAÇÕES: BLM declares that he has no competing interests.

Philip Scheltens, MD, PhD

Professor of Neurology

Department of Neurology/Alzheimer Center, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

DIVULGAÇÕES: PS declares that he has no competing interests.