

CENTRO DE ESTUDOS JOSÉ DE BARROS FALCÃO
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM PSIQUIATRIA
MONOGRAFIA DE CONCLUSÃO DE CURSO



*Centro de Estudos José de Barros Falcão
Federada da ABP*

DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL:
O QUE PRECISAMOS SABER?
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

THAISE BONETTI

Porto Alegre

2017

THAISE BONETTI

DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL:
O QUE PRECISAMOS SABER?
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Monografia apresentada como requisito para a conclusão do Curso de Especialização em Psiquiatria do Centro de Estudos José de Barros Falcão.

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Pascoal Ribeiro Júnior

Porto Alegre

2017

THAISE BONETTI

DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL:
O QUE PRECISAMOS SABER?
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Aprovada em: 08 de abril de 2017.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Francisco José Pascoal Ribeiro Júnior
Prof. Orientador

Prof. Dr. Eduardo Hostyn Sabbi
Prof. Avaliador

Porto Alegre
2017

AGRADECIMENTOS

Ao meu professor orientador, pela ideia deste projeto, por estar sempre presente, com paciência e confiança ao longo da supervisão.

A todos os amigos que, direta ou indiretamente, me foram trazidos com a Psiquiatria. Com vocês, tudo vale mais a pena.

RESUMO: A Demência Frontotemporal (DFT) descreve um grupo de enfermidades ocasionadas por uma degeneração neuronal, especialmente encontrada nos lobos cerebrais frontal e temporais. Apresenta-se, primordialmente, com alterações de linguagem, de personalidade e de comportamento, com memória e habilidades visuais/espaciais relativamente preservadas, o que a distingue de outros quadros demenciais. Seu início é insidioso, e seu caráter é progressivo. A duração da DFT é variada, podendo provocar alterações mínimas ao longo de muitos anos, ou progredir rapidamente num período entre 2 a 3 anos de evolução. Há concordância genética, e, normalmente, os sintomas são percebidos a princípio entre os 45 e 60 anos de idade, afetando ambos os sexos. Seu diagnóstico é realizado com base na avaliação clínica e através de exames de neuroimagem. Não há tratamento medicamentoso específico até o presente momento, sendo então priorizadas medidas para a melhora da qualidade de vida dos pacientes acometidos. No presente estudo, foi realizada uma revisão bibliográfica acerca dos temas pertinentes à demência frontotemporal.

Palavras-chave: Demência Frontotemporal. Declínio Cognitivo. Sintomas Psiquiátricos. Psicogeriatrics. Revisão Bibliográfica.

ABSTRACT: The frontotemporal dementia (FTD) describes a group of diseases caused by neuronal degeneration, especially in the frontal and temporal lobes of the brain. It is presented primarily with changes in language, personality and behavior, with memory and visual/spatial abilities relatively preserved, which distinguishes it from other demential pictures. Its beginning is insidious and its character progressive. The duration of frontotemporal dementia is varied and may cause minimal changes over many years, or progress rapidly over a period of 2 to 3 years. There is genetic component, and the symptoms are usually perceived initially between 45 and 60 years of age, affecting both sexes. Its diagnosis is mainly performed based on clinical evaluation, and with some findings in neuroimaging tests. There is no specific drug treatment until the present moment, being prioritized measures to improve the quality of life of patients affected. In the present study, a literature review was carried out on the topics related to frontotemporal dementia.

Keywords: Frontotemporal Dementia. Cognitive Decline. Psychiatric Symptoms. Psychogeriatrics. Literature Review.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 CONSIDERAÇÕES GERAIS	7
2.1 DEFINIÇÃO	8
2.2 CAUSAS	8
2.3 HISTÓRIA FAMILIAR	10
3 EPIDEMIOLOGIA	11
3.1 PREVALÊNCIA	11
3.2 CURSO E PROGNÓSTICO	12
4 QUADRO CLÍNICO	14
4.1 SINTOMAS	14
4.2 SINTOMAS PSIQUIÁTRICOS	16
4.3 SUBTIPOS	18
5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	21
5.1 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA	22
5.1.1 Diagnóstico clínico	23
5.1.2 Neuroimagem	23
5.1.3 Exames laboratoriais	25
6 TRATAMENTO	26
6.1 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO	26
6.1.1 Inibidores seletivos da recaptção da serotonina	26
6.1.2 Outros antidepressivos	27
6.1.3 Antipsicóticos	28
6.1.4 Estabilizadores de humor	28
6.1.5 Inibidores da acetilcolinesterase	29
6.1.6 Outros agentes farmacológicos	29
6.2 TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO	30
6.3 TRATAMENTOS FUTUROS	31
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
REFERÊNCIAS	34
QUADRO 1. Critérios DSM-5 para distúrbio neurocognitivo maior	37

1 INTRODUÇÃO

As projeções estatísticas destacam que o número de idosos brasileiros no período de 1950 a 2025 terá aumentado em quinze vezes, tornando esta a faixa etária que mais cresce proporcionalmente, visto que o restante da população terá um crescimento de cinco vezes. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabelece a idade de 65 anos como sendo o início da senescência para os países desenvolvidos e 60 anos para os países em desenvolvimento. Para que a qualidade no atendimento a essa população aumente, ou simplesmente seja mantida, há uma crescente necessidade no estudo das doenças que acometem sua saúde.

O envelhecimento revela mudanças neuropsiquiátricas, especialmente como déficits cognitivos, alterações na memória, na velocidade de processamento de informações, na qualidade do sono, manifestação de episódios de confusão, além de distúrbios psicológicos e alterações nas atividades da vida diária, que podem se relacionar com sintomas demenciais e depressivos. Estes, por sua vez, são muito comuns nessa etapa da vida, principalmente se associados a agravos físicos, como danos auditivos e visuais, podendo comprometer de veras a autonomia dos pacientes. No Brasil, em idosos que vivem na comunidade, a prevalência de demência varia de 1,6%, entre pessoas com idade de 65 a 69 anos, a 38,9% naqueles com mais de 84 anos.

O presente trabalho, portanto, busca realizar uma revisão da literatura acerca dos aspectos neuropsiquiátricos do idoso, especialmente relacionados à Demência Frontotemporal (DFT).

2 CONSIDERAÇÕES GERAIS

A DFT representa um grupo de síndromes neuropsiquiátricas resultantes da degeneração progressiva dos lobos frontais, lobos temporais anteriores, ou de ambos. A apresentação clínica é heterogênea e leva à incerteza diagnóstica, o que complica a análise epidemiológica. Estudos recentes de prevalência indicam que o diagnóstico de DFT aumentou quando comparado com o número estimado anteriormente, podendo ser tão comum quanto a doença de Alzheimer (DA) para quadros iniciais de demência em jovens. Muitas vezes, existe atraso no diagnóstico, devido à heterogeneidade da sua apresentação, sendo provável que esteja subdiagnosticada em grupos etários mais idosos.¹

Embora a doença tenha sido descrita pela primeira vez há mais de cem anos, critérios clínicos e neuropatológicos formais não haviam sido desenvolvidos até meados da década de 1990. Assim, atualmente, o diagnóstico e a coleta de dados demográficos sobre DFT têm sido largamente realizados em centros especializados com interesse em pesquisas sobre a doença.²

A DFT foi descrita pela primeira vez por Arnold Pick em 1892. O termo “doença de Pick” foi introduzido em 1926, por Onari e Spatz, sendo necessária a presença de corpos de Pick (corpos de inclusão neuronal) e células de Pick (neurônios edemaciados) para o diagnóstico, diferenciando-a da Doença de Alzheimer. Com o aumento da compreensão sobre as atrofias focais do cérebro, “demência frontotemporal” tornou-se o termo preferido, de acordo com estudos neuropatológicos, que mostraram apenas uma minoria exibindo histologia de Pick.¹ Hoje, o termo “Pick” é utilizado apenas para um pequeno subgrupo de Degeneração Lobar Frontotemporal (DLFT) com características histopatológicas específicas.³

Outros termos que foram utilizados são os seguintes: “Gliose subcortical progressiva”, “demência do tipo frontal”, “demência do lobo frontal do tipo não Alzheimer”, “demência do tálamo”, “síndrome amiotrófica da desinibição”, “demência frontotemporal com parkinsonismo ligado ao cromossomo 17”, “tauopatia multissistêmica”, “demência sem histologia distintiva” e “degeneração lobar frontotemporal”. A constante mudança de nomenclatura foi impulsionada pelo aumento de dados neuropatológicos e genéticos. Na década de 1980, pesquisadores de Lund, na Suécia, cunharam o termo “demência do lobo frontal do tipo não Alzheimer”, enquanto um outro grupo em Manchester, na Inglaterra, enquadrou o nome “demência de tipo frontal” para a mesma doença. Em 1994, ambos os

grupos optaram pelo termo “demência frontotemporal” e propuseram uma declaração de consenso para os critérios diagnósticos.¹

2.1 DEFINIÇÃO

O termo “demência” é utilizado para descrever um estado persistente de deterioração emocional, funcional e cognitiva, que representa um declínio em relação a um nível previamente superior do indivíduo e abrange prejuízos em seu funcionamento ocupacional ou social. De forma geral, a idade é identificada como o principal fator de risco para a demência. Baixo nível educacional e etnias afrodescendentes são outros fatores apontados. Recentemente, a Associação Americana de Psiquiatria (APA) substituiu o termo “demência” por “distúrbio neurocognitivo maior”, restringindo a utilização do termo “demência” à designação dos subtipos etiológicos.⁴

O termo “Degeneração Lobar Frontotemporal” (DLFT) refere-se a um grupo de doenças progressivas no cérebro, que são heterogêneas em relação à etiologia e neuropatologia, mas compartilham de atrofia do córtex frontal e/ou córtex temporal como uma característica morfológica. As síndromes clínicas de DLFT são caracterizadas pela deterioração progressiva de qualquer comportamento ou linguagem.³

“Demência Frontotemporal” define um grupo heterogêneo de síndromes clínicas, marcadas pela neurodegeneração progressiva e focal dos lobos temporais e frontal do cérebro. A DFT afeta as regiões encefálicas envolvidas na motivação, no processamento de recompensa, na personalidade, cognição social, atenção, nas funções executivas e na linguagem.⁵

2.2 CAUSAS

A patogênese da DFT permanece pouco elucidada. Estudos de autópsias, neuroimagem e líquido cefalorraquidiano, consistentemente, apontam para uma deficiência serotoninérgica, a qual parece ser pós-sináptica. O déficit desse neurotransmissor tem sido associado a anormalidades comportamentais. Os achados neuropatológicos subjacentes mais comuns nas degenerações lobares frontotemporais, com ou sem doença do neurônio motor

associada, são as inclusões ubiquitina-positivas e tau-negativas. A proteína TDP-43, codificada pelo gene TARDBP, foi identificada como a principal proteína patológica das degenerações lobares frontotemporais ubiquitina-positivas, tau-negativas (com ou sem doença do neurônio motor), demonstrando que apenas a presença de TDP-43 anormal é suficiente para causar neurodegeneração. A doença de Pick, em contrapartida, exemplifica a existência de outros subtipos histológicos, caracterizando-se pela presença de corpos intracelulares tau-positivos.⁶

Do ponto de vista macroscópico, a neuropatologia da DFT é caracterizada pela atrofia do córtex frontal (especialmente superior) e por atrofia temporal de intensidade variável. Microscopicamente, há perda neuronal, gliose e discreta espongiose, com pequenas cavidades predominantes na parte mais superficial do córtex cerebral. Comprometimento subcortical pode existir no núcleo caudado, putâmen e globo pálido.⁷

A patologia tau-positiva é, muitas vezes, associada à presença de sintomas extrapiramidais, com um forte envolvimento das funções visuoespaciais, enquanto a patologia tau-negativa está associada a maior comprometimento do comportamento e linguagem, com uma maior dificuldade na nomeação de objetos.⁸

Além disso, foi identificada a presença de ubiquitina em 50% dos casos de DFT, e um grupo esporádico caracterizado pela presença de inclusões de neurofilamento positivo α -internexina, originando uma subdivisão chamada “demência por acumulação de filamentos intermediários”.⁷

Em conjunto com essas alterações histopatológicas, alterações neuroquímicas foram encontradas, principalmente, no sistema serotoninérgico e dopaminérgico, havendo também déficits significativos no sistema colinérgico. A depleção foi relatada em até 40% dos neurônios serotoninérgicos de uma parte do núcleo da formação reticular (rafe), com uma diminuição dos receptores de serotonina no córtex frontal e temporal. Recentemente, foi descrita uma associação da concentração no líquido cefalorraquidiano dos metabólitos de dopamina-ácido-homovanílico e serotonina-5-hidroxiindolacético (5-HIAA), com o desenvolvimento de agressividade em pacientes com DFT.⁹

Foi identificado em estudos que pode haver uma correlação entre a área acometida pela atrofia e os sintomas. Por exemplo, o córtex orbitofrontal medial é mais afetado em pacientes com hiperatividade e desinibição, enquanto o córtex dorsolateral é o mais afetado naqueles que apresentam apatia. Um subgrupo de pacientes que apresentam alterações no

núcleo estriado e degeneração do sistema límbico pode desenvolver comportamentos estereotipados e ritualísticos, bem como uma síndrome de rigidez na qual ocorre hipocinesia.⁸

A afasia progressiva primária, um subtipo de DFT, conforme as classificações que serão vistas ao longo do trabalho, é causada por marcada atrofia anterior, muitas vezes assimétrica. À medida que a doença avança, as regiões temporais posteriores ficam envolvidas, bem como o lobo orbitofrontal, a ínsula e o córtex cingulado anterior.³

2.3 HISTÓRIA FAMILIAR

Muitos estudos têm relatado que uma alta proporção de casos de demência frontotemporal tem uma história familiar positiva para a demência. Várias mutações genéticas conhecidas têm sido descritas, o que leva a crer que de 10 a 30% dos casos sejam ocasionados devido ao caráter autossômico dominante e hereditário da doença. Não há mutações recessivas da doença conhecidas até o presente momento. Presume-se, portanto, que o restante dos casos seja de origem esporádica.

Com base nas evidências disponíveis, conclui-se que a proporção de casos familiares é maior em DFT do que em outras doenças neurodegenerativas. No entanto, a alta prevalência de outros tipos de demência em idosos na comunidade pode contribuir para que sejam feitas estimativas incertas no estudo da proporção de casos familiares em DFT.²

3 EPIDEMIOLOGIA

3.1 PREVALÊNCIA

Conforme descrito anteriormente¹, a apresentação clínica é heterogênea e leva à incerteza diagnóstica, o que complica a análise epidemiológica. A síndrome clínica da DFT ocorre em 20-50% de todas as formas de demência com início precoce.¹⁰

Segundo Bott *et al.*⁵, a DFT é o terceiro tipo de demência mais comum em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos e a segunda forma mais comum de demência para indivíduos com menos de 65 anos de idade.

O início dos sintomas geralmente ocorre antes da idade de 60 anos, e a sobrevida média após o diagnóstico varia entre 3 e 10 anos. A prevalência é estimada em 15 por 100.000 na população com idades entre 45 e 65 anos, o que é similar à prevalência da doença de Alzheimer nesse grupo etário.³

Na referência de Rivas-Nieto *et al.*⁷, essa demência tem uma prevalência que se situa entre 15 e 22 a cada 100.000 pessoas e uma incidência entre 2,7 e 4,1 em 100.000 pessoas. É considerada como uma demência de aparecimento precoce. Um total de 20-25% dos casos ocorre em indivíduos com mais de 65 anos.

Os primeiros estudos de séries de casos e prevalência sugeriram que a DFT é uma doença de início precoce, com uma idade média de início aos 53 anos. Embora a existência de casos de início tardio (acima de 65 anos) tenha sido reconhecida, os casos de detecção precoce prevaleceram. Há uma faixa de sintomas iniciais relatada entre as idades de 21 a 84 anos. No entanto, estudos mais recentes mostraram incidência maior no início tardio. Assim, deduz-se que a DFT possa ter sido subdiagnosticada em idades mais avançadas anteriormente.²

Segundo Lanata e Miller¹¹, em seus estudos populacionais, 13% dos casos de DFT ocorrem em pessoas com menos de 50 anos. A idade média de início é de, aproximadamente, 56 anos. A estimativa da prevalência populacional combinada de DFT em indivíduos de 45-64 anos de idade, de acordo com estudos realizados na América do Norte, Ásia e Europa, é de 2 a 31 pacientes a cada 100.000, o que é semelhante ao de início precoce da Doença de

Alzheimer (45-64 anos de idade) nas populações europeias e norte-americanas (15-44/100.000).

No Brasil, um estudo populacional realizado em uma cidade do estado de São Paulo demonstrou uma incidência de demência de 13,8 por 1.000 pessoas-ano e uma prevalência de 7,1% em pessoas com 65 anos ou mais.¹²

3.2 CURSO E PROGNÓSTICO

A DFT trata-se de uma doença progressiva e grave. No início, pode haver estabilização com técnicas ambientais e comportamentais associadas ao tratamento farmacológico. Porém, além de progressiva, a doença é incapacitante. Há uma tendência na piora dos sintomas no decorrer do tempo.¹³

Os doentes com DFT vivem cerca de 6 a 11 anos a partir do início dos sintomas, cerca de 3 a 4 anos a menos do que o intervalo observado na Doença de Alzheimer. Essa demência traz consequências socioeconômicas graves quando se apresenta em pacientes de pouca idade. A presença de sintomas de doença do neurônio motor está associada a uma mortalidade precoce.⁷

A demência causa redução dramática na expectativa de vida, tendo em conta o seu início em meia-idade. A condição avança, inexoravelmente, até a morte por pneumonia, inapetência ou falência cardiopulmonar. Estudos populacionais de sobrevivência de DFT são difíceis de conduzir, porque a doença é relativamente incomum e fenotipicamente heterogênea. A sobrevivência varia muito, de 3 a 14 anos, e o ritmo de declínio depende do fenótipo em questão.

As primeiras análises mostraram que a sobrevivência mediana desde o diagnóstico de DFT foi de 7-13 anos em coortes clínicas e 6-8 anos em estudos seriados de neuropatologia. Os estudos clínicos descobriram que a demência semântica tem a maior sobrevivência mediana (12 anos). A afasia progressiva primária e a variante comportamental mostram uma sobrevivência comparável (9 anos).

A DFT com doença do neurônio motor associada tem o prognóstico mais pobre, com a morte ocorrendo dentro de 2-3 anos após o início dos sintomas. Alguns dados mostraram que a DFT tau-positiva tem maior sobrevivência mediana do que a patologia tau-negativa. Não foi

demonstrado que a sobrevivência esteja associada às características demográficas dos sujeitos com DFT, à sua idade no início da doença ou à gravidade da sua demência no momento do diagnóstico. Também não existem dados que demonstrem que as características da doença, tais como mutismo, apraxia bucal-oral, disfagia, asfixia, parkinsonismo e quedas afetem a sobrevida. Não se sabe se as doenças comórbidas, como obesidade, diabetes melito, infecções urinárias recorrentes, dentre outras, afetam a sobrevida em DFT.¹⁴

4 QUADRO CLÍNICO

4.1 SINTOMAS

Dependendo do local primário de atrofia, a manifestação clínica é dominada por alterações comportamentais ou por comprometimento da linguagem.³

O início focal da neurodegeneração, na Degeneração Lobar Frontotemporal (DLFT), leva a síndromes clínicas distintas no início do curso da doença. Quando o processo da doença é focado nas regiões frontotemporal anterior, os pacientes apresentam-se com uma de duas síndromes clínicas: a *DFT variante comportamental*, que se caracteriza por alterações significativas na emoção, no comportamento, na personalidade e/ou controle executivo, ou a *Afasia Progressiva Primária (APP)*, marcada pela lenta deterioração da função da linguagem e/ou memória semântica, geralmente na ausência de mudanças significativas do comportamento ou outras disfunções.¹¹

Numa minoria de casos, o processo da doença neurodegenerativa é focado no córtex envolvido no controle motor e na integração sensorio-motor, levando a quadros clínicos que são dramaticamente diferentes da variante comportamental da DFT e da afasia progressiva primária. Esta inclui síndromes predominantemente motoras, como a Síndrome Corticobasal (SCB), Síndrome da Paralisia Progressiva Supranuclear (PSP-S) e Doença do Neurônio Motor (DNM).¹¹

Os sintomas não cognitivos que ocorrem nos quadros demenciais são denominados sintomas comportamentais e ocorrem ao longo da evolução da doença em cerca de 60% dos pacientes demenciados. Eles incluem delírios, alucinações, agitação, agressividade, depressão, mania, ansiedade, apatia, desinibição, irritabilidade, comportamento motor aberrante, alterações do sono, alterações alimentares, alterações da personalidade e sintomas obsessivo-compulsivos.¹²

As mudanças de comportamento e personalidade são, geralmente, a característica mais proeminente de apresentação dessa síndrome. Os distúrbios comportamentais incluem desinibição (incluindo desinibição sexual), apatia, embotamento afetivo, falta de empatia, negligência para os cuidados pessoais, rigidez, hiperoralidade perseverante, comportamentos repetitivos, inadequação social e falta de *insight*.¹

Nas fases tardias da degeneração lobar frontotemporal (DLFT), devido à disseminação progressiva do processo de doença neurodegenerativa, juntando redes neurais em larga escala, os pacientes com a variante comportamental, muitas vezes, desenvolvem afasia progressiva primária (APP), e os pacientes com APP, frequentemente, desenvolvem alterações no comportamento e na personalidade. Todos os pacientes com degeneração lobar frontotemporal, inevitavelmente, progridem para níveis incomensuráveis de disfunção cognitiva e motora com demência global.¹¹

A síndrome clínica mais comum de DLFT é a variante comportamental. A atrofia predominante dos lobos frontomedial, orbitofrontal e regiões anteriores do córtex insular do lobo frontal leva a alterações de personalidade progressivas e distúrbios comportamentais.¹¹

A desinibição comportamental é um sintoma frequente da variante comportamental de DFT. Ela tem várias aparências, como, por exemplo, a falta de etiqueta, com os pacientes fazendo piadas ofensivas, muitas vezes com referência sexual ou exibindo um comportamento infantil. Os pacientes podem aproximar-se de estranhos de uma forma agressiva ou tocando-os de forma inadequada, assim como apresentar comportamentos impulsivos ou de risco, tais como jogos de azar, ou caindo em golpes financeiros, por exemplo.

Em um estudo recente de casos, 76% dos pacientes com essa variante mostraram desinibição comportamental ou impulsividade. Mais de 85% deles apresentaram apatia (atitude fria e indiferente) e inércia (capacidade de ação diminuída). Há evidências convergentes de estudos de neuroimagem que afirmam que a neurodegeneração em regiões anteriores do córtex frontomedial estaria ligada a déficits dos pacientes em sua capacidade de atribuir estados mentais para si mesmo e para outros (reconhecimento de emoções).³

Os pacientes podem executar ações repetitivas, estereotipadas, como coçar o lábio ou bater palmas. Alguns podem repetir frases ou histórias. Rituais que envolvem rotas fixas errantes, acumulação ou contagem de objetos também são observados. Esses comportamentos repetitivos inadequados estão associados a uma disfunção de um circuito que envolve o córtex orbitofrontal, córtex cingulado anterior, gânglios da base e tálamo.³

Alteradas preferências alimentares, com aumento do desejo por doces, ou preferência rígida por alimentos particulares são frequentemente observadas. Alguns pacientes apresentam compulsão alimentar, às vezes até com consequências negativas para a saúde. Embora as mudanças comportamentais dominem a apresentação inicial da variante comportamental, dificuldades cognitivas e déficits aparecem conforme a doença progride.³

Na variante da demência frontotemporal conhecida por demência semântica (DS) ou variante temporal da DFT, os pacientes perdem gradualmente sua memória semântica – o conhecimento sobre as palavras, os objetos e conceitos. O discurso fica vazio e, finalmente, sem sentido. São frequentes as parafasias semânticas e podem ocorrer dislexia e disgrafia. Em estágios avançados da doença, o conhecimento semântico é prejudicado além da linguagem, e os pacientes desenvolvem características de agnosia multimodal. Durante o curso da APP, muitos pacientes apresentam distúrbios comportamentais semelhantes às mudanças de personalidade da variante comportamental da DFT. Nos pacientes que apresentam atrofia do lobo temporal direito, as manifestações iniciais, frequentemente, são semelhantes às da variante comportamental (alterações de personalidade), sendo também, nesses pacientes, mais proeminentes a agnosia associativa e a prosopagnosia que os déficits de linguagem em si.³

A Afasia Não Fluente Progressiva (ANFP) é causada por uma atrofia frontoinsular posterior esquerda predominante. Pacientes com afasia não fluente progressiva apresentam-se com uma linguagem pausada, esforçada e não fluente, que é dominada por palavras mais comuns e agratismo. A produção da linguagem é simplificada e a parafasia fonemática é frequente. A apraxia oral é observada na maioria dos pacientes, sendo a disartria, por sua vez, menos frequente. Em contraste com a demência semântica, na ANFP é poupada a compreensão de palavras simples, ao passo que a compreensão de frases complexas é notadamente prejudicada. Nos estágios avançados da doença, os pacientes tornam-se mudos.³

Na variante logopênica da afasia progressiva, a atrofia é mais proeminente na região cortical posterior, com atrofia temporoparietal assimétrica, sendo a esquerda maior que a direita. Os pacientes apresentam desvio fonológico, bem como recuperação prejudicada de palavras e repetição de frases. Por outro lado, a métrica do discurso, gramática e compreensão são relativamente intactas.³

4.2 SINTOMAS PSIQUIÁTRICOS

Segundo Mendez *et al.*¹⁵, os sintomas psiquiátricos isolados, sem comprometimento cognitivo, podem representar a fase prodrômica da demência frontotemporal.

O senso de humor alterado foi relatado, significativamente, com mais frequência na variante comportamental da demência frontotemporal do que ANFP ou na Doença de Alzheimer. Esses pacientes são mais propensos a expressar humor em situações geralmente

não consideradas humorísticas do que os pacientes com demência semântica ou afasia não fluente progressiva. Outros grupos de pacientes não diferiram em relação ao humor expresso.¹⁶

Alguns pacientes com a variante comportamental da demência frontotemporal também fazem falsas declarações, altamente sugestivas de delírios ou confabulações. A presença de delírios ou confabulações nesses indivíduos é intrigante devido aos potenciais mecanismos subjacentes e, no caso de delírios, às semelhanças clínicas com a esquizofrenia. Relatos falsos poderiam ser confabulações, delírios, memórias delirantes ou “pensamento mágico”. Não está claro, entretanto, se as declarações falsas por pacientes com DFT são mais comumente delírios ou confabulações, ou se elas podem ser explicadas por mecanismos conhecidos de disfunção. Embora a incidência de delírios e alucinações nesses doentes seja baixa, os delírios ocorrem, particularmente, naqueles com início de sintomas muito precoce e nos que apresentam a doença do neurônio motor associada. Outros pesquisadores indicam que relatos falsos entre pacientes com demência frontotemporal são, na verdade, confabulações, ou uma variante de confabulações espontâneas descritas como “pensamento mágico”.¹⁵

Delírios e confabulações têm semelhanças e diferenças entre si. Um delírio é uma crença fixa que é falsa, mas firme, apesar de todas as provas em contrário. Em contraste, confabulações típicas são distorções relacionadas à memória extraídas do contexto temporal. As confabulações, geralmente, ocorrem em distúrbios amnésicos, na síndrome de Wernicke-Korsakoff, em pacientes com lesões frontais, límbicas focais ou encefalite. Ambos, delírios e confabulações, são associados com déficits frontais executivos e deficiências no automonitoramento. Os delírios envolvem a formação de crenças, são sistemáticos ou penetrantes e mais fixos, enquanto que as confabulações envolvem déficits de recuperação de memória, são isoladas ou fugazes e mais variáveis. Alguns pacientes, no entanto, podem ter confabulações espontâneas que são implausíveis e indistinguíveis de delírios, sugerindo uma sobreposição entre os dois e uma possível fisiopatologia comum.¹⁵

Conforme relatam Onur e Yalinay¹⁷, os sintomas psiquiátricos na DFT podem ser avaliados sob três tópicos principais: a personalidade e as alterações de comportamento, os sintomas afetivos e os sintomas psicóticos.

Prejuízos no processamento emocional podem ocasionar comportamentos socialmente inadequados, infantilidade, piadas inapropriadas e demonstrações sexuais, que fazem parte do quadro de sintomatologia comportamental. Negligenciar auto-higiene, acumular objetos estranhos, apresentar alterações nos hábitos alimentares, compulsões acerca de pontualidade,

jogo patológico de início tardio e envolvimento religioso excessivo podem ser observados na variante comportamental. Na demência semântica, há sintomas compulsivos na sensibilidade para o sincronismo e excessiva dependência de rotina diária. Quando a hipoperfusão frontal esquerda é evidente, podem surgir agressividade, comportamentos criminosos, afastamento dos amigos, falta de sensibilidade para as questões financeiras e comportamento sexual pervertido. Quando a hipoperfusão frontal direita se sobressai, ideologias religiosas políticas ou inconsistência em vestir-se são sinais comuns. Os sintomas comportamentais e a gravidade da doença estão correlacionados, e agitação, desinibição e irritabilidade são vistos, principalmente, em estágios tardios da DFT.¹⁷

Os sintomas afetivos mais comuns incluem depressão, apatia, irritabilidade, ansiedade e euforia.¹⁷ Os sintomas psicóticos são vistos em, aproximadamente, 13 a 14% dos casos de DFT. No entanto, foi relatado que os sintomas psicóticos são observados com menor frequência que na Doença de Alzheimer.¹⁷

4.3 SUBTIPOS

O início focal da neurodegeneração em DLFT leva a síndromes clínicas distintas no início do curso da doença.¹¹ Conforme Weder *et al.*¹⁸, as três principais apresentações clínicas de DFT incluem uma variante frontal ou comportamental, uma variante afásica temporal, também chamada demência semântica, e uma afasia progressiva.

Existem três principais síndromes clínicas de DFT, definidas com base em características de destaque na apresentação da doença. Cerca de metade dos casos apresentam alterações comportamentais (variante comportamental), e o restante apresenta declínio da linguagem (afasia progressiva primária), caracterizada tanto pela diminuição da produção de fala (afasia não fluente progressiva) quanto pela dificuldade de compreensão de palavras e memória semântica (demência semântica). Há uma sobreposição variável entre as síndromes e o parkinsonismo atípico (doença de neurônio motor).¹⁹

Há três fenótipos clínicos distintos para a DFT. A forma de apresentação mais comum é a DFT comportamental (variante frontal), a qual se caracteriza por progressivas mudanças comportamentais e de personalidade que incluem comportamento social anormal, padrão de alimentação não usual e comportamentos ritualizados. Ao contrário da Doença de Alzheimer,

tais sintomas surgem precocemente, a despeito de testes cognitivos normais ou minimamente anormais ao início. A doença de Pick apresenta esse padrão de acometimento.

A segunda variante da DFT, a afasia não fluente progressiva, manifesta-se sob a forma de uma afasia de fluência em estágios iniciais, havendo dificuldade para encontrar a palavra certa, porém a compreensão de seu significado encontra-se preservada. O comportamento e a interação social estão, frequentemente, inalterados até estágios tardios da doença, quando o paciente torna-se mudo.

A terceira forma de apresentação é conhecida como variante temporal da DFT ou demência semântica. Caracteristicamente, manifesta-se sob a forma de uma afasia progressiva, havendo dificuldade para nomear objetos e compreender palavras (o que remete à predominância de disfunção no lobo temporal esquerdo), além de dificuldades em reconhecer objetos e faces (refletindo uma disfunção temporal direita).

Já foi proposta a distinção de uma quarta variante de DFT, cuja peculiaridade é o comprometimento inicial do lobo temporal direito. Os sujeitos acometidos, diferentemente dos indivíduos com demência semântica, apresentaram alterações cognitivas (amnésia episódica, prosopagnosia) e comportamentais características (desinibição social e agressividade).

Em adição a esses fenótipos clínicos, soma-se o fato de que alguns pacientes desenvolvem síndromes de declínio motor, as quais podem preceder ou seguir a síndrome demencial. Tais déficits motores incluem doença do neurônio motor (esclerose lateral amiotrófica), paralisia supranuclear progressiva e degeneração corticobasal.⁶

As síndromes clínicas na DFT incluem variante comportamental, demência semântica, afasia não fluente progressiva e DFT com doença do neurônio motor. A patologia subjacente é heterogênea, com classificação baseada nos principais constituintes de inclusões neuronais encontrados em autópsia.²

De acordo com a apresentação clínica comportamental, esse grupo pode ser ainda dividido em forma desinibida e forma apática. A forma desinibida está associada a alterações patológicas confinadas às regiões orbitomedial frontal/anterior e temporal, ao passo que a forma apática da patologia é mais extensa, ao longo dos lobos frontais e córtex frontal dorsolateral.¹

Estudos recentes sugerem um terceiro subtipo de APP (que não preenche os critérios diagnósticos para demência semântica ou afasia não fluente progressiva), denominado variante logopênica da afasia progressiva.³

5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A presença de sintomas comportamentais típicos ou atípicos, a dificuldade na sociabilização durante a anamnese, o contato visual limitado, testes cognitivos e a falta de interesse do paciente em saber se suas respostas estão corretas nos mesmos podem ajudar no diagnóstico diferencial.¹⁷

A apatia tem um papel importante entre os sintomas afetivos, devido tanto à sua prevalência como à sua importância no diagnóstico diferencial entre DFT e transtornos depressivos. Casos de DFT podem ser diagnosticados como depressão devido ao embotamento afetivo, falta de motivação, falta de interesse em passatempos anteriores e retraimento social progressivo. Os sintomas comportamentais como euforia, brincadeiras impróprias, autoconfiança extrema e irritabilidade podem causar erros, levando a diagnósticos de hipomania ou mania. Os sintomas depressivos podem ser vistos de três formas diferentes: transtorno depressivo maior, reatividade afetiva/labilidade e apatia. A DFT deve ser considerada em casos com início tardio e depressão resistente ao tratamento. Desânimo, ansiedade, culpa, pessimismo, insônia e falta de apetite, que são vistos no transtorno depressivo maior, podem auxiliar no diagnóstico diferencial.¹⁷ Devido à desinibição e a comportamentos sociais inadequados, casos de DFT podem ser diagnosticados como esquizofrenia de início tardio ou psicose atípica.¹⁷

Segundo Gajate *et al.*²⁰, sempre são presentes nas DFTs as alterações emocionais e de comportamento. Nas fases iniciais, geralmente, é difícil reconhecer os sintomas como sendo os primeiros sinais de demência, por isso, geralmente, são relacionados a outros distúrbios, tais como transtornos depressivos, episódios maníacos ou problemas psicossociais. O clima de euforia, especialmente quando associado à agitação, pode ser confundido em um primeiro momento com um estado de mania ou hipomania.

Em estudo realizado por Massimo *et al.*²¹, os pacientes com DFT apresentaram fracos resultados ao avaliar seu próprio desempenho em todos os testes cognitivos, sem correlações significativas entre autoavaliação e desempenho real. Em contraste, a autoavaliação deficiente na Doença de Alzheimer foi restrita ao desempenho da memória episódica.

O diagnóstico das síndromes demenciais é um desafio, especialmente em termos de distinção entre a variante comportamental e certas perturbações psiquiátricas. Por exemplo, comportamento compulsivo é visto na DFT, mas também pode apontar na direção de um

transtorno obsessivo-compulsivo. A apatia com sobreposição de embotamento afetivo pode ser confundida com transtorno depressivo, e os sintomas psicóticos e euforia podem se assemelhar com sintomas de mania/hipomania. Às vezes, há semelhanças diagnósticas com transtornos do espectro autista.¹⁰

5.1 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

O diagnóstico da DFT continua sendo um desafio, devido ao fato de diferentes subtipos partilharem alguns sintomas com outros quadros clínicos.²² Na ausência de biomarcadores, tal diagnóstico depende, essencialmente, de critérios clínicos.²³ Os exames de imagem constituem os principais exames complementares que podem reforçar o diagnóstico. No entanto, o diagnóstico definitivo só é possível com detecção de mutação genética conhecida ou *post mortem*, por análise histológica.²⁴

Como definem Gajate *et al.*²⁰, devem estar presentes todos os sintomas a seguir para que seja feito um diagnóstico de Demência Frontotemporal: início insidioso e progressão gradual, transtorno precoce de conduta social e de relacionamento interpessoal, alteração precoce da capacidade de autorregulação quantitativa de sua conduta pessoal, superficialidade e indiferença emocional precoces e anosognosia precoce.

Como manifestações que reforçam o diagnóstico, encontram-se: começo antes dos 65 anos de idade, histórico familiar de demência ou antecedente de transtorno similar em algum familiar de primeiro grau, transtorno de conduta, alterações da fala e linguagem, sinais físicos de desinibição cortical – incontinência urinária, acinesia, rigidez, tremores, pressão arterial baixa e lábil, paralisia bulbar, debilidade e atrofia muscular e fasciculações – (na doença do neurônio motor).

Existem algumas provas complementares de diagnóstico: na avaliação neuropsicológica, aparecem alterações intensas em provas exploratórias de funções frontais, em ausência de transtorno notável de memória, linguagem e percepção espacial. O eletroencefalograma costuma apresentar-se normal, em casos com demência evidente, e em estudos de neuroimagem cerebral, estruturais ou funcionais, o lobo temporal anterior apresenta-se predominantemente anormal.

5.1.1 Diagnóstico clínico

O diagnóstico alicerça-se nas nuances clínicas de cada doença que cursa com demência. Um exame detalhado do estado mental faz-se necessário, uma vez que os testes cognitivos podem não apontar anormalidades. Reflexos primitivos podem estar presentes, tais como o de sucção e o de preensão palmar.⁶ A suspeita clínica constitui um fator essencial para o diagnóstico de DFT. Em caso de suspeita, o *Mini Mental State Examination (MMSE)* não é recomendado, pois é de baixa sensibilidade, apresentando em muitos pacientes um resultado normal.²⁵

5.1.2 Neuroimagem

Em fases iniciais da Demência Frontotemporal, os exames de imagem apresentam-se essencialmente com resultados normais.²⁰ Estudos de imagens cerebrais mostraram que o comprometimento temporal, especialmente do lado direito, está relacionado com alterações de personalidade.¹⁷

A neuroimagem pode fornecer evidências de DFT por mostrar padrões típicos de atrofia, afetando os lobos frontais, as áreas periaquedutais e/ou os lobos temporais, dependendo da variante clínica.⁶ O diagnóstico provável de DFT baseia-se em achados de imagem característicos, analisando-se que há uma correspondência direta entre os sintomas e a localização das lesões encontradas. Um padrão consistente de alterações em exames de imagem apoia o diagnóstico clínico e a classificação. Exames de imagem facilitam a exclusão de diagnósticos diferenciais.²⁶

A Ressonância Nuclear Magnética (RNM) é mais sensível e precisa que a Tomografia Computorizada (TC), e por isso constitui o principal pilar da investigação diagnóstica complementar. Contudo, um exame de RNM aparentemente normal não exclui o diagnóstico, pois as alterações iniciais podem não ser visíveis. A afasia progressiva primária, em sua variante semântica (Demência Semântica), é a mais homogênea das síndromes.²⁷

Em estudo realizado por Downey *et al.*²⁸, todos os pacientes com a variante comportamental da DFT apresentaram evidência de atrofia lobar frontotemporal na RNM, assim como todos os pacientes com a variante semântica apresentaram atrofia assimétrica do

lobo temporal anterior (predominantemente à esquerda). Nenhum paciente apresentou evidência radiológica de alterações vasculares substanciais concomitantes. Em comparação com grupos-controle saudáveis, ambos os grupos sindrômicos mostraram extensos perfis de atrofia da substância cinzenta e alterações na integridade da substância branca cerebral. O grupo comportamental apresentou atrofia bi-hemisférica distribuída envolvendo lobos temporais anteriores, estruturas mesiais temporais, córtices insulares, pré-frontais e orbitofrontais. Já o grupo semântico apresentou um perfil sobreposto mais distinto de atrofia bi-hemisférica, envolvendo os lobos temporais anteriores inferiores (mais marcados à esquerda), estendendo-se para os córtices temporal posterior e orbitofrontal.

As alterações da substância branca foram evidentes bi-hemisféricamente, mas com um gradiente frontotemporal. O grupo comportamental apresentou alterações dorsais e brancas ventrais, mais extensas no fascículo uncinado bilateral, corpo caloso e feixe cingulado, com alterações menos acentuadas posteriormente, incluindo o fascículo longitudinal inferior parieto-occipital. O grupo semântico teve um perfil mais ventral de alterações da substância branca, mais proeminentes no fascículo uncinado, envolvendo também o corpo caloso e o feixe cingulado, bilateralmente. Somente no grupo da DFT comportamental o comprometimento emocional foi associado a alterações da substância branca, predominantemente no corpo caloso e fórnix. Nesses pacientes, o escore de identificação do sarcasmo correlacionou-se com alterações predominantemente direitas, mas bilaterais, temporais e inferiores, e da matéria branca frontal. Também referente a essa variante, houveram alterações com o volume regional de massa cinzenta no córtex orbitofrontal bilateral e nos lobos temporais anteriores. Tais achados não foram encontrados na variante afásica da DFT.

A *Positron Emission Thomography* (PET) com utilização do radiofármaco fluorodesoxiglicose, marcador do metabolismo cerebral de glicose, é a ferramenta diagnóstica atualmente mais sensível, visto que proporciona uma medida da atividade sináptica neuronal que permite delinear padrões específicos de hipometabolismo, refletindo disfunção neuronal regional. Tais alterações são detectadas antes que a atrofia possa ser visível na RNM. Pacientes com atrofia visível na RNM não se beneficiam da PET, reservando-se essa modalidade diagnóstica para pacientes sem alterações na RNM, mas com forte suspeita clínica.

Outras modalidades de RNM podem ser úteis. A RNM de difusão permite estimar a integridade das fibras, útil na avaliação da neurodegeneração e na diferenciação dos diferentes

subtipos.²⁹ A RNM com *arterial spin labeling* possibilita a avaliação do fluxo sanguíneo cerebral, permitindo que seja realizado um mapeamento das áreas de hipoperfusão. A RNM funcional em repouso permite a avaliação da conectividade neuronal entre diferentes regiões cerebrais. Tem sido estudada a importância de ambas na variante comportamental da DFT.³⁰

5.1.3 Exames laboratoriais

Em estudo de Charro-Gajate *et al.*²⁰, as provas laboratoriais mostram hemograma normal, glicemia basal normal, hemoglobina glicada sem anormalidades, bem como os demais parâmetros bioquímicos. Ácido fólico, vitamina B12, hormônios tireoidianos e sedimento urinário parecem não mostrar relação com o diagnóstico de DFT. O eletrocardiograma e eletroencefalograma não mostram alterações significativas.

6 TRATAMENTO

A DFT não apresenta ainda tratamento específico. Tratamentos para o controle dos sintomas comportamentais constituem a maioria das abordagens terapêuticas. Retardar a progressão da doença é destinado com tratamentos neuroprotetores. No entanto, há uma necessidade de estudos para avaliar a eficácia de agentes no tratamento de longo prazo. Agentes amplamente utilizados no tratamento são os antidepressivos. Outros agentes a serem utilizados são inibidores da acetilcolinesterase, antagonistas do receptor de n-metil-d-aspartato (NMDA), psicoestimulantes e antipsicóticos.¹⁷

6.1 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

6.1.1 Inibidores seletivos da recaptação da serotonina

A neuroquímica da DFT sugere que os medicamentos psiquiátricos possam desempenhar um papel importante no tratamento sintomático da variante comportamental. A maioria dos estudos mostra anormalidades no sistema serotoninérgico dos pacientes, com diminuição nos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} nas regiões frontotemporais, e perda neuronal nos núcleos da rafe. Há evidências de um sistema dopaminérgico interrompido, incluindo baixos níveis de metabólitos da dopamina no líquido cefalorraquidiano e de transportadores de dopamina pré-sináptica severamente reduzidos nos putâmens e núcleo caudado.³¹

Para controlar comportamentos estereotipados, desinibição, comportamentos sexuais inapropriados e consumo excessivo de carboidratos, especialmente presentes no período inicial da DFT, os inibidores seletivos da recaptação da serotonina constituem o tratamento de primeira linha. Remédios como fluoxetina, fluvoxamina, sertralina e paroxetina são amplamente utilizados. Em um estudo aberto, foi relatado que os sintomas comportamentais foram controlados em 82% dos pacientes em uso de paroxetina, fluoxetina e fluvoxamina. Houve observação de melhora dos sintomas sexuais inapropriados com uso de sertralina. Ainda não existem estudos com escitalopram e citalopram, no entanto seus efeitos colaterais anticolinérgicos baixos podem ser vantajosos. Nenhum efeito sobre os sintomas cognitivos foi relatado.¹⁷

Os fármacos serotoninérgicos têm sido os mais estudados na variante comportamental. Fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina e citalopram foram testados para tratar os sintomas comportamentais, principalmente em estudos abertos. Há evidências de que essas drogas podem ter alguma eficácia na redução da desinibição, de comportamentos repetitivos, comportamentos sexualmente inadequados e hiperoralidade.

Há resultados de estudos em que o uso de fluoxetina, sertralina ou paroxetina proporcionou melhora na desinibição, apatia, nos desejos de carboidratos e comportamentos compulsivos. O uso de sertralina diminuiu, significativamente, as estereotípias verbal e motora. Um estudo aberto de 12 semanas com fluvoxamina mostrou melhora nos comportamentos estereotipados e distúrbios alimentares dos pacientes com DFT. Uma dose diária de 30 mg de citalopram ao longo de 6 semanas resultou em diminuições significativas na apatia e na desinibição.

O estudo mais rigoroso de um Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina (ISRS) foi um duplo-cego, controlado por placebo, de 40 mg/dia de paroxetina. Após 6 semanas, não houve melhora dos sintomas comportamentais, havendo um ligeiro agravamento dos sintomas cognitivos em relação ao placebo. O único fármaco serotoninérgico que produziu resultados positivos num ensaio duplo-cego controlado por placebo foi a trazodona. Nesse ensaio, 26 doentes com variante comportamental de DFT foram tratados com 300 mg de trazodona ao longo de 12 semanas. Os pacientes mostraram melhora significativa nos sintomas comportamentais, incluindo agitação, depressão e anormalidades alimentares.³¹

6.1.2 Outros antidepressivos

Os inibidores da monoaminoxidase podem se mostrar eficazes no tratamento da DFT, principalmente pelo aumento da neurotransmissão dopaminérgica. Um número limitado de estudos abertos com baixo tamanho de amostra mostrou que a moclobemida e a selegilina podem ser eficazes em sintomas comportamentais. Embora não haja estudos disponíveis, a venlafaxina pode ser eficaz na apatia, e a bupropiona pode ser vantajosa no parkinsonismo.³²

6.1.3 Antipsicóticos

Embora a *American Food and Drug Administration* tenha limitado o uso de antipsicóticos atípicos para o controle de sintomas comportamentais em pacientes com demência, devido ao aumento da mortalidade cardíaca, o uso de drogas antipsicóticas é bastante prevalente.

Foi relatado um estudo avaliando o uso de drogas off-label, e a proporção de pelo menos um antipsicótico no tratamento foi de 4,5%. Os fármacos antipsicóticos são utilizados na DFT quando os ISRSs se tornam inadequados para controlar os sintomas comportamentais e na presença de sintomas psicóticos. Estudos de casos e estudos abertos relataram que aripiprazol, risperidona e olanzapina exercem efeitos positivos para controlar os sintomas comportamentais da DFT. No entanto, o nível de evidência não é suficiente para estabelecer a eficácia dos antipsicóticos atípicos. Eles não devem ser a primeira escolha no tratamento em pacientes idosos com demência devido ao aumento de eventos cardíacos, extrapiramidais e efeitos colaterais metabólicos.³²

6.1.4 Estabilizadores de humor

Há resultados mistos quanto ao uso de divalproato de sódio no tratamento de sintomas comportamentais de demência. Um estudo inicial mostrou eficácia no tratamento de comportamentos agressivos e agitação. No entanto, isso não foi replicado num estudo subsequente em duplo-cego, controlado por placebo. Uma revisão recente confirma que esta droga é ineficaz no tratamento da agitação e está associada a efeitos adversos, como sedação, quedas, infecção e efeitos colaterais gastrointestinais.

Uma revisão sistemática que incluiu carbamazepina, ácido valproico, gabapentina, lamotrigina, topiramato e oxcarbazepina mostrou que apenas carbamazepina teve eficácia em sintomas comportamentais e psicológicos em ensaios controlados. A carbamazepina, no entanto, está associada a efeitos adversos significativos, incluindo sedação, hiponatremia e leucopenia. A gabapentina mostrou melhora em vários relatos de casos e estudos abertos, sendo bem tolerada. No entanto, não há estudos controlados sobre sua eficácia. Não há dados suficientes sobre o uso de lamotrigina e oxcarbazepina na demência. A lamotrigina pode

causar síndrome de Stevens-Johnson, e o risco desse efeito colateral pode ser potencializado por combinação com ácido valpróico. Topiramato pode ter efeitos adversos sobre a cognição e não é recomendado.³²

6.1.5 Inibidores da acetilcolinesterase

Os inibidores da acetilcolinesterase são prescritos em aproximadamente 40% dos pacientes com a variante comportamental da DFT. Em contraste com a Doença de Alzheimer, o sistema colinérgico na DFT está relativamente intacto. Porém, os ensaios clínicos geralmente não apoiam o uso destes para tratamento de DFT.

Um estudo aberto, de 12 meses, com rivastigmina relatou melhora nos sintomas. Um estudo caso-controle de donepezila, no entanto, mostrou um agravamento dos sintomas comportamentais, incluindo desinibição e impulsividade. Em 2008, o único estudo duplo-cego de um inibidor da acetilcolinesterase testou o uso de galantamina em 36 pacientes com a variante comportamental e com afasia progressiva primária. Os sintomas comportamentais não pioraram, nem melhoraram significativamente. Tomados em conjunto, esses resultados indicaram que sejam evitados medicamentos dessa classe no tratamento de DFT.³¹

Os resultados dos estudos que avaliam o efeito dos inibidores da acetilcolinesterase sobre os sintomas comportamentais e cognitivos são contraditórios. Podem melhorar os sintomas cognitivos, mas também prejudicar os sintomas comportamentais. Eles não são eficazes no tratamento da DFT, por isso não são recomendados.³³

6.1.6 Outros agentes farmacológicos

Não há evidência suficiente para a análise da eficácia da memantina e não existem diretrizes de tratamento para seu uso em demência frontotemporal.³¹ Os psicoestimulantes podem ser eficazes através de sistemas noradrenérgicos e dopaminérgicos, especialmente em apatia e comportamentos de risco. Num caso em que o metilfenidato foi administrado, observou-se melhora comportamental correlacionada com o eletroencefalograma quantitativo, bem como uma diminuição significativa nos comportamentos de risco com dose única diária

de metilfenidato. Foi relatado um caso em que o topiramato mostrou ser eficaz no controle do abuso de álcool, mas não efetivo em outros comportamentos compulsivos.¹⁷

Contrariamente à expectativa convencional, o tratamento com dextroanfetamina melhorou os sintomas comportamentais, incluindo a desinibição, em doentes com DFT. Medicamentos que aumentam a dopamina cerebral e a norepinefrina, como os estimulantes, são promissores como uma estratégia terapêutica para os sintomas comportamentais de DFT, que são particularmente difíceis de se cuidar. No entanto, dado o pequeno tamanho da amostra e a natureza preliminar desse estudo, não se recomenda, neste momento, o tratamento estimulante para os sintomas de DFT.³³

6.2 TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

A importância dos cuidadores já é conhecida em casos de distúrbio neurocognitivo maior. Foi demonstrado que o nível de exaustão e estresse é maior nos cuidadores de pacientes com DFT em relação à Doença de Alzheimer. Educar os cuidadores sobre sintomas comportamentais ajuda nas suas habilidades de enfrentamento, aumenta a qualidade de vida de pacientes e cuidadores e retarda a colocação dos pacientes em casas de repouso. As condições de segurança do ambiente em que se encontra o paciente constituem uma questão importante.

Os pacientes sem disfunção executiva podem manter suas habilidades financeiras e de planejamento no período inicial da doença. No entanto, o controle dos cônjuges é necessário para pacientes com falta de percepção e julgamento precário. É recomendada a informação do cuidador, o controle das condições ambientais e as precauções comportamentais e físicas.¹⁷

Cuidadores de doentes portadores de DFT relatam o atraso para o diagnóstico adequado como um dos aspectos mais frustrantes de sua experiência. A intervenção não farmacológica deve, portanto, começar com os clínicos explicando aos cuidadores o diagnóstico e a base dos sintomas comportamentais. Isso pode ajudar os cuidadores a aceitar o comportamento alterado e mudar seu foco para a implementação de estratégias de gestão comportamental.

Não houve estudos sistemáticos de intervenções comportamentais e ambientais na DFT. No entanto, os relatos de casos e a experiência dos clínicos sugerem que alguns

comportamentos, incluindo comportamentos socialmente disruptivos e atos estereotipados, sejam passíveis de intervenções.³¹

A reintrodução de passatempos antigos e jogos favoritos reduziu a má conduta social e a desinibição entre pacientes com DFT. Outra estratégia é usar um modelo “antecedente-comportamento-consequência” para identificar, especificamente, os gatilhos e as consequências de determinados comportamentos. Estratégias ambientais que minimizam os piores resultados desses comportamentos podem ser implementadas. Por exemplo, a agenda de um cuidador pode ser alterada para acomodar rituais relativamente inofensivos de um paciente, ou uma família pode optar por ir a restaurantes onde o paciente já é conhecido a fim de minimizar os danos.³²

A presença de hiperoralidade pode exigir cuidadores para fornecer supervisão dietética, a fim de evitar a compulsão alimentar, ganho de peso excessivo ou a colocação perigosa de objetos não comestíveis na boca. Pobre julgamento e impulsividade podem exigir limitações ao acesso a cartões de crédito e contas bancárias. Os clínicos devem encorajar os cuidadores a manter registros detalhados dos sintomas comportamentais.³¹

As mudanças comportamentais da DFT, incluindo a falta de empatia e de ligação interpessoal podem ser especialmente estressantes para os cuidadores, pois esses sintomas podem aumentar os sentimentos de isolamento para o cuidador. O apoio social do cuidador pode ser crucial e inclui o apoio da família e amigos, mas também o apoio de profissionais de saúde, incluindo médicos, enfermeiros e auxiliares de saúde domiciliares. Os grupos de apoio com outros cuidadores de pacientes com a variante comportamental da DFT podem ser muito úteis.³¹

6.3 TRATAMENTOS FUTUROS

Uma melhor compreensão da neurobiologia da degeneração lobar frontotemporal pode levar a terapias específicas de proteínas que podem realmente modificar o curso da doença. As vias envolvendo tau e TDP-43 são alvos potenciais de intervenção. Uma abordagem envolve a prevenção da agregação de tau utilizando-se agentes como carbonato de lítio e valproato de sódio, que podem diminuir a acumulação de proteínas tau hiperfosforiladas. O davunetide, um agente que tem sido associado à patologia de tau reduzida num modelo de ratos, está sendo testado num ensaio clínico para o tratamento de doentes com paralisia

supranuclear progressiva de *tauopatia*. Outra abordagem pode ser a utilização de agentes que normalizam os níveis de progranulina, um peptídeo que está ligado à DFT.

As investigações de novos tratamentos sintomáticos para DFT baseiam-se numa diversidade de abordagens. Há estratégias que enfocam os déficits no sistema dopaminérgico e estudos com metilfenidato. Um ensaio clínico atual testa os efeitos nos sintomas cognitivos e comportamentais de pacientes com DFT através do uso de tolcapone, um fármaco que aumenta seletivamente as concentrações pré-frontais de dopamina. Os mediadores moleculares do comportamento social podem ter papéis terapêuticos potenciais na melhoria da cognição social e da empatia.

A administração de ocitocina demonstrou levar a um melhor reconhecimento das expressões faciais, aumento da empatia e aumento do comportamento cooperativo em adultos normais. A vasopressina é um neuropeptídeo que está envolvido na regulação do comportamento social masculino. Altos níveis de vasopressina têm sido associados à agressão em pacientes psiquiátricos, e um subtipo de receptor de vasopressina tem sido associado a diferenças nos traços comportamentais sociais.

Até o momento, nenhum estudo examinou os efeitos dos antagonistas da vasopressina sobre o comportamento social. No entanto, essa ideia atraiu interesse teórico.³¹

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A demência frontotemporal apresenta relevância, principalmente, no que se refere aos impactos ocasionados na qualidade de vida dos seus portadores e dos cuidadores desses pacientes. Verificou-se que ainda não existe tratamento específico para a DFT, e seu diagnóstico diferencial deve ser amplamente estudado, pois a doença, com frequência, tem seu diagnóstico postergado, por ser facilmente confundida com outras desordens psiquiátricas, devido a sintomas semelhantes, principalmente em seu curso inicial.

REFERÊNCIAS

1. ANAND, S.; SEYMOUR, J. Frontotemporal dementia in the elderly. **Geriatric Medicine – Midlife and Beyond Journal**, p. 57-61, Jun. 2006.

2. NILSSON, C. *et al.* Age-Related Incidence and Family History in Frontotemporal Dementia: Data from the Swedish Dementia Registry. **Plos One**, v. 9, n. 4, p. 1-6, 2014.

3. RIEDL, L. *et al.* Frontotemporal lobar degeneration: current perspectives. **Dove Press Journal: Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 10, p. 297-310, 2014.

4. BORTOLEAU-BRETONNIÈRE, C. *et al.* DAPHNE: A New Tool for the Assessment of the Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders – Karger**, v. 5, p. 503-516, 2015.

5. BOTT, N.T.; RADKE, A.; STEPHENS, M.L.; KRAMER, J.H. Frontotemporal dementia: diagnosis, deficits and management. **Neurodegenerative Disease Management**, v. 4, n. 6, p. 439-454, Apr. 2014.

6. FORNARI, L.H.T.; GARCIA, L.P.; HILBIG, A.; FERNANDO, L.L. The several faces of dementia syndrome: How to diagnose clinically? **Scientia Medica**, v. 20, n. 2, p. 185-193, 2010.

7. RIVAS-NIETO, J.C. *et al.* Frontotemporal dementia: clinical, neuropsychological and neuroimaging description. **Colombia Medica**, v. 45, n. 3, p. 122-126, 2014.

8. OSTROSKY, F.; GUTIÉRREZ, A.L. Frontotemporal Dementia: A review sumará. **Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias**, v. 12, n. 1, p. 189-202, 2012.

9. NAVARRO, H.A.; WADIH, T.J.; PERALTA, L.A.; JIMÉNEZ, F.J.J. Neuroquímica e Neurofarmacologia da demência frontotemporal. **Neurologia**, v. 42, p. 556-561, 2006.

10. SABBE, T.; VANDENBULCKE, M. Obsessief-compulsief gedrag bij de rechter temporale variant van frontotemporale dementie. **Tijdschrift Voor Psychiatrie**, v. 56, p. 685-688, 2014.

11. LANATA, S.C.; MILLER, B.L. The behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD) syndrome in psychiatry. **Neurology, Neurosurgery and Psychiatry Journal**, v. 87, n. 5, p. 501-511, May 2016.

12. PENA, M.C.S.; VALE, F.A.C. Obsessive-compulsive symptoms in dementia. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 37, n. 3, p. 124-130, 2010.

13. LUUKKAINEN, L.; BLOIGU, R.; MOILANEN, V.; REMES, A. M. Epidemiology of Frontotemporal Lobar Degeneration in Northern Finland. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra**, v. 5, n. 3, p. 435-441, 2015.

14. ONYIKE, C. U.; DIEHL-SCHMID, J. The Epidemiology of Frontotemporal Dementia. **International Review of Psychiatry**, v. 25, n. 2, p. 130-137, 2013.
15. MENDEZ, M.F.; FRAS, I.A.; KREMEN, S.A.; TSAI, P. False reports from patients with frontotemporal dementia: Disillusions or confabulations? **Behavioural Neurology**, v. 24, p. 237-244, 2011.
16. CLARK, C. N. *et al.* Altered Sense of Humor in Dementia. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 49, p. 111-119, 2016.
17. ONUR, E.; YALINAY, P.D. Frontotemporal Dementia and Psychiatric Symptoms. **Düşünen Adam the Journal of Psychiatry and Neurological Sciences**, v. 24, p. 228-238, 2011.
18. WEDER, N. D. *et al.* Frontotemporal Dementias: A Review. **Annals of General Psychiatry**, v. 6, n. 15, p. 1-10, 2007.
19. WARREN, J. D. *et al.* Frontotemporal Dementia. **BMJ**, v. 347, p. 1-9, 2013.
20. CHARRO-GAJATE, C.; DIÉGUEZ-PERDIGUERO, E.; GONZÁLEZ-MARTÍNEZ L.A. La demencia más psiquiátrica: demencia frontotemporal. **Psicogeriatría**, v. 2, n. 4, p. 227-232, 2010.
21. MASSIMO, L. *et al.* Self-appraisal in behavioral variant frontotemporal degeneration. **Neurology, Neurosurgery and Psychiatry Journal**, v. 84, n. 2, p. 148-153, 2013.
22. RASCOVSKY, K.; HODGES, J.; KNOPMAN, D.; MENDEZ, M.; KRAMER, J.; NEUHAUS, J. *et al.* Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. **Brain**, v. 134, p. 2456-2477, 2011.
23. PRESSMAN, P.S.; MILLER, B.L. Diagnosis and Management of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. **Biological Psychiatry**, v. 75, n. 7, p. 574-581, 2014.
24. MESULAM, M.M.; ROGALSKI, E.J.; WIENEKE, C.; HURLEY, R.S.; GEULA, C.; BIGIO, E.H. *et al.* Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. **Nature Reviews Neurology**, v. 10, n. 10, p. 554-569, 2014.
25. PIGUET, O.; HORNBERGER, M.; MIOSHI, E.; HODGES, J.R. Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. **The Lancet Neurology**, v. 10, n. 2, p. 162-172, 2011.
26. GORNO-TEMPINI, M.L.; HILLIS, A.E.; WEINTRAUB, S.; KERTESZ, A.; MENDEZ, M.; CAPPA, S.F. *et al.* Classification of primary progressive aphasia and its variants. **Neurology**, v. 76, n. 11, p. 1006-1014, 2011.

27. ROHRER, J.D. Structural brain imaging in frontotemporal dementia. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease**, v. 1822, n. 3, p. 325-332, 2012.
28. DOWNEY, L. E. *et al.* White matter tract signatures of impaired social cognition in frontotemporal lobar degeneration. **Neuroimage: clinical**, v. 8, p. 640-651, 2015.
29. PAN, X-d.; CHEN, X-c. Clinic, neuropathology and molecular genetics of frontotemporal dementia: a mini-review. **Translational Neurodegeneration**, v. 2, n. 1, p. 8, 2013.
30. DIEHL-SCHMID, J.; ONUR, O.; KUHN, J.; GRUPPE, T.; DRZEZGA, A. Imaging Frontotemporal Lobar Degeneration. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 14, n. 10, p. 1-11, 2014.
31. MANOOCHELI, M.; HUEY, E. D. Diagnosis and Management of Behavioral Issues in Frontotemporal Dementia. **Currency Neurology and Neuroscience**, v. 12, n. 5, p. 528-536, 2012.
32. TING, H. S. *et al.* A case of frontotemporal dementia. **International Journal of Case Reports and images**, v. 4, n. 3, p. 175-179, 2013.
33. HUEY, E. D. *et al.* Stimulant treatment of frontotemporal dementia in 8 patients. **Psychiatry Clinical Journal**, v. 69, n. 12, p. 1981-1982, 2008.
34. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **DSM-5. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. Tradução de Maria Inês Corrêa Nascimento *et al.* Revisão técnica de Aristides Volpato Cordoli *et al.* Porto Alegre: Artmed, 2014.

QUADRO 1. Critérios DSM-5 para distúrbio neurocognitivo maior

<p>Evidência de declínio cognitivo significativo em relação a um nível anterior de desempenho em um ou mais domínios cognitivos (atenção complexa, função executiva, aprendizagem e memória, linguagem, capacidades perceptivo-motoras e cognição social) demonstrados por:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Percepção do indivíduo, do cuidador ou do clínico de que houve um declínio significativo na função cognitiva.▪ Alteração substancial na performance cognitiva documentada por testes neuropsicológicos padronizados ou equivalentes.
<p>Os déficits cognitivos são suficientemente graves de forma a interferirem com a independência do indivíduo nas atividades de vida diária.</p>
<p>Os déficits não ocorrem exclusivamente durante o curso de <i>delirium</i> e não são melhor explicados por outra alteração mental.</p>

Fonte: A autora (2017), adaptado de AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION.³⁴