

Diagnóstico da demência frontotemporal: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia

Leonardo Cruz de Souza^{1,2}, Mirna Lie Hosogi³, Thais Helena Machado^{2,4},
 Maria Teresa Carthery-Goulart^{3,5}, Mônica Sanches Yassuda^{3,6}, Jerusa Smid³,
 Breno José Alencar Pires Barbosa^{3,7,8}, Lucas Porcello Schilling^{9,10,11},
 Marcio Luiz Figueredo Balthazar¹², Norberto Anízio Ferreira Frota^{13,14},
 Francisco Assis Carvalho Vale¹⁵, Paulo Caramelli^{1,2}, Paulo Henrique Ferreira Bertolucci¹⁶,
 Márcia Lorena Fagundes Chaves^{17,18}, Sonia Maria Dozzi Brucki³, Ricardo Nitri³,
 Valéria Santoro Bahia¹⁹, Leonel Tadao Takada³

¹ Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Departamento de Clínica Médica, Belo Horizonte MG, Brasil.

² Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Grupo de Pesquisa em Neurologia Cognitiva e do Comportamento, Belo Horizonte MG, Brasil.

³ Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Neurologia, Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento, São Paulo SP, Brasil.

⁴ Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Departamento de Fonoaudiologia, Belo Horizonte MG, Brasil.

⁵ Universidade Federal do ABC, Grupo de Estudos em Neurociência da Linguagem e Cognição, Programa de Pós-Graduação em Neurociência e Cognição, Centro de Matemática, Computação e Cognição, Santo André SP, Brasil.

⁶ Universidade de São Paulo, Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Gerontologia, São Paulo SP, Brasil.

⁷ Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, Área Acadêmica de Neuropsiquiatria, Recife PE, Brasil.

⁸ Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife PE, Brasil.

⁹ Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Escola de Medicina, Serviço de Neurologia, Porto Alegre RS, Brasil.

¹⁰ Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul, Porto Alegre RS, Brasil.

¹¹ Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, Porto Alegre RS, Brasil.

¹² Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Neurologia, Campinas SP, Brasil.

¹³ Hospital Geral de Fortaleza, Serviço de Neurologia, Fortaleza CE, Brasil.

¹⁴ Universidade de Fortaleza, Fortaleza CE, Brasil.

¹⁵ Universidade Federal de São Carlos, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Departamento de Medicina, São Carlos SP, Brasil.

¹⁶ Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, São Paulo SP, Brasil.

¹⁷ Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Neurologia, Porto Alegre RS, Brasil.

¹⁸ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Porto Alegre RS, Brasil.

¹⁹ Universidade Cidade de São Paulo, São Paulo SP, Brasil.

Correspondente: Leonardo Cruz de Souza; E-mail: leocrusouza@ufmg.br.

Conflito de interesses: LCS: Participação no conselho consultivo do laboratório Biogen. Participação como palestrante em simpósios promovidos pelo laboratório Biogen; JS: Participação como palestrante em simpósios promovidos pelo laboratório Roche; LPS: Participation in advisory boards for Biogen. Participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios Aché, Apsen e Biogen; MLFB: Participation in advisory boards for Biogen. Desenvolvimento de material para educação médica continuada e participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios EMS e Torrent; PC: Participação como investigador principal em ensaios clínicos para os laboratórios Novo Nordisk e Roche. Participação nos conselhos consultivos dos laboratórios Aché, Biogen, EMS, Nutricia e Roche. Desenvolvimento de material para educação médica continuada e participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios Aché, Nutricia, Libbs, Roche, Sandoz, Torrent e Zodiac; PHFB: Participação nos conselhos consultivos dos laboratórios Biogen e Novo Nordisk. Supervisão de atividades de treinamento nos laboratórios Biogen, Janssen-Cilag e Novo Nordisk e para Quintiles. Participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios Apsen, Nutricia, Roche e Sandoz; RN: Participação no conselho consultivo do laboratório Biogen; MLH, THM, MTCG, MSY, BJAPB, NAFF, FACV, MLFC, SMDB, VSB, LTT: There is no conflict of interest to declare.

Recebido em 10 de agosto de 2021; Recebido em sua forma final em 08 de dezembro de 2021; Aceito em 27 de abril de 2022.



RESUMO. A “demência frontotemporal” (DFT) é uma síndrome clínica, cujo denominador comum é o acometimento focal dos lobos frontais e/ou temporais. A DFT tem três fenótipos clínicos distintos: a variante comportamental e dois subtipos linguísticos, a saber, a afasia progressiva primária não-fluente/agramática (APP-NF/A) e a afasia progressiva primária semântica (APP-S). A DFT é a segunda causa mais comum de demência em indivíduos com idade inferior a 65 anos, após a doença de Alzheimer. O presente artigo apresenta recomendações para diagnóstico da DFT no cenário brasileiro, considerando os três níveis de complexidade do sistema de saúde: atenção primária à saúde e níveis secundários. São propostos protocolos de investigação diagnóstica abrangendo testagem cognitiva, avaliação comportamental, avaliação fonoaudiológica, exames laboratoriais e de neuroimagem.

Palavras-chave: Demência Frontotemporal, Afasia Progressiva Primária.

DIAGNOSIS OF FRONTOTEMPORAL DEMENTIA: RECOMMENDATIONS OF THE SCIENTIFIC DEPARTMENT OF COGNITIVE NEUROLOGY AND AGING OF THE BRAZILIAN ACADEMY OF NEUROLOGY

ABSTRACT. “Frontotemporal dementia” (FTD) is a clinical syndrome characterized by the focal involvement of the frontal and/or temporal lobes. FTD has three clinical phenotypes: the behavioral variant and two linguistic subtypes, namely, non-fluent/agrammatic primary progressive aphasia (PPA-NF/A) and semantic PPA (PPA-S). FTD is the second most common cause of dementia in individuals under the age of 65 years. This article presents recommendations for the diagnosis of FTD in the Brazilian scenario, considering the three levels of complexity of the health system: primary health care, secondary and tertiary levels. Diagnostic guidelines are proposed, including cognitive testing, behavioral and language assessments, laboratory tests and neuroimaging.

Keywords: Frontotemporal Dementia, Aphasia, Primary Progressive.

INTRODUÇÃO

Atualmente, define-se “demência frontotemporal” (DFT) como uma síndrome clínica, cujo denominador comum é o acometimento focal dos lobos frontais e/ou temporais. A DFT tem três fenótipos clínicos distintos: a variante comportamental e dois subtipos linguísticos, a saber, a afasia progressiva primária (APP) não-fluente/agramática e a APP semântica. Recentemente, tem-se debatido a existência de um quarto subtipo, a chamada variante temporal direita. A variante comportamental (vcDFT) é a apresentação fenotípica mais comum da DFT.

Por sua vez, “degeneração lobar frontotemporal (DLFT)” refere-se ao substrato histopatológico das demências frontotemporais. Os tipos DLFT-Tau e DLFT-TDP “*transactive response DNA-binding protein com Mr 43 kDa*” (TDP-43) são os mais comuns¹. Outros subtipos, como proteínas da família FET, como FUS (*fused in sarcoma*) e EWS (*Ewing’s sarcoma protein*), são menos frequentes.

Deste modo, “DFT” deve ser usado para descrições e fenótipos clínicos, ao passo que “DLFT” é empregado para descrever a classificação histopatológica e não deve ser usado para se referir à síndrome clínica².

Estudos internacionais indicam que a prevalência e a incidência da DFT são de 15-22 casos/100.000 e 1,2-4,1 casos/100.000 habitantes, respectivamente, sendo maiores na faixa etária dos 45 aos 64 anos^{3,4}. Não há estudos epidemiológicos que tenham especificamente investigado a prevalência de DFT na população brasileira, mas inquéritos epidemiológicos sobre demências indicam prevalência como sendo de 0,18% em amostras de indivíduos brasileiros acima de 65 anos de idade³.

Tais índices fazem da DFT a segunda causa mais comum de demência em indivíduos com idade inferior a 65 anos, após a doença de Alzheimer (DA). De fato, a maioria dos casos de DFT é pré-senil, mas se reconhece atualmente que até 30% dos casos têm início após os 65 anos de idade².

O presente artigo visa a apresentar recomendações para diagnóstico da DFT no cenário brasileiro, considerando os três níveis de complexidade do sistema de saúde: atenção primária à saúde e níveis secundário e terciário. Serão propostos protocolos de investigação diagnóstica abrangendo testagem cognitiva, avaliação comportamental, avaliação fonoaudiológica, exames laboratoriais e de neuroimagem. A variante temporal direita, cuja definição clínica ainda é objeto de estudos⁵ e não integra os últimos consensos diagnósticos^{6,7}, não será abordada neste texto.

DIAGNÓSTICO

Os critérios para diagnóstico de DFT, tanto na variante comportamental⁶, quanto nas variantes de linguagem⁷, foram estabelecidos por consensos internacionais de especialistas.

O diagnóstico de vcDFT ancora-se na identificação de declínio cognitivo-comportamental progressivo⁶. Os critérios vigentes determinam três níveis de fidedignidade diagnóstica (Tabela 1): (I) *diagnóstico possível*, para o paciente que apresenta alterações cognitivo-comportamentais características, mas que não tem alterações típicas à neuroimagem, nem manifesta declínio funcional; (II) *diagnóstico provável*, para o paciente que, além das manifestações cognitivo-comportamentais características,

apresenta prejuízo da autonomia e evidências de comprometimento frontotemporal à neuroimagem estrutural ou funcional; e (III) *diagnóstico definitivo*, quando se observam alterações histopatológicas à biópsia cerebral ou ao exame *post-mortem*, ou com comprovação de mutação patogênica.

De acordo com o mesmo consenso⁶, para fins de diagnóstico possível ou provável, o paciente deve preencher, pelo menos, três dos seis critérios seguintes: (I) desinibição precoce; (II) apatia ou inércia precoce; (III) perda da empatia/simpatia precoce; (IV) comportamento perseverativo, estereotipado, ou compulsivo/ritualístico precoce; (V) hiperoralidade e alterações alimentares; e (VI) perfil neuropsicológico com disfunção executiva e relativas preservações de memória episódica e de habilidades visuoespaciais. O sintoma é precoce se ocorrer dentro dos três primeiros anos após o início dos sintomas.

Tabela 1. Critérios Diagnósticos para Demência Frontotemporal (variante comportamental) – adaptados de Rascovsky et al (2011).

<p>Demência frontotemporal: variante comportamental Deterioração progressiva do comportamento e/ou da cognição, comprovada pela observação ou pela história clínica (requer um informante).</p>
<p>Diagnóstico possível Deve preencher pelo menos 3 dos 6 critérios abaixo relacionados: (I) desinibição comportamental (comportamento socialmente inapropriado; impulsividade; perda de regras sociais ou do decoro); (II) apatia ou inércia; (III) perda da empatia/simpatia (diminuição da ressonância afetiva às necessidades e sentimentos dos outros; interesse social diminuído, redução do “calor” interpessoal); (IV) comportamentos perseverativos, estereotipados, ou compulsivos/ritualísticos; (V) hiperoralidade e alterações alimentares (alteração de preferência alimentar, aumento no consumo de álcool ou cigarros, exploração oral de objetos); (VI) perfil neuropsicológico com déficits executivos e relativa preservação da memória episódica e das funções visuoespaciais.</p>
<p>Diagnóstico provável Deve preencher critérios para DFT possível e: (I) Ter declínio funcional significativo, demonstrado em inventários específicos; e (II) Evidências de alterações típicas de DFT ao exame de neuroimagem (atrofia ou hipometabolismo ou hipoperfusão em regiões frontotemporais).</p>
<p>Diagnóstico definitivo Deve preencher critérios para DFT possível ou provável e ter: (I) Achados histopatológicos de degeneração lobar frontotemporal à biópsia cerebral ou ao exame <i>post-mortem</i>; ou (II) Identificação de mutação patogênica.</p>

Por sua vez, a APP é uma síndrome clínica caracterizada por um transtorno de linguagem de início insidioso e de natureza progressiva, que afeta o funcionamento da rede de linguagem nos lobos temporal e frontal dominantes para a linguagem^{7,8}. Na maior parte dos casos, há envolvimento predominante do hemisfério esquerdo, com raras exceções (afasia cruzada e/ou quadros que se iniciam com neurodegeneração à direita e com sintomas iniciais de prosopagnosia e/ou agnosia visual)⁹. O distúrbio de linguagem pode afetar um ou mais níveis do processamento linguístico (fonológico, semântico, sintático) e ser acompanhado por alterações de fala de caráter cognitivo (i.e apraxia de fala) e/ou motor (disartria). Além disso, o distúrbio de linguagem tem impacto sobre a capacidade de comunicação; assim, o déficit funcional é variável em função das demandas sobre a linguagem que a ocupação e as atividades cotidianas dos indivíduos envolvem, além dos recursos cognitivos e das estratégias que os pacientes utilizam para compensar os déficits. Características ambientais também podem amenizar ou potencializar o prejuízo funcional¹⁰.

A partir do consenso de Gorno-Tempini et al. (2011), sugeriu-se a unificação da nomenclatura e a definição de critérios para o diagnóstico sindrômico de APP e de suas três variantes principais, em termos de manifestações clínicas, de correlatos neuroanatômicos e neuropatológicos. A APP-NF/A (não-fluente/agramática) e a APP-S (semântica) estão inseridas na síndrome clínica de DFT. Por sua vez, a afasia progressiva primária logopênica (APP-L) foi descrita como uma das variantes de APP, mas é considerada uma apresentação atípica da DA na maior parte dos casos. Cabe salientar, no entanto, que cerca de 1/3 dos pacientes apresentam quadros mistos ou que não se encaixam nos critérios para essas variantes^{11,12}. Assim, embora o diagnóstico da APP possa ser feito com bastante precisão e diferenciação da vcDFT e/ou de outros quadros demenciais, a classificação em variantes requer exame de fala e de linguagem por profissionais especializados. No presente consenso, optamos pelos termos APP-S, APP-NF/A e APP-L. Na literatura sobre o tema, utilizam-se também outras terminologias, entre elas: “variante semântica da APP”, “variante não-fluente da APP” e “variante logopênica da APP”.

De acordo com o consenso de Gorno-Tempini et al. (2011)⁷, o diagnóstico clínico de APP requer que três critérios sejam atendidos: (1) a característica clínica mais proeminente é a dificuldade de linguagem; (2) as dificuldades de linguagem são a principal causa de prejuízo funcional (dificuldade de comunicação); e (3) a afasia deve ser o déficit mais proeminente no início do quadro. Além disso, o padrão de déficits não deve ser explicado por outro transtorno neurológico

ou psiquiátrico e os pacientes não devem apresentar inicialmente distúrbios comportamentais significativos ou outros prejuízos cognitivos. No entanto, déficits em outras funções cognitivas podem ser evidenciados na avaliação neuropsicológica, especialmente em funções cognitivas que compartilham correlatos neuroanatômicos com a rede de linguagem (como, por exemplo, memória imediata verbal; habilidades numéricas e de cálculo; praxia ideomotora). Porém, esses déficits devem ser mais leves em comparação

com o déficit de linguagem. Além das manifestações clínicas da APP e das três variantes mais estudadas, o consenso prevê outros dois níveis diagnósticos: o apoiado por exames de neuroimagem e o apoiado por achados histopatológicos.

A seguir, propomos como proceder à investigação diagnóstica de DFT (todos os subtipos) nos diferentes níveis de atenção à saúde. As Figuras 1 e 2 apresentam as propostas para diagnóstico, as quais são detalhadas a seguir.

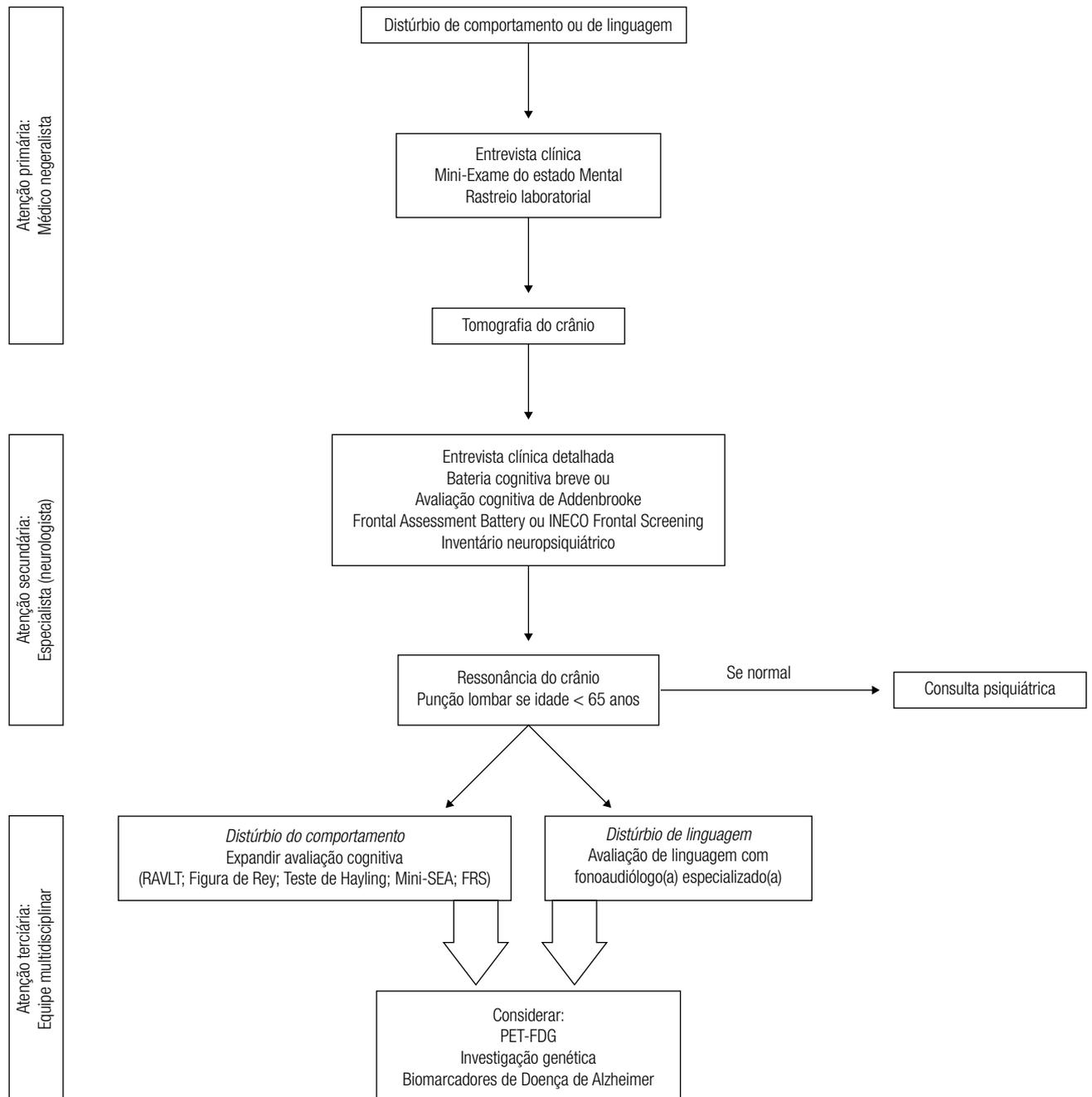


Figura 1. Abordagem da Demência Frontotemporal.

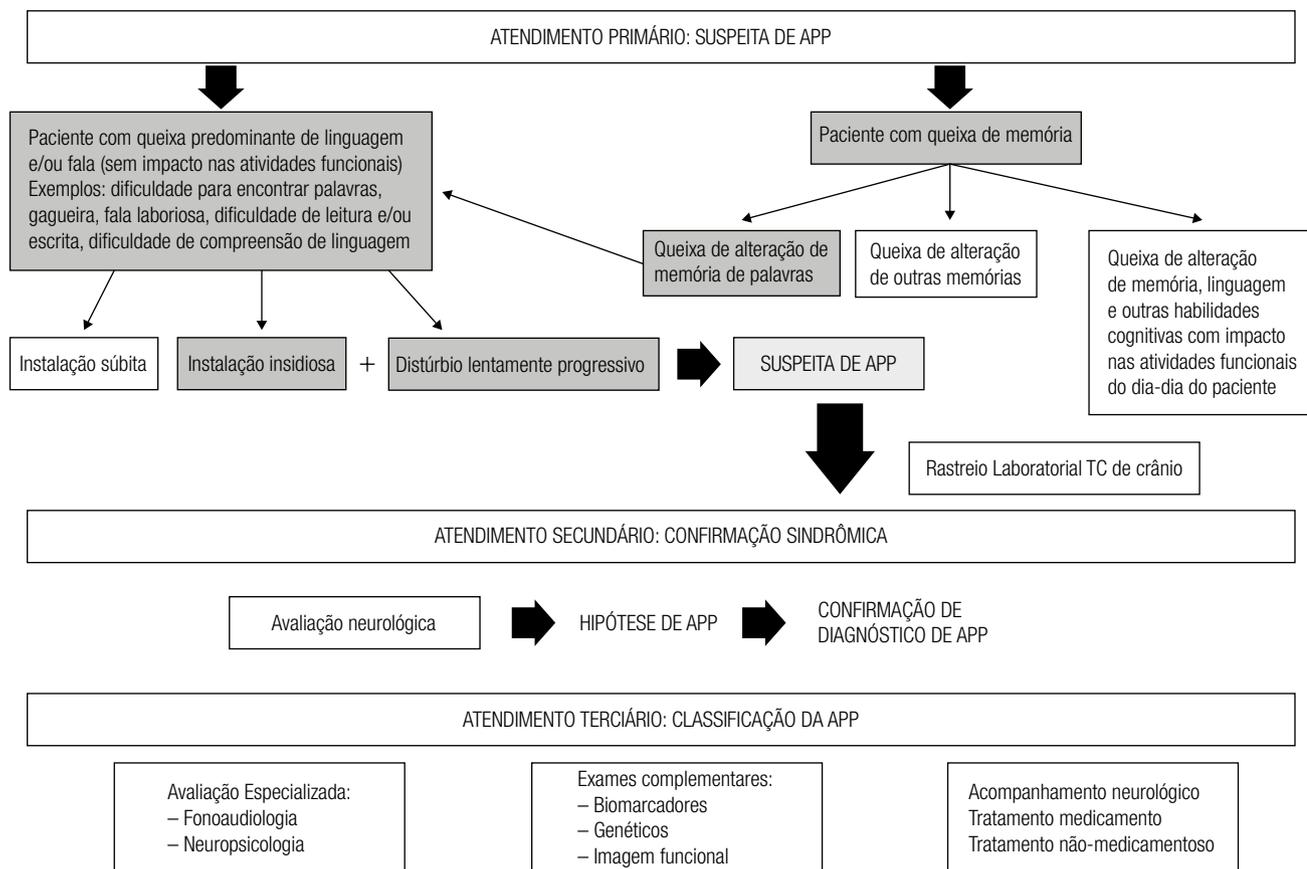


Figura 2. Abordagem da afasia progressiva primária.

Atenção primária

Avaliação clínica (vcDFT e APP)

Na atenção primária à saúde, o paciente será inicialmente avaliado por um médico generalista, que deve realizar anamnese cuidadosa a fim de identificar um quadro de declínio cognitivo-comportamental ou distúrbio progressivo da linguagem e direcionar o paciente à prope-
 pedêutica adequada. Assim, é importante que o médico descreva o modo de aparecimento dos sintomas. Pela sua natureza degenerativa, a instalação dos sintomas de DFT é usualmente insidiosa e progressiva, diferentemente dos quadros vasculares, em que a “marcha em degraus” dos sintomas é mais comum.

Na suspeita de um quadro de declínio cognitivo-comportamental, o médico deve inquirir ativamente sobre antecedentes psiquiátricos (internações em instituições psiquiátricas) e infecciosos (sífilis, HIV) e sobre o uso de psicotrópicos passíveis de interferirem no funcionamento cognitivo-comportamental. Sintomas de humor e manifestações maniformes também devem ser sempre investigados, pois podem indicar uma causa psiquiátrica para o quadro clínico do paciente. Ao exame físico, o médico

deve fazer um exame neurológico sumário, buscando, por exemplo, déficits focais que sugiram sequelas de AVC ou lesões expansivas intracranianas.

Em relação aos distúrbios progressivos de linguagem, os pacientes e familiares procuram pelo atendimento médico devido a queixas de “memória” ou de problemas específicos de linguagem e/ou fala (Figura 2). Ao se deparar com a queixa de “memória”, é importante que o médico procure diferenciar na anamnese a qual problema de “memória” o paciente e familiares se referem. Com frequência, os pacientes que apresentam dificuldades para encontrar palavras e esquecimento dos nomes de pessoas e objetos (alterações essencialmente linguísticas) relatam que estão com falhas de memória, porém não se tratam de alterações de memória episódica (comum na DA), mas sim de memória de palavras (dificuldades de acesso lexical e anomia), sugerindo comprometimento de linguagem. Em alguns casos, é possível que a queixa de esquecimento e/ou de memória esteja relacionada à perda gradual do conhecimento do significado palavras e conceitos (como exemplo: ter dúvidas do que significam as palavras, que é um sintoma de comprometimento da memória semântica verbal).

As queixas iniciais de linguagem relatadas podem ser diversas. As mais frequentes são as dificuldades de acesso lexical e anomia. Porém, há também relatos de troca de palavras, troca de fonemas, gagueira, lentificação da produção da fala, dificuldades de compreensão de linguagem, falhas na leitura ou na escrita. É importante investigar se o paciente e/ou informante (ex. familiar) nota piora insidiosa da linguagem em relação ao desempenho pré-mórbido. Há grande heterogeneidade da linguagem na população, em função da escolaridade, hábitos de leitura e escrita e da ocupação. Em indivíduos que, ao longo da vida, apresentaram desempenho mais baixo nas habilidades linguísticas (por exemplo, erros na escrita, baixa fluência de leitura, vocabulário empobrecido), pode ser mais difícil para o informante relatar a piora do quadro, sendo necessário, em alguns casos, o acompanhamento longitudinal para evidenciar a progressão do quadro. A história clínica é um elemento fundamental para o diagnóstico de APP. As alterações fonoaudiológicas, em fase inicial, não impactam significativamente as atividades funcionais dos pacientes. Alguns deles, inclusive, mantêm suas atividades laborativas.

Avaliação cognitivo-comportamental

A avaliação do desempenho cognitivo representa um componente importante dos procedimentos diagnósticos da DFT. As alterações cognitivas na vcDFT podem ser heterogêneas, mas os critérios diagnósticos de Rascovsky et al. (2011) indicam que o perfil neuropsicológico deve incluir disfunção executiva, relativa preservação da memória episódica e relativa conservação de funções visuoespaciais. Entretanto, em fases iniciais da doença, em especial entre pessoas com elevada escolaridade, a disfunção executiva pode não ser evidente¹³. Adicionalmente, outras doenças (inclusive DA) podem cursar com disfunção executiva¹⁴. Outro fator confundidor é que pacientes com vcDFT também podem apresentar déficit em memória episódica, em padrão similar ao observado na DA^{15,16}. Mesmo perante tais limitações, documentar o padrão cognitivo previsto nos critérios atualmente válidos⁶ é importante no diagnóstico de vcDFT. Nessa perspectiva, identificar redução da eficiência cognitiva global e um perfil de disfunção executiva de maior magnitude do que déficits na memória episódica podem sugerir o diagnóstico de vcDFT.

Na atenção primária, as queixas do paciente e de seu familiar sugerindo a presença de déficits cognitivos devem ser valorizadas, em especial, as que possam indicar dificuldades de planejamento e organização de atividades. O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)^{17,18}

deve ser aplicado para a avaliação global da cognição e seus escores devem ser interpretados em função da escolaridade do indivíduo. Pacientes com vcDFT são passíveis de perderem pontos no cálculo mental e na ordem oral (devido a déficit atencional); orientações no tempo e no espaço estão usualmente preservadas¹⁹, bem como a cópia do desenho do pentágono. Déficit no MEEM pode sugerir a presença de demência a ser confirmada em novas avaliações na atenção secundária.

Um aspecto importante da cognição, chamado de cognição social, envolve o processamento de informações que possam ser relevantes para o convívio social. Na vcDFT a cognição social pode estar alterada, visto que o paciente pode deixar de compreender o que os outros estão pensando ou sentindo. O médico deve questionar o cuidador se o paciente compreende os problemas e as preocupações das pessoas ao seu redor (empatia cognitiva) e se ele se importa, sofre ou se alegra com o que ocorre com os outros (empatia emocional). Podem ser feitas perguntas sobre sua habilidade de convívio social e alterações em suas regras morais. Nessa perspectiva, os médicos do serviço primário devem inquirir os cuidadores e observar os pacientes quanto às alterações comportamentais típicas de DFT, além de outras manifestações neuropsiquiátricas como delírios e alucinações, que podem sugerir diagnósticos psiquiátricos primários.

O desempenho dos pacientes com APP no MEEM dependerá da intensidade da afasia, visto que é um teste muito dependente da compreensão e expressão da linguagem. Os resultados do MEEM podem superestimar o declínio cognitivo, já que funções cognitivas como orientação temporal e memória são avaliadas pela linguagem. Por outro lado, o déficit de linguagem pode ser subestimado, já que as tarefas linguísticas do MEEM têm baixa complexidade para avaliar a produção e compreensão de palavras e sentenças. Assim, casos iniciais de APP podem obter escores dentro do esperado para sua escolaridade.

Exames laboratoriais

Por meio dos exames de sangue, podem ser descartadas alterações metabólicas e/ou infecciosas que podem causar manifestações neuropsiquiátricas, como podem ocorrer na insuficiência renal, na insuficiência hepática, no hipotireoidismo, na neurosífilis e na infecção pelo HIV. Assim, todos os casos suspeitos de DFT (qualquer que seja a apresentação fenotípica) devem ser submetidos a investigação laboratorial para rastreio de causas reversíveis de declínio cognitivo-comportamental²⁰: hemograma, vitamina B12, ácido fólico, funções hepática, renal e tireoidiana, eletroforese de proteínas e sorologia anti-HIV.

Exames de neuroimagem

Na atenção primária à saúde, a tomografia computadorizada de crânio pode ser um exame útil como propedêutica inicial. Tal exame permite avaliar a presença de lesões expansivas (neoplasias, hematomas, por exemplo) nos lobos frontais e/ou temporais, dilatação ventricular ou lesões cerebrovasculares que venham acompanhadas por sintomas comportamentais. A tomografia computadorizada da vcDFT mostra aumento de sulcos e fissuras nos lobos frontais e/ou temporais, em geral assimétrico. Esses achados, no entanto, podem ser observados apenas quando a doença já se encontra em estágio mais avançado. Nas variantes linguísticas, pode ser observada atrofia frontoinsular em hemisfério dominante, no caso da variante APP-NF/A, e atrofia de polos temporais, no caso da APP-S.

Atenção secundária

Avaliação clínica

No nível secundário, o paciente será avaliado por um neurologista, que deve proceder a minucioso exame neurológico, precedido por anamnese detalhada, que visa a recapitular os principais elementos da história clínica e familiar do paciente. O neurologista deve buscar ativamente sinais de síndrome parkinsoniana, além de alterações de oculomotricidade (paralisia do olhar conjugado para baixo), que podem evocar uma sobreposição com o fenótipo de paralisia supranuclear progressiva. Similarmente, sinais de atrofia muscular assimétrica, fasciculações e sinais de liberação piramidal (sinais de Babinski e de Hofmann) devem ser buscados no intuito de se identificarem sinais de doença do neurônio motor, cuja sobreposição com DFT não é incomum. O neurologista deve também pesquisar a presença de sinais primitivos (preensão, glabellar, *snout*) que sugerem grave envolvimento frontal.

Avaliação cognitivo-comportamental

Neste nível de atenção, a avaliação da cognição deve ser mais abrangente e oferecer parâmetros de desempenho para os principais domínios cognitivos. Sugere-se a aplicação da Bateria Breve de Rastreo Cognitivo (BBRC)^{21,22}. A BBRC inclui o Teste de Memória de Figuras, que possibilita avaliar a nomeação de 10 figuras em preto e branco e avaliar a memória episódica. Nessa bateria, as funções executivas são avaliadas com o Teste de Fluência Verbal de Animais e o Teste do Desenho do Relógio, que são seguidos pelo resgate tardio das 10 figuras anteriormente apresentadas (após 5 minutos). Especial atenção deve ser dada a essa pontuação de evocação tardia do Teste de Memória de Figuras (nota de corte ≤ 5 figuras),

visto que é um marcador de comprometimento da memória episódica. A BBRC pode ser utilizada em populações com diferentes perfis educacionais²³. A tarefa de nomeação tem estímulos bastante familiares que não geram dificuldades de percepção e nomeação relevantes, mesmo para indivíduos com baixa escolaridade. Lentidão para nomear os estímulos, ausência de respostas e/ou erros fonológicos/semânticos podem indicar dificuldades de compreensão ou expressão da linguagem. A memória episódica está preservada nas fases iniciais da APP. Assim observa-se que, na tarefa de reconhecimento, que não exige evocação oral, esses pacientes têm bom desempenho.

A *Addenbrooke Cognitive Examination – Revised* (ACE-R)^{24,25} é também um excelente instrumento para a avaliação global da cognição. A ACE-R inclui os itens do MEEM e gera sua pontuação. Adicionalmente, fornece escores individualizados para atenção e orientação, memória episódica, fluência verbal, linguagem e habilidades visuoespaciais. Os escores para os domínios fluência verbal e linguagem podem ser especialmente relevantes para o diagnóstico de vcDFT e APP, respectivamente.

A aplicação da *Frontal Assessment Battery* (FAB)^{26,27} e da *INECO Frontal Screening* (IFS)²⁸ pode contribuir para documentar possível disfunção executiva, e ajudar a identificar pessoas com vcDFT. Entretanto, tais instrumentos podem falhar no diagnóstico diferencial entre subtipos de demência²⁹.

Quanto à cognição social, o médico deve questionar o cuidador se o paciente compreende os problemas e as preocupações das pessoas ao seu redor (empatia cognitiva) e se ele se importa, sofre ou se alegra com o que ocorre com os outros (empatia emocional). Podem ser feitas perguntas sobre sua habilidade de convívio social e alterações em suas regras morais.

A versão resumida e de rápida aplicação do Inventário Neuropsiquiátrico (INP)^{30,31}, o NPI-Q³², pode ser utilizada para padronizar a pesquisa de sintomas neuropsiquiátricos. A presença de sintomas comportamentais mais frequentes em vcDFT poderá auxiliar em seu diagnóstico. O NPI-Q é validado para a população brasileira³³. O Inventário Comportamental Frontal também pode ser utilizado³⁴.

Exames laboratoriais

No nível secundário, o médico deve rever todos os exames laboratoriais para rastreo de causas reversíveis de demência. Para pacientes na faixa etária pré-senil, pode ser necessário complementar a propedêutica com exames para investigação de doenças autoimunes, como vasculites e lúpus eritematoso sistêmico, a depender do contexto clínico do paciente.

Para os pacientes que iniciam o quadro antes dos 65 anos de idade, ou para aqueles com quadro clínico rapidamente progressivo, a punção lombar é mandatória, para que se afastem causas inflamatórias e/ou infecciosas de declínio cognitivo-comportamental.

Exames de neuroimagem

Na atenção secundária, a modalidade de neuroimagem que deve ser utilizada é preferencialmente a ressonância magnética (RM) de encéfalo. Nas imagens de RM pode-se observar um aumento de sulcos e fissuras que predominam nas regiões frontais ou frontotemporais (Figura 3). A vcDFT se caracteriza por atrofia precoce de regiões frontotemporais, acometendo cíngulo anterior e córtex órbito-frontal^{35,36}. Os hipocampos podem estar atrofiados na vcDFT, em grau similar ao observado na DA³⁷. Alguns padrões atróficos podem sugerir DFT

associada a mutações genéticas: atrofia bitemporal pronunciada ocorre em pacientes com mutação *MAPT*; atrofia frontotemporal marcadamente assimétrica é comum em pacientes com mutação da progranulina³⁸. Extensas lesões de substância branca também podem ocorrer em pacientes com mutação da progranulina³⁹. Com a progressão da doença, a atrofia se pronuncia nos lobos fronto-temporais, com relativa preservação de regiões posteriores do cérebro. Na APP-NF/A, detecta-se atrofia do giro frontal inferior do hemisfério dominante, enquanto que na APP-S tipicamente se encontra atrofia focal de polo temporal, uni ou bilateralmente.

A RM também permite que se observe se o(a) paciente apresenta hipersinal nas sequências ponderadas em T2 e FLAIR predominando nos lobos frontais e/ou temporais, que poderiam sugerir um diagnóstico de demência vascular ou de leucoencefalopatia.

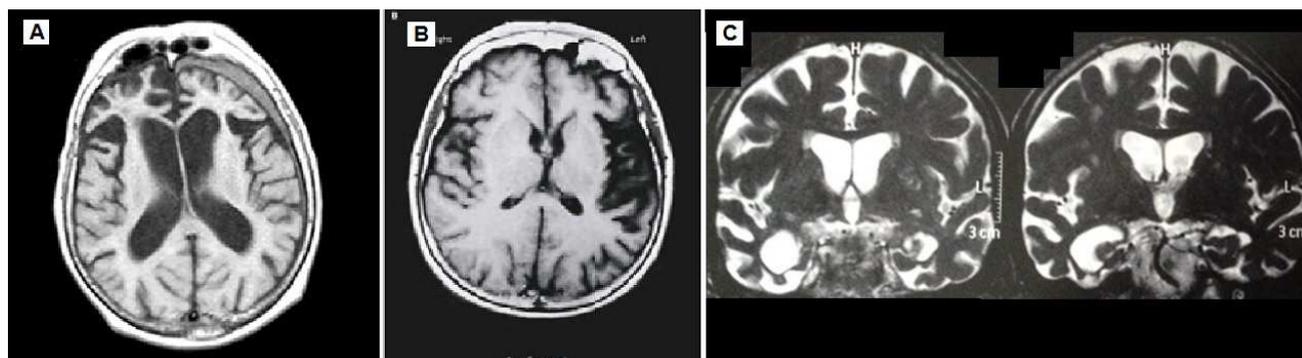


Figura 3. A. Atrofia focal de regiões frontotemporais na variante comportamental da Demência Frontotemporal; B. Atrofia do giro frontal inferior do hemisfério dominante na afasia progressiva primária não-fluente/agramática (APP-NF/A); C. Atrofia focal de pólo temporal na afasia progressiva primária semântica (APP-S).

Atenção terciária

Avaliação clínica

No nível terciário da atenção à saúde, o paciente será assistido por uma equipe multidisciplinar. A avaliação clínica recomendada consiste em refazer a anamnese, esclarecendo pontos outrora obscuros e confirmando dados prévios. O exame clínico-neurológico deve seguir as orientações descritas para a atenção secundária à saúde.

Avaliação cognitivo-comportamental

Variante comportamental (vcDFT)

Neste nível de atenção, pode ser útil para o esclarecimento diagnóstico documentar o perfil neuropsicológico do paciente, com parâmetros específicos para cada domínio da cognição. A observação qualitativa do comportamento do paciente, durante a avaliação, pode ser especialmente

relevante. A presença de comportamentos e estratégias pouco usuais durante a testagem, como impulsividade, rigidez comportamental, comportamentos ritualizados ou obsessivos, falas repetitivas, podem apoiar o diagnóstico de vcDFT⁴⁰.

A seguir, são sugeridos instrumentos que podem compor uma bateria neuropsicológica mínima, que poderá ser ampliada se houver tempo e recursos humanos especializados em avaliação cognitivo-comportamental:

- Memória episódica verbal – Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey⁴¹, baseado na aprendizagem de uma lista de 15 palavras. Escores dentro do esperado para idade e escolaridade, ou comprometimento de pequena magnitude, podem ser compatíveis com diagnóstico de vcDFT;
- Memória episódica visual – Figura Complexa de Rey⁴², que exige que o indivíduo copie uma figura geométrica complexa, que posteriormente é desenhada

usando a memória visual. A cópia é utilizada para avaliar habilidades visuo-constructivas e o resgate tardio da figura é uma medida de memória visual;

- Atenção e Funções Executivas – Teste de Trilhas A e B, que avaliam a atenção visual e o aspecto de alternância da memória operacional, respectivamente; Teste de Dígitos Diretos e Inversos da Escala de Inteligência Wechsler para adultos (WAIS-III), que avalia a atenção auditiva e a memória operacional, respectivamente; teste Wisconsin de Classificação de Cartas, que avalia a memória operacional e a flexibilidade mental. Estes parâmetros cognitivos podem ser especialmente importantes para caracterizar a disfunção executiva, que faz parte dos critérios formais para o diagnóstico de vcDFT⁶. Entretanto, podem não discriminar entre tipos de demência⁴³;
- Controle Inibitório – O Teste de Hayling avalia a capacidade do indivíduo de completar frases com palavras que façam sentido ou com palavras que impeçam o sentido lógico da frase. O teste poderia ajudar a diferenciar a vcDFT de outras demências como a DA, mas os resultados das pesquisas são inconclusivos⁴⁴. Do mesmo modo, o teste de Stroop pode não ser discriminativo⁴³;
- Velocidade de Processamento – Códigos (WAIS-III) avalia a atenção visual e a velocidade de processamento, que, se alteradas, podem afetar o desempenho em outros domínios da cognição⁴⁵;
- Funções Visuoespaciais – Figura Complexa de Rey: a fase da cópia do desenho pode ser usada com um parâmetro para avaliar planejamento e habilidades visuoconstructivas; Teste de Cubos (WAIS-III) também avalia habilidades visuoconstructivas e é cronometrado (Nascimento and Figueiredo, 2002); *Visual Object and Space Perception* (VOSP) pode ser usada para avaliar habilidades visuo-perceptivas⁴⁶. De acordo com os critérios vigentes, pacientes com vcDFT têm preservação de capacidades visuoespaciais⁶. Por exemplo, na Figura Complexa de Rey, pacientes com vcDFT tendem a apresentar bom desempenho e os erros usualmente são falhas na organização e planejamento, enquanto que pacientes com DA apresentam falhas de natureza visuo-espacial⁴³;
- Linguagem – Teste de Nomeação de Boston, Vocabulário (WAIS-III) avalia a capacidade de perceber, interpretar e nomear 60 figuras comuns em preto e branco. Destaca-se a importância da utilização da versão adaptada para o Brasil⁴⁷. O teste de Vocabulário da WAIS-III também pode ser útil⁴⁵;
- Cognição social – Embora não estejam previstos nos critérios atuais para diagnóstico de vcDFT,

um crescente corpo de evidências sugere que testes de cognição social sejam úteis para o diagnóstico diferencial entre vcDFT e outras demências, como DA^{48,49}. Estudos evidenciam que o Teste de Reconhecimento de Emoções Faciais (TREF) e o Teste de *Faux Pas* (que avalia teoria da mente) são úteis no diagnóstico diferencial entre vcDFT e DA^{48,49}. A versão curta do “Social and Emotional Assessment” (Mini-SEA)⁵⁰ – constituída pelo TREF e do teste de *faux pas* – é um instrumento eficiente para diferenciar vcDFT de DA, independentemente de disfunção executiva⁵¹, apatia⁵² e da amnésia episódica⁵³. Também diferencia casos de vcDFT de transtorno depressivo⁵⁰, sendo também recomendada para distinguir vcDFT de outros transtornos psiquiátricos primários⁵⁴. A despeito de ainda não existir a validação formal da bateria Mini-SEA no Brasil, sua eficácia em pacientes nacionais já foi demonstrada em contexto de pesquisa^{51,52}. Cumpre observar que há um estudo transcultural de TREF com dados normativos para a população brasileira⁵⁵ e outro sobre a adaptação transcultural do teste de *faux-pas*, com a avaliação das suas propriedades psicométricas no país⁵⁶;

- A “*Frontotemporal Dementia Rating Scale*” (FRS)⁵⁷ é uma escala útil para estadiamento da doença. Uma versão foi validada para uso no Brasil⁵⁸.

No que diz respeito à investigação de alterações comportamentais, o Inventário Comportamental Frontal (ICF)^{59,60} mostrou-se útil no diagnóstico diferencial entre vcDFT e outras demências e apresenta boas propriedades psicométricas⁶⁰⁻⁶². Recentemente, o ICF foi recomendado para o diagnóstico diferencial entre DFT e Doenças Psiquiátricas Primárias⁵⁴. Não temos a validação desta escala no Brasil, mas temos a versão traduzida³⁴.

A escala DAPHNE⁶³ é baseada nos critérios diagnósticos de vcDFT⁶ e em itens do ICF. Há apenas um estudo para avaliar sua aplicação no diagnóstico diferencial entre vcDFT e DA (variante frontal) e os resultados foram positivos⁶⁴. Não há validação brasileira e nem tradução dessa escala, mas aparenta ser promissora.

Para um diagnóstico diferencial mais preciso entre vcDFT e DPP é recomendável a avaliação realizada por psiquiatra com experiência em demências degenerativas.

Variantes linguísticas (APP-NF/A e APP-S)

A investigação e caracterização dos prejuízos de linguagem e fala devem englobar tanto uma amostra de conversa espontânea quanto a testagem das habilidades específicas da linguagem, incluindo os níveis fonológico, léxico/semântico e sintático.

A conversa espontânea somada à elaboração de discurso a partir de figura, fornece informações sobre fluência oral e capacidade motora da fala. Pacientes com APP-NF/A têm uma tendência à redução quantitativa da produção oral; podem manifestar erros articulatórios e/ou sintáticos, ritmo lento de fala e dificuldade de acesso lexical. Já os pacientes com APP-S são fluentes, com preservação da estrutura sintática, mas com dificuldades de acesso lexical, parafasias semânticas e verbais, uso frequente de palavras genéricas (coisa, por exemplo) e circunloquções e gestos compensatórios^{7,65}.

Anomia, em maior ou menor grau, é um sintoma comum a todos os subtipos de APP; por este motivo, testes de nomeação por confrontação visual devem ser sempre utilizados. Não só o escore final, mas os tipos de parafasias, são importantes para o diagnóstico da variante de APP. Na APP-S a dificuldade de nomeação vem acompanhada de prejuízo semântico, com parafasias semânticas frequentes, uso de circunlocução e supracategorização (nomear um cachorro como animal, por exemplo), enquanto que na APP-NF/A o déficit vem de falha no acesso ao léxico. Na APP-S é possível que o paciente demonstre não identificar o estímulo visual. Assim, além de parafasias, há respostas como “o que é isso?”, “não estou entendendo esse aqui”.

Na APP-S, os desempenhos em testes específicos para a compreensão de palavras estão necessariamente deficitários e o desempenho em testes de conhecimento de objetos pode estar alterado, principalmente em itens menos familiares; os pacientes com APP-NF/A têm resultados satisfatórios em ambas as tarefas. De forma oposta, a compreensão de sentenças complexas encontra-se frequentemente alterada na APP-NF/A, mas, encontra-se geralmente preservada na APP-S.

Repetição de frases com diferentes extensões e complexidades é utilizada para investigar a alça fonológica da memória operacional. Pacientes com APP-NF/A podem ter dificuldades de repetição atribuídas às dificuldades práxicas. Os indivíduos com APP-S, no entanto, não manifestam dificuldade nesta atividade.

A análise do tipo de erros em tarefas de leitura e escrita de palavras regulares, irregulares e pseudopalavras possibilita a diferenciação dos quadros com prejuízo semântico daqueles com alteração fonológica. Pacientes com alteração semântica manifestam dislexia e/ou disgrafia de superfície, nas quais palavras irregulares são lidas e/ou escritas com apoio na oralidade. A produção de sentenças e textos escritos também contribui para o reconhecimento de dificuldades sintáticas. Pacientes com APP-NF/A podem apresentar quadros de dislexia e/ou disgrafia fonológica.

A avaliação motora e práxica da fala, incluindo provas de diadococinesia, auxilia na identificação de disartria e/ou

apraxia de fala. A apraxia de fala é um distúrbio no planejamento e na programação dos comandos sensorio-motores necessários para executar os movimentos articulatórios. É diferente da disartria, a qual compromete o sistema motor. A apraxia de fala é um distúrbio primariamente articulatório e pode ocorrer, de forma secundária, o comprometimento da prosódia. Por também ser responsável por trocas de sons na fala, pode ser confundida com prejuízos fonológicos na emissão oral.

O desempenho em tarefas de linguagem é impactado significativamente pela escolaridade, ocupação e experiências linguísticas (hábitos de leitura e escrita, bilinguismo, participação em atividades sociais e hobbies envolvendo a linguagem). Pesquisas no Brasil têm avançado para validar e obter normas para testes de linguagem. Para uma revisão de instrumentos disponíveis para avaliar a linguagem de adultos, vide Parente et al.⁶⁶.

Devido à neuropatologia, déficits motores são frequentemente associados aos quadros cognitivos e comportamentais. Desta forma, a avaliação fonoaudiológica deve incorporar a pesquisa por dificuldades relacionadas à deglutição.

Exames laboratoriais

Para os pacientes que se submeterem à punção lombar, a pesquisa de biomarcadores no líquido (peptídeo beta-amiloide, Tau e P-Tau) é útil para afastar a hipótese de DA, em casos de difícil diagnóstico diferencial^{67,68}. Contudo, cumpre observar que há questões metodológicas que devem ser consideradas na indicação e na interpretação da dosagem de biomarcadores: a ausência de valores de referência universais estabelecidos, a variabilidade analítica, a significativa ocorrência de resultados falso-positivos em pacientes acima de 70 anos de idade, a dificuldade de realização do exame e o custo oneroso⁶⁹.

Ao contrário dos biomarcadores existentes para DA, atualmente não há biomarcadores específicos que permitam identificar alterações fisiopatológicas associadas à DFLT, como o acúmulo de TDP. O neurofilamento de cadeia leve (NFL) tem sido intensamente pesquisado nas demências degenerativas, inclusive na DFT. O NFL reflete dano axonal e se encontra aumentado na DFT, como em outras doenças neurodegenerativas, como na DA. A dosagem de NFL é útil para diferenciar a DFT de outras condições não-degenerativas, como transtornos psiquiátricos primários⁶⁸. A dosagem de NFL também parece se correlacionar com a gravidade da doença⁶⁸. Apesar de seu potencial interesse, a dosagem de NFL não é disponível para uso no cenário clínico brasileiro no presente momento.

A maior parte dos casos de DFT é esporádica⁷⁰. Contudo, em cerca de até 40% dos casos, identificam-se antecedentes familiares de demência. Em

aproximadamente 10 a 15% dos pacientes, um padrão de transmissão autossômico dominante pode ser identificado, sendo as mutações do gene da *MAPT* (“*microtubule-associated protein tau*”), as do gene da progranulina (*GRN*) e a expansão de hexanucleotídeos no gene *C9orf72* as principais causas genéticas. No Brasil, encontramos mutações no gene da progranulina em cerca de um terço dos casos familiares, enquanto que expansões em *C9orf72* e variantes patogênicas em *MAPT* foram encontradas em cerca de 10% dos casos familiares cada⁷⁰. Os conhecimentos sobre as formas monogênicas da DFT têm crescido de maneira significativa nos últimos dez anos, e atualmente são conhecidos mais de vinte genes nos quais variantes patogênicas causam DFT (vários deles também causam esclerose lateral amiotrófica [ELA]).

As apresentações clínicas mais frequentes em variantes patogênicas no gene da progranulina são vcDFT (cerca de 40% dos casos em um estudo multicêntrico), APP-NF/A em 9% e síndrome corticobasal em 4%. Cerca de 8% dos pacientes com essa mutação foram diagnosticados com demência do tipo Alzheimer. As síndromes mais frequentemente associadas às expansões em *C9orf72* são vcDFT (31%), DFT com ELA (11%) e ELA (20%). Já em casos de variantes patogênicas no gene que codifica a proteína tau associada a microtúbulos (*MAPT*), as síndromes clínicas mais frequentemente descritas são vcDFT (44%), paralisia supranuclear progressiva (4%) e doença de Parkinson (5%)⁷¹.

Atualmente a investigação genética de casos familiares de DFT se faz através da solicitação de pesquisa de variantes patogênicas em painéis de genes associados à DFT ou, preferencialmente, dada a ampla gama de possíveis genes relacionados à doença em determinada família, através do sequenciamento de exoma. Um dado que é importante é que a pesquisa de expansões de hexanucleotídeos em *C9orf72* não pode ser avaliada por análise do exoma e é necessária uma análise separada para identificar a presença desta mutação. Em casos de DFT com ELA, a pesquisa de mutação em *C9orf72* pode até preceder o sequenciamento de exoma. Outra informação relevante a ser discutida com a família é que, mesmo em casos familiares, o sequenciamento de exoma e pesquisa de expansão em *C9orf72* podem ser negativos e uma mutação pode não ser identificada. Em um estudo multicêntrico recente, variantes patogênicas nos 3 principais genes (*GRN*, *MAPT*, *C9orf72*) só foram identificadas em 61% dos casos familiares⁷².

Exames de neuroimagem

Na atenção terciária, a RM também é utilizada como principal método de diagnóstico por imagem. No entanto, nas fases iniciais do processo neurodegenerativo da vcDFT, as alterações estruturais podem ser questionáveis ou mesmo estar ausentes. Nesse contexto, o uso da neuroimagem funcional (cintilografia de perfusão cerebral e, especialmente, a tomografia por emissão de pósitrons com fluorodeoxiglicose) pode permitir a observação de alterações que sugerem um processo neurodegenerativo (hipoperfusão ou hipometabolismo) antes que a atrofia seja indubitável. Os exames de neuroimagem funcional podem demonstrar disfunção metabólica ou perfusional em córtex pré-frontal e polos temporais, de acordo com o tipo clínico de DFT. A tomografia por emissão de pósitrons tem melhor acurácia diagnóstica do que a cintilografia.

Atualmente, existem métodos moleculares de neuroimagem de tomografia por emissão de pósitrons, que permitem o diagnóstico da presença de beta-amiloide no cérebro (como o PET com Pittsburgh Compound B, ou PiB). Apesar de não auxiliar no diagnóstico da vcDFT, é um método que permite o diagnóstico da variante frontal (ou disexecutiva) da DA⁷³, que é uma forma atípica da doença e que se manifesta com sintomas como apatia, distanciamento emocional, sintomas depressivos e déficit de memória episódica. Existem também radiotraçadores que se ligam à proteína tau; porém, até o momento, esses traçadores parecem ser melhores para detectar a proteína tau na DA.

Em conclusão, o diagnóstico das diferentes variantes de DFT apoia-se sobretudo na entrevista clínica e na avaliação de aspectos cognitivos, linguísticos e comportamentais, por meio de instrumentos apropriados. Os exames complementares fornecem informações preciosas para corroborar o diagnóstico e para afastar causas que possam simular quadros de DFT. O advento de novos marcadores biológicos poderá propiciar maior precisão diagnóstica nos anos vindouros.

AGRADECIMENTOS

PC, LCS e RN recebem financiamento do CNPq, Brasil (*bolsa de produtividade em pesquisa*).

Contribuição dos autores. LCS, MLH, THM, MTCG, MSY, VSB, LTT, JS, BJAPB, LPS: concepção; LCS, MLH, THM, MTCG, MSY, VSB, LTT: redação do manuscrito original; BJAPB, FACV, JS, LCS, LPS, MLFB, MLFC, NAFF, PC, PHFB, RN, SMDB: revisão crítica de conteúdo intelectual do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Perry DC, Brown JA, Possin KL, Datta S, Trujillo A, Radke A, et al. Clinicopathological correlations in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain*. 2017;140(12):3329-45. doi:10.1093/brain/awx254.
- Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Lancet*. 2015;386(10004):1672-82. doi:10.1016/S0140-6736(15)00461-4.
- Custodio N, Herrera-Perez E, Lira D, Montesinos R, Bendezu L. Prevalence of frontotemporal dementia in community-based studies in Latin America: a systematic review. *Dement Neuropsychol*. 2013;7(1):27-32. doi:10.1590/S1980-57642013DN70100005.
- O'Connor CM, Landin-Romero R, Clemson L, Kaizik C, Daveson N, Hodges JR, et al. Behavioral-variant frontotemporal dementia: Distinct phenotypes with unique functional profiles. *Neurology*. 2017;89(6):570-77. doi:10.1212/WNL.0000000000004215.
- Ulugut Erkoyun H, Groot C, Heilbron R, Nelissen A, Rossum J, Jutten R, et al. A clinical-radiological framework of the right temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2020;143(9):2831-43. doi:10.1093/brain/awaa225.
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(Pt 9):2456-77. doi:10.1093/brain/awr179.
- Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76(11):1006-14. doi:10.1212/WNL.0b013e31821103e6.
- Carthey-Goulart MT. Primary Progressive Aphasia. In: Pachana NA, editor. *Encyclopedia of Geropsychology*. Singapore: Springer; 2017. p. 1-11. doi:10.1007/978-981-287-082-7_315
- Snowden JS, Thompson JC, Neary D. Knowledge of famous faces and names in semantic dementia. *Brain*. 2004;127(Pt 4):860-72. doi:10.1093/brain/awh099.
- Springer L. Therapeutic Approaches in Aphasia Rehabilitation. In: Stemmer B, Whitaker H, editors. *Handbook of the Neuroscience of Language*; 2008. p. 397-406.
- Senaha MLH, Caramelli P, Brucki SMD, Smid J, Takada LT, Porto CS, et al. Primary progressive aphasia: classification of variants in 100 consecutive Brazilian cases. *Dement Neuropsychol*. 2013;7(1):110-21. doi:10.1590/S1980-57642013DN70100017.
- Wicklund MR, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Whitwell JL, Josephs KA. Quantitative application of the primary progressive aphasia consensus criteria. *Neurology*. 2014;82(13):1119-26. doi:10.1212/WNL.0000000000000261.
- Reul S, Lohmann H, Wienl H, Duning T, Johnen A. Can cognitive assessment really discriminate early stages of Alzheimer's and behavioural variant frontotemporal dementia at initial clinical presentation? *Alzheimers Res Ther*. 2017;9(1):61. doi:10.1186/s13195-017-0287-1.
- Wong S, Bertoux M, Savage G, Hodges JR, Piguet O, Hornberger M. Comparison of Prefrontal Atrophy and Episodic Memory Performance in Dysexecutive Alzheimer's Disease and Behavioral-Variant Frontotemporal Dementia. *J Alzheimers Dis*. 2016;51(3):889-903. doi:10.3233/JAD-151016.
- Bertoux M, Cassagnaud P, Lebouvier T, Lebert F, Sarazin M, Le Ber I, et al. Does amnesia specifically predict Alzheimer's pathology? A neuropathological study. *Neurobiol Aging*. 2020;95:123-30. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2020.07.011.
- Hornberger M, Piguet O. Episodic memory in frontotemporal dementia: a critical review. *Brain*. 2012;135(Pt 3):678-92. doi:10.1093/brain/awo011.
- Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3B):777-81. doi:10.1590/S0004-282X2003000500014.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):129-133. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- Yew B, Alladi S, Shailaja M, Hodges JR, Hornberger M. Lost and forgotten? Orientation versus memory in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis*. 2013;33(2):473-81. doi:10.3233/JAD-2012-120769.
- Caramelli P, Teixeira AL, Buchpiguel CA, Lee HW, Livramento JA, Fernandez LL, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: Supplementary exams. *Dement Neuropsychol*. 2011;5(3):167-77. doi:10.1590/S1980-57642011DN05030004.
- Nitrini R, Bucki SMD, Yassuda MS, Fichman HC, Caramelli P. The Figure Memory Test: diagnosis of memory impairment in populations with heterogeneous educational background. *Dement Neuropsychol*. 2021;15(2):173-85. doi:10.1590/1980-57642021dn15-020004.
- Nitrini R, Lefèvre BH, Mathias SC, Caramelli P, Carrilho PE, Savaia N, et al. Neuropsychological tests of simple application for diagnosing dementia. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994;52(4):457-65. doi:10.1590/s0004-282x1994000400001.
- Yassuda MS, Silva HS, Lima-Silva TB, Cachioni M, Falcão DVS, Lopes A, et al. Normative data for the Brief Cognitive Screening Battery stratified by age and education. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(1):48-53. doi:10.1590/1980-57642016dn11-010008.
- Carvalho VA, Caramelli P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R). *Dement Neuropsychol*. 2007;1(2):212-16. doi:10.1590/s1980-57642008dn10200015.
- César KG, Yassuda MS, Porto FHG, Brucki SMD, Nitrini R. Addenbrooke's cognitive examination-revised: normative and accuracy data for seniors with heterogeneous educational level in Brazil. *Int Psychogeriatr*. 2017;29(8):1345-53. doi:10.1017/S1041610217000734.
- Beato R, Amaral-Carvalho V, Guimarães HC, Tumas V, Souza CP, Oliveira GN, et al. Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: normative data. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(4):278-80. doi:10.1590/s0004-282x2012005000009.
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000;55(11):1621-6. doi:10.1212/wnl.55.11.1621.
- Torralva T, Roca M, Gleichgerrcht E, López P, Manes F. INECO Frontal Screening (IFS): a brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009;15(5):777-86. doi:10.1017/S1355617709990415.
- Bahia VS, Cecchini MA, Cassimiro L, Viana R, Lima-Silva TB, de Souza LC, et al. The Accuracy of INECO Frontal Screening in the Diagnosis of Executive Dysfunction in Frontotemporal Dementia and Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2018;32(4):314-9. doi:10.1097/WAD.0000000000000255.
- Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology* 1997;48(5 Suppl 6):S10-6. doi:10.1212/wnl.48.5_suppl.6.10s.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44(12):2308-14. doi:10.1212/wnl.44.12.2308.
- Kaufert DL, Cummings JL, Ketchel P, Smith V, MacMillan A, Shelley T, et al. Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12(2):233-9. doi:10.1176/jnp.12.2.233.
- Camozzato AL, Godinho C, Kochhann R, Massochini G, Chaves ML. Validity of the Brazilian version of the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q). *Arq Neuropsiquiatr*. 2015;73(1):41-5. doi:10.1590/0004-282X20140177.
- Bahia VS, Silva MNM, Viana R, Smid J, Damini AE, Radanovic M, et al. Behavioral and activities of daily living inventories in the diagnosis of frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol*. 2008;2(2):108-13. doi:10.1590/S1980-57642008DN20200006.
- de Souza LC, Lehericy S, Dubois B, Stella F, Sarazin M. Neuroimaging in dementias. *Current Opinion in Psychiatry*. 2012;25(6):473-9. doi:10.1097/YCO.0b013e328357b9ab.
- Whitwell JL. FTD spectrum: Neuroimaging across the FTD spectrum. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2019;165:187-223. doi:10.1016/bs.pmbts.2019.05.009.
- de Souza LC, Chupin M, Bertoux M, Lehericy S, Dubois B, Lamari F, et al. Is Hippocampal Volume a Good Marker to Differentiate Alzheimer's Disease from Frontotemporal Dementia? *Journal of Alzheimers Disease* 2013;36(1):57-66. doi:10.3233/JAD-122293.
- Cash DM, Bocchetta M, Thomas DL, Dick KM, Swieten JC, Borroni B, et al. Patterns of gray matter atrophy in genetic frontotemporal dementia: results from the GENFI study. *Neurobiol Aging*. 2018;62:191-6. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2017.10.008.
- Ameur F, Colliot O, Caroppo P, Ströer S, Dormont D, Brice A, et al. White matter lesions in FTL: distinct phenotypes characterize GRN and C9orf72 mutations. *Neurol Genet*. 2016;2(1):e47. doi:10.1212/NXG.0000000000000047.
- Harciaek M, Cosentino S. Language, executive function and social cognition in the diagnosis of frontotemporal dementia syndromes. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25(2):178-96. doi:10.3109/09540261.2013.763340.
- Malloy-Diniz LF, Lasmar VA, Gazinelli LS, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Braz J Psychiatry*. 2007;29(4):324-9.
- Foss MP, Formighieri P, Speciali JG. Heterogeneity of cognitive aging in Brazilian normal elders. *Dement Neuropsychol*. 2009;3(4):344-51. doi:10.1590/S1980-57642009DN30400014.
- Johnen A, Bertoux M. Psychological and Cognitive Markers of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia-A Clinical Neuropsychologist's View on Diagnostic Criteria and Beyond. *Front Neurol*. 2019;10:594. doi:10.3389/fneur.2019.00594.
- Mariano LI, O'Callaghan C, Guimaraes HC, Gambogi LB, Silva TBL, Yassuda MS, et al. Disinhibition in Frontotemporal Dementia

- and Alzheimer's Disease: A Neuropsychological and Behavioural Investigation. *J Int Neuropsychol Soc.* 2020;26(2):163-71. doi:10.1017/S1355617719000973.
45. Nascimento E, Figueiredo VLM. WISC-III and WAIS-III: alterations in the current american original versions of the adaptations for use in Brazil. *Psicol Reflex Crit.* 2002;15(3):603-12. doi:10.1590/S0102-79722002000300014.
 46. Quental NB, Brucki SM, Bueno OF. Visuospatial function in early Alzheimer's disease--the use of the Visual Object and Space Perception (VOSP) battery. *PLoS One.* 2013;8(7):e68398. doi:10.1371/journal.pone.0068398.
 47. Miotto EC, Sato J, Lucia MC, Camargo CH, Scaff M. Development of an adapted version of the Boston Naming Test for Portuguese speakers. *Braz J Psychiatry.* 2010;32(3):279-82. doi:10.1590/s1516-44462010005000006.
 48. Bora E, Velakoulis D, Walterfang M. Meta-Analysis of Facial Emotion Recognition in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: Comparison With Alzheimer Disease and Healthy Controls. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2016;29(4):205-11. doi:10.1177/0891988716640375.
 49. Bora E, Walterfang M, Velakoulis D. Theory of mind in behavioural-variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(7):714-9. doi:10.1136/jnnp-2014-309445.
 50. Bertoux M, Delavest M, de Souza LC, Funkiewiez A, Lépine JP, Fossati P, et al. Social Cognition and Emotional Assessment differentiates frontotemporal dementia from depression. *Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(4):411-6. doi:10.1136/jnnp-2011-301849.
 51. Moura MVB, Mariano LI, Teixeira AL, Caramelli P, de Souza LC. Social Cognition Tests Can Discriminate Behavioral Variant Frontotemporal Dementia From Alzheimer's Disease Independently of Executive Functioning. *Arch Clin Neuropsychol.* 2020;26(5):831-7. doi:10.1093/arclin/aaaa084.
 52. Mariano LI, Caramelli P, Guimaraes HC, Gambogi LB, Moura MVB, Yassuda MS, et al. Can Social Cognition Measurements Differentiate Behavioral Variant Frontotemporal Dementia from Alzheimer's Disease Regardless of Apathy? *J Alzheimers Dis.* 2020;74(3):817-27. doi:10.3233/JAD-190861.
 53. Bertoux M, de Souza LC, O'Callaghan C, Greve A, Sarazin M, Dubois B, et al. Social Cognition Deficits: The Key to Discriminate Behavioral Variant Frontotemporal Dementia from Alzheimer's Disease Regardless of Amnesia? *Journal of Alzheimers Disease.* 2015;49(4):1065-74. doi:10.3233/JAD-150686.
 54. Ducharme S, Dols A, Laforce R, Devenney E, Kumfor F, Stock J, et al. Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain.* 2020;143(6):1632-50. doi:10.1093/brain/awaa018.
 55. de Souza LC, Bertoux M, Faria ÂRV, Corgosinho LTS, Prado ACA, Barbosa IG, et al. The effects of gender, age, schooling, and cultural background on the identification of facial emotions: a transcultural study. *Int Psychogeriatr.* 2018;30(12):1861-70. doi:10.1017/S1041610218000443.
 56. Watanabe RGS, Knochenhauer AE, Fabrin MA, Siqueira HH, Martins HF, Oliveira Mello CD, et al. Faux Pas Recognition Test: transcultural adaptation and evaluation of its psychometric properties in Brazil. *Cogn Neuropsychiatry.* 2021;26(5):3321-34. doi:10.1080/13546805.2021.
 57. Mioshi E, Hsieh S, Savage S, Hornberger M, Hodges JR. Clinical staging and disease progression in frontotemporal dementia. *Neurology.* 2010;74(20):1591-7. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e04070.
 58. Lima-Silva TB, Bahia VS, Cecchini MA, Cassimiro L, Guimarães HC, Gambogi LB, et al. Validity and Reliability of the Frontotemporal Dementia Rating Scale (FTD-FRS) for the Progression and Staging of Dementia in Brazilian Patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2018;32(3):220-5. doi:10.1097/WAD.0000000000000246.
 59. Kertesz A, Nadkarni N, Davidson W, Thomas AW. The Frontal Behavioral Inventory in the differential diagnosis of frontotemporal dementia. *J Int Neuropsychol Soc.* 2000;6(4):460-8. doi:10.1017/s1355617700644041.
 60. Suhonen NM, Hallikainen I, Hanninen T, Jokelainen J, Krüger J, Hall A, et al. The Modified Frontal Behavioral Inventory (FBI-mod) for Patients with Frontotemporal Lobar Degeneration, Alzheimer's Disease, and Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 2017;56(4):1241-51. doi:10.3233/JAD-160983.
 61. Konstantinopoulou E, Aretouli E, Ioannidis P, Karacostas D, Kosmidis MH. Behavioral disturbances differentiate frontotemporal lobar degeneration subtypes and Alzheimer's disease: evidence from the Frontal Behavioral Inventory. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28(9):939-46. doi:10.1002/gps.3907.
 62. Milan G, Lamenza F, Iavarone A, Galeone F, Lorè E, Falco C, et al. Frontal Behavioural Inventory in the differential diagnosis of dementia. *Acta Neurol Scand.* 2008;117(4):260-5. doi:10.1111/j.1600-0404.2007.00934.x.
 63. Boutoleau-Bretonniere C, Evrard C, Hardouin JB, Rocher L, Charriau T, Etchary-Bouyx F, et al. DAPHNE: A New Tool for the Assessment of the Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2015;5(3):503-16. doi:10.1159/000440859.
 64. Lehingue E, Gueniat J, Jourdaa S, Hardouin JB, Pallardy A, Courtemanche H, et al. Improving the Diagnosis of the Frontal Variant of Alzheimer's Disease with the DAPHNE Scale. *J Alzheimers Dis.* 2021;79(1):1735-45. doi:10.3233/JAD-201088.
 65. Montembeault M, Brambati SM, Gorno-Tempini ML, Migliaccio R. Clinical, Anatomical, and Pathological Features in the Three Variants of Primary Progressive Aphasia: A Review. *Front Neurol.* 2018;9:692. doi:10.3389/fneur.2018.00692.
 66. Parente MAMP, Baradel RR, Fonseca RP, Pereira N, Carthery-Goulart MT. Evolution of language assessment in patients with acquired neurological disorders in Brazil. *Dement Neuropsychol.* 2014;8(3):196-206. doi:10.1590/S1980-57642014DN83000002.
 67. de Souza LC, Lamari F, Belliard S, Jardel C, Houllier C, De Paz R, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease from other cortical dementias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(3):240-6. doi:10.1136/jnnp.2010.207183.
 68. Swift IJ, Sogorb-Esteve A, Heller C, Synofzik M, Otto M, Graff C, et al. Fluid biomarkers in frontotemporal dementia: past, present and future. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(2):204-15. doi:10.1136/jnnp-2020-323520.
 69. Frisoni GB, Boccardi M, Barkhof F, Blennow K, Cappa S, Chiotis K, et al. Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. *Lancet Neurol.* 2017;16(8):661-76. doi:10.1016/S1474-4422(17)30159-X.
 70. Takada LT. The Genetics of Monogenic Frontotemporal Dementia. *Dement Neuropsychol* 2015;9(3):219-29. doi:10.1590/1980-57642015DN93000003.
 71. Moore KM, Nicholas J, Grossman M, McMillan CT, Irwin DJ, Massimo L, et al. Age at symptom onset and death and disease duration in genetic frontotemporal dementia: an international retrospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19(2):145-56. doi:10.1016/S1474-4422(19)30394-1.
 72. Ramos EM, Dokuru DR, Van Berlo V, Wojta K, Wang Q, Huang AY, et al. Genetic screening of a large series of North American sporadic and familial frontotemporal dementia cases. *Alzheimers Dement.* 2020;16(1):118-30. doi:10.1002/alz.12011.
 73. Ossenkoppele R, Pijnenburg YA, Perry DC, Cohn-Sheehy BI, Scheltens NM, Vogel JW, et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain.* 2015;138(Pt 9):2732-49. doi:10.1093/brain/awv191.