Neurologia
Edição VII
Diagnósticos, Tratamentos e Cirurgias

Capítulo 10

COMPREENDENDO A DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL: DA FISIOPATOLOGIA AO MANEJO TERAPÊUTICO

VICTORIO SOUZA BOFF[1]
MARINA CORSO TONIETTO[1]
ANDRIELLE OLIVEIRA DE ALMEIDA[1]
ANA VITÓRIA CIOATO[1]
GISELI OSTROSKI[1]
AMANDA TONDELLO[1]
ANA CAROLINA BORLINI[1]
FELIPE PEREIRA LIZOT[1]
FERNANDO MONARETTO POZZOBON[1]
GUILHERMA AUGUSTO RITTER[1]
HYORRANA HAMID ZARDA RIBEIRO RODRIGUES[1]
VICTORIA RUFATTO SOZO[1]
VITÓRIA BORGES GONÇALVES[1]
LUCAS ROSSETTI DE ALMEIDA[2]

[1]Discente - Medicina da Universidade de Caxias do Sul
[2]Orientador – Médico pela Universidade de Caxias do Sul

Palavras-chave: *Demência Frontotemporal; Fisiopatologia; Manejo*

DOI 10.59290/978-65-6029-205-5.10

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Apesar de amplamente estudadas, as demências ainda representam um grave problema de saúde mundial a ser esclarecido. Dentre elas, a Demência Frontotemporal (DFT) trata-se de um grupo heterogêneo de doenças neurodegenerativas que afetam os lobos frontal e temporal (NEYLAN; MILLER, 2023). Nesse contexto, são identificadas mais de 45 milhões de pessoas acometidas por essa patologia e apesar dos amplos estudos direcionados para esta área, esse número aumenta de maneira expressiva a cada ano (YOUNG *et al*., 2018). Ainda, essa doença neurogênica se manifesta de diversas formas, dentre os principais sintomas estão a deficiência progressiva no comportamento, nas funções executivas e na fala. Tal situação pode acometer pacientes jovens, entretanto, o mais comum é a manifestação a partir dos 65 anos (VLOTINOU *et al*., 2023). O diagnóstico baseia-se principalmente em avaliação clínica, mesmo com buscas por novos meios de investigação da neurodegeneração, ainda não há nenhum marcador específico para essa fechar o diagnóstico de DFT (YOUNG *et al*., 2018). Por fim, os tratamentos mudam conforme as condições dos pacientes, mas baseiam-se no uso de medicações específicas além de mudanças no estilo de vida que podem ajudar na prevenção e evolução dos sintomas (LIU *et al*., 2019). Em vista disso, o presente capítulo visa esclarecer a DFT, para melhor compreender a fisiopatologia e manifestações clínicas, bem como explorar diagnóstico e tratamentos desta patologia que causa muitas repercussões clínicas e atinge milhares de pessoas, a fim de compreender o processo de doença dos pacientes.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura realizada em 2024, por meio da pesquisa em bases de dados PubMed e LILACS. Para a realização dessa pesquisa foi feita busca por artigos científicos utilizando os descritores Mesh/Decs e operadores booleanos, "*AND*" e "*OR*". Foram utilizados os seguintes descritores: "demência frontotemporal", "fisiopatologia", "degeneração lobar frontotemporal", além de "*frontotemporal dementia", "treatment"* e "*management*" e eleitos artigos publicados nos últimos 10 anos, de 2014 a 2024. Foram apenas selecionados artigos em português e em inglês, que abrangem a temática: fisiopatologia, epidemiologia, fatores de risco, medidas de prevenção, quadro clínico, diagnóstico e tratamentos. Foram encontrados 390 artigos, dos quais 12 foram selecionados e se enquadraram nas exigências para compor o estudo. Os resultados foram apresentados de forma descritiva e divididos em categorias temáticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

A demência frontotemporal (DFT) descreve um grupo de transtornos neurocognitivos caracterizados por disfunções progressivas na função executiva, no comportamento e na linguagem. Trata-se de um conjunto de síndromes decorrentes da degeneração dos lobos frontal e/ou temporal do cérebro, que resulta em manifestações clínicas distintas e impacta significativamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados. (YOUNG *et al*., 2018). A DFT costuma manifestar-se na sexta década de vida, embora a idade de início possa variar entre 21 e 80 anos. Tão prevalente quanto a doença de Alzheimer em indivíduos com menos de 65 anos, a DFT deve ser considerada em todos os casos de demência de início precoce. (NEYLAN & MILLER, 2023). Diante disso, diversos aspectos de sua fisiopatologia envolvem análises histopato-

lógicas, genéticas e neurofisiológicas, oferecendo uma visão abrangente e complexa sobre a doença.

As alterações histopatológicas na DFT envolvem diversos processos que afetam diretamente a estrutura e função do cérebro, levando à degeneração progressiva (ANTONIONI *et al*., 2023). Nesse sentido, uma das principais alterações observadas incluem a atrofia cerebral, que na DFT é assimétrica e geralmente nos lobos frontal e temporal, podendo ser detectada tanto em exames macroscópicos quanto por neuroimagem. Essa perda de massa encefálica resulta da degeneração neuronal e da gliose reativa, um processo em que as células gliais tentam reparar a lesão, mas também contribuem para a neurodegeneração (BOEVE, 2022).

A gliose e a neuroinflamação geram um aumento significativo na ativação de astrócitos e micróglia, especialmente nas regiões mais afetadas pela degeneração neuronal. A gliose, apesar de ser uma tentativa de reparo, acaba exacerbando a neurodegeneração devido à inflamação crônica. Além disso, também ocorre a perda sináptica, que compromete a conectividade funcional entre as diferentes regiões do cérebro e gera impacto grave às funções cognitivas e comportamentais do paciente (LIU *et al*., 2019).

Outra alteração observada é a deposição de proteínas no citoplasma ou no núcleo das células neuronais e gliais. As principais proteínas envolvidas incluem a tau, característica das tauopatias, que forma inclusões neuronais, como emaranhados neurofibrilares ou corpos de Pick (inclusões arredondadas nos neurônios) (BOEVE, 2022). A TDP-43, associada a mutações nos genes GRN ou C9orf72, gera inclusões citoplasmáticas ou nucleares de caráter granular. Além disso, a FUS, embora mais rara, também está presente em subtipos específicos e incomuns da demência frontotemporal (ANTONIONI *et al*., 2023).

As alterações vasculares, que embora menos frequentes, fazem parte de algumas variantes da DFT, e agravam a disfunção metabólica do cérebro e contribuem para a progressão da doença (ANTONIONI *et al*., 2023). Essas alterações são detectadas com o uso de colorações histológicas específicas e técnicas de imunohistoquímica, que possibilitam a identificação das proteínas acumuladas nas células. Nesse sentido, a diversidade das apresentações histopatológicas da DFT reflete sua heterogeneidade clínica e suas diferentes subcategorias (BOEVE, 2022).

As alterações genéticas desempenham um papel central no desenvolvimento da demência frontotemporal (DFT), mutações em genes como MAPT, GRN e C9orf72 influenciam diretamente os mecanismos moleculares da doença, estando ligadas a diferentes variantes clínicas e padrões de atrofia cerebral (ANTONIONI *et al*., 2023). O gene MAPT (*Microtubule-Associated Protein Tau*), localizado no cromossomo 17, codifica a proteína tau, que é crucial para a estabilidade dos microtúbulos nos neurônios. Mutações nesse gene alteram a fosforilação da tau, promovendo a formação de agregados insolúveis que resultam na disfunção dos microtúbulos e morte neuronal, essas alterações estão associadas a tauopatias dentro do espectro da DFT. (TSAI; BOXER, 2016).

O GRN (Progranulina), também localizado no cromossomo 17, codifica a progranulina, uma proteína envolvida na regulação da inflamação e no reparo tecidual. Mutações nesse gene reduzem os níveis de progranulina, causando disfunção celular e neurodegeneração, e estão principalmente associadas à formação de inclusões de TDP-43, uma proteína tóxica (ANTONIONI *et al*., 2023). O gene C9orf72 está

envolvido na forma mais comum de DFT associada à esclerose lateral amiotrófica (ELA). Expansões de repetições GGGGCC no intron desse gene geram transcritos tóxicos e proteínas anormais, que resultam em toxicidade celular e morte neuronal (LIU *et al*., 2019).

Outros genes também estão implicados na DFT, como VCP (*Valosin-Containing Protein*), que afeta a degradação proteica e a autofagia, levando ao acúmulo de proteínas tóxicas (TSAI; BOXER, 2016); CHMP2B, que afeta a via endossomal e está associado a formas raras de DFT (BOEVE, 2022); e TBK1 (*TANK-Binding Kinase 1*), cujas mutações reduzem a função imune e a autofagia, contribuindo para a neurodegeneração. Entre as características comuns às alterações genéticas na DFT, destaca-se a penetração incompleta, indicando que nem todas as mutações resultam em DFT, sugerindo uma interação com fatores ambientais e epigenéticos (ANTONIONI *et al*., 2023).

A expressão fenotípica variada também é um aspecto importante, pois mutações no mesmo gene podem resultar em diferentes formas clínicas de DFT. Esses avanços no entendimento genético estão contribuindo para o desenvolvimento de terapias-alvo, visando tratar ou prevenir a progressão da doença (BOEVE, 2022).

A neurofisiologia da demência frontotemporal (DFT) está diretamente ligada à degeneração das regiões frontais e temporais do cérebro, o que afeta redes neurais responsáveis pelo controle executivo, linguagem e comportamento emocional (YOUNG *et al*., 2018). Essas alterações comprometem a comunicação eficiente entre essas áreas, impactando a tomada de decisões, o comportamento social e a expressão verbal. Essa perda de funcionalidade cerebral é aprofundada pelo comprometimento do córtex pré-frontal, essencial para funções executivas como planejamento e controle de impulsos, resultando em sintomas comportamentais, como impulsividade, desinibição e mudanças de personalidade. (BOEVE, 2022).

Além disso, a degeneração das sinapses nas regiões afetadas contribui para déficits cognitivos e motores, prejudicando processos de memória e aprendizagem (ANTONIONI *et al*., 2023). Ainda, ocorre a disfunção dos neurotransmissores, que desempenham um papel central na patologia da DFT. Há uma diminuição dos níveis de dopamina e serotonina nas regiões afetadas, o que pode levar a alterações no comportamento, como apatia, agressividade e mudanças de humor (BOEVE, 2022). O glutamato, principal neurotransmissor excitatório, também está envolvido, e a disfunção ou sobrecarga excitatória do glutamato pode contribuir para a morte neuronal (LIU *et al*., 2019).

A DFT também está associada à disfunção mitocondrial, o que compromete a produção de energia nas células nervosas e prejudica as funções celulares, com possível acúmulo de proteínas mal dobradas. O aumento do estresse oxidativo, causado pela produção excessiva de radicais livres, pode danificar ainda mais as células neuronais, acelerando o processo de neurodegeneração (ANTONIONI *et al*., 2023).

Essas alterações neurofisiológicas estão intimamente ligadas à degeneração das células nervosas nas regiões frontal e temporal do cérebro, que controlam uma vasta gama de funções cognitivas e comportamentais. A compreensão desses processos é essencial para o desenvolvimento de tratamentos direcionados à DFT (ANTONIONI *et al*., 2023).

Tratamentos não Farmacológicos

Para discutir os tratamentos não farmacológicos da DFT, é importante salientar que, embora não haja a possibilidade de cura, existem

diversas medidas multidisciplinares e comportamentais capazes de retardar a progressão da neurodegeneração causada pela doença, atribuindo maior qualidade de vida para os pacientes e seus cuidadores.

Para os pacientes com DFT, a mudança de estilo de vida mostra-se ainda mais necessária e modificadora de curso da doença do que para a população em geral. Um estudo demonstrou que exercícios aeróbicos, além de melhorarem a saúde cardiovascular, podem também aumentar muito a força e o equilíbrio, reduzindo, assim, o risco de quedas. Além disso, atentar-se para manter uma alimentação equilibrada e a limitação no consumo de álcool são fatores que, apesar de representarem um desafio para alguns pacientes, demonstram atenuar os sintomas da DFT (NEYLAN & MILLER, 2023).

As estratégias de comunicação são de extrema valia para pacientes com DFT que apresentam dificuldade de compreender o outro e ser compreendido. Essas abordagens caracterizam-se pelo uso de recursos visuais, expressivos e de linguagem simples, utilizando meios alternativos de comunicação. Além disso, a terapia da fala pode ser utilizada em pacientes que apresentam apraxia da fala, consistindo em sessões realizadas por fonoaudiólogos treinados que podem utilizar elementos de treinamento de roteiros, desenvolvimento de estratégias para aprimorar a habilidade comunicativa e treinamento em comunicação não verbal, objetivando proporcionar maior confiança para os pacientes se expressarem e também para os cuidadores no momento de interpretar a informação recebida (NEYLAN & MILLER, 2023).

Adicionar a Fisioterapia ao cuidado do paciente com DFT só apresenta vantagens, tendo em vista que visa trabalhar, de forma individualizada, a força, marcha, amplitude de movimento e treinamento do equilíbrio dos pacientes. Além disso, a terapia ocupacional auxilia muito, isso porque avalia a função cognitiva e as habilidades motoras de cada paciente, promovendo alterações personalizadas e coerentes em seu ambiente domiciliar e de convívio frequente. Esses ajustes, como por exemplo alterar o posicionamento dos móveis, retirar armas de fogo da casa, auxílios visuais ou utilizar “modelos de atividade” passo a passo visam prevenir quedas e maximizar a função motora e cognitiva individuais de cada um (NEYLAN & MILLER, 2023).

A estratégia de participar de grupos de apoio e educação entre pares para pessoas com DFT é uma excelente alternativa para cuidar do âmbito psicológico desses pacientes, isso porque oferecem um espaço seguro para compartilhar experiências e estratégias de enfrentamento. Ao se conectar com outros que vivenciam desafios parecidos, indivíduos com DFT, cuidadores e familiares sentem-se menos isolados e mais compreendidos. Esses grupos proporcionam uma oportunidade de aprendizado acerca de particularidades da doença, viabiliza a troca de informações sobre tratamentos e recursos disponíveis e incentiva o fortalecimento de laços e construção de uma rede de apoio que entende e vive as consequências da mesma patologia. Esses momentos podem se tornar muito terapêuticos, auxiliando na redução do estresse, na melhora da qualidade de vida e no empoderamento dos participantes para lidar com os desafios da DFT (NEYLAN & MILLER, 2023).

Cuidadores de pacientes com DFT vivenciam um conjunto de desafios multifatoriais que se sobrepõem aos observados em outras doenças neurodegenerativas. A necessidade de assistência contínua, as flutuações comportamentais e o impacto na dinâmica familiar constituem apenas uma parcela das complexidades inerentes a esse papel. A literatura demonstra que intervenções voltadas ao fortalecimento do

cuidador, como programas educacionais, treinamento em habilidades de enfrentamento e estratégias comportamentais, podem mitigar o estresse e a sobrecarga, promovendo um cuidado mais eficaz e humanizado ao paciente (NEYLAN & MILLER, 2023).

A recomendação da Academia Americana de Neurologia de iniciar cuidados paliativos precocemente em doenças neurodegenerativas progressivas, como a DFT, reflete a necessidade de uma abordagem precoce e centrada no paciente. A elicitação das preferências individuais antes da progressão da doença é crucial para garantir que os cuidados prestados estejam alinhados com os valores e desejos do paciente. Nesse sentido, estudos corroboram essa abordagem humanizada e precoce, demonstrando a associação entre cuidados paliativos e a melhoria da qualidade de vida. Desse modo, a elaboração de diretivas antecipadas de vontades deve ser incentivada nas fases iniciais da doença. Adicionalmente, terapias complementares como a musicoterapia e a terapia cognitivo-comportamental (TCC) têm demonstrado eficácia no manejo de sintomas desafiadores da DFT, tais como alterações comportamentais, dificuldades de comunicação e perda de inibição social. Essas intervenções podem auxiliar na melhoria da qualidade de vida tanto do paciente quanto do cuidador, promovendo bem-estar emocional e social (VLOTINOU *et al*., 2023).

Tratamentos Farmacológicos

O tratamento farmacológico para a demência frontotemporal (DFT) ainda não conta com terapias aprovadas pela FDA (*Food and Drug Administration*). A abordagem farmacológica consiste, predominantemente, no uso de medicamentos off-label para tratar comportamentos e sintomas específicos, sempre acompanhados por estratégias não farmacológicas e ajustes ambientais (NEYLAN & MILLER, 2023).

As medicações usadas na Doença de Alzheimer, como inibidores da colinesterase (donepezila, rivastigmina, galantamina) e memantina, não são eficazes para DFT. Esses fármacos podem, inclusive, piorar sintomas neuropsiquiátricos, a marcha e a deglutição em condições como a paralisia supranuclear progressiva (PSP) (NEYLAN & MILLER, 2023).

Os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), como citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina e paroxetina, têm a maior evidência de eficácia na DFT. Eles demonstram melhorias em sintomas comportamentais, como desinibição, irritabilidade, agitação, hiperoralidade e apatia. Escitalopram e citalopram são preferidos devido à alta tolerabilidade e baixos efeitos colaterais anticolinérgicos (NEYLAN & MILLER, 2023).

Pacientes com DFT são sensíveis a efeitos adversos de antipsicóticos, especialmente extrapiramidais. Apesar disso, antipsicóticos atípicos (quetiapina, olanzapina, risperidona, aripiprazol) podem ser considerados para sintomas graves, como delírios e agitação. Quetiapina apresenta o melhor perfil de efeitos colaterais para parkinsonismo (NEYLAN & MILLER, 2023).

Embora com evidências limitadas, alguns estudos sugerem que estabilizadores de humor, como carbamazepina e ácido valpróico, podem ajudar a controlar sintomas como impulsividade e irritabilidade, sendo frequentemente usados para estabilizar o humor, apesar das evidências restritas. Há também relatos sobre o uso de topiramato para reduzir a hiperoralidade. No entanto, os efeitos adversos significativos desses medicamentos exigem precaução (NEYLAN & MILLER, 2023). A ocitocina intranasal está sendo estudada para tratar apatia e empatia (TSAI & BOXER, 2016).

Pacientes com DFT devem evitar medicamentos com fortes efeitos cognitivos, como

benzodiazepínicos, anti-histamínicos e antidepressivos tricíclicos. Medicações estimulantes, como metilfenidato e dexanfetamina, apresentam evidências mistas e devem ser usadas com extrema cautela, devido ao risco de exacerbação de distúrbios comportamentais (NEYLAN & MILLER, 2023).

De forma geral, o tratamento farmacológico para DFT é personalizado, com foco na redução dos sintomas mais prejudiciais, sempre considerando os riscos e benefícios. A integração com abordagens não farmacológicas é essencial para uma gestão mais eficaz.

Tratamentos e Perspectivas Futuras

Os avanços terapêuticos têm demonstrado uma grande variedade de abordagens em desenvolvimento, que vão desde a modulação imunológica até a engenharia genética. Essas estratégias inovadoras visam retardar a progressão da doença, melhorando, assim, a qualidade de vida dos pacientes. Embora sejam necessários estudos mais amplos e aprofundados, os progressos até agora oferecem uma esperança real para um melhor manejo dessa condição debilitante.

Os anticorpos monoclonais tornaram-se uma abordagem muito promissora para o tratamento do Alzheimer em estágio inicial. Por exemplo, a FDA aprovou os medicamentos lecanemab (Leqembi) e donanemab (Kisunla), que bloqueiam o acúmulo de placas de beta-amiloide no cérebro e facilitam sua remoção. Esses medicamentos são uma cópia de anticorpos naturalmente presentes no sistema imunológico. Eles retardam o declínio cognitivo e funcional em pacientes com Alzheimer precoce, de acordo com ensaios clínicos. O lecanemab é administrado por infusões intravenosas quinzenais, enquanto o donanemab é aplicado a cada quatro semanas. Os efeitos adversos de ambos os tratamentos incluem sintomas semelhantes aos da gripe, além de reações alérgicas graves; assim, é necessário monitoramento rigoroso durante toda a duração do tratamento (VAN DYCK *et al*., 2023).

Outro avanço significativo é o estudo do saracatinib, um medicamento contra o câncer, para o tratamento do Alzheimer. Em modelos de camundongos, o saracatinib foi capaz de inativar uma proteína que interfere na função sináptica, restaurando a comunicação entre as células cerebrais e revertendo parte da perda de memória. Ensaios clínicos estão em andamento para avaliar sua segurança e eficácia em humanos (RAMOS & VALE, 2023).

Caracteristicamente, a doença de Alzheimer envolve a quebra do sistema de transporte intracelular devido aos emaranhados de fibras da proteína tau. Esses emaranhados interrompem a função neuronal e têm sido associados à progressão da doença. As abordagens terapêuticas atuais incluem inibidores de agregação de tau e vacinas, projetadas para prevenir ou reduzir o desenvolvimento dessas estruturas patológicas. Ensaios clínicos estão investigando se essas intervenções podem reduzir a taxa de neurodegeneração (VAZ & SILVESTRE, 2020).

Outro mecanismo fisiopatológico chave da DA envolve a inflamação crônica de baixo grau nas células cerebrais. Atualmente, o sargramostim está sendo investigado como um potencial medicamento com ação imunomoduladora capaz de proteger o cérebro contra proteínas tóxicas. O sargramostim induz respostas imunes protetoras, oferecendo, assim, uma nova abordagem para mitigar o processo neuroinflamatório prejudicial na DA (POTTER *et al*., 2021).

Novas tecnologias de edição gênica, como o CRISPR, estão sendo investigadas para corrigir mutações genéticas associadas à demência. Essas tecnologias precisas permitem a modificação de sequências específicas do genoma e podem oferecer uma abordagem curativa para

pacientes em que alterações genéticas conhecidas os predispõem ao Alzheimer. Estudos preliminares indicam que essas estratégias podem ser complementares às terapias atuais, ao direcionar as causas raiz da doença (LU *et al*., 2021).

Os avanços terapêuticos discutidos destacam um amplo conjunto de abordagens que estão sendo desenvolvidas para tratar o Alzheimer, desde a modulação imunológica até a engenharia genética. Embora estudos mais abrangentes ainda sejam necessários, essas estratégias oferecem uma esperança real de melhoria na qualidade de vida e no retardamento da progressão da doença em pacientes.

CONCLUSÃO

A Demência Frontotemporal (FTD) é uma patologia complexa e que se apresenta como um grande problema de saúde pública. Diversos aspectos envolvem a fisiopatologia da doença, desde fatores histopatológicos, genéticos até neurofisiológicos – que podem desencadear grande variedade de manifestações clínicas, sobretudo relacionadas ao prejuízo em áreas que se associam ao controle executivo, à linguagem e ao pensamento, por exemplo - dada a perda de integridade em redes neurais diretamente responsáveis por tais funções. Diante disso, para que, tanto os pacientes com DFT quanto seus cuidadores e familiares possam obter maior qualidade de vida e para que o desfecho da doença se dê da melhor forma, é indispensável que seja empregado manejo correto e eficaz da patologia. Para tal, atualmente, têm sido recomendadas abordagens não farmacológicas de tratamento que envolvem medidas multidisciplinares e comportamentais, as quais possibilitam o retardo da progressão da doença, tais como: mudanças de estilo de vida; estratégias alternativas para estimular a fala e a comunicação; terapia física e ocupacional – além de participação em grupos de apoio e terapias específicas. Ainda, a nível farmacológico, o tratamento é, em maioria, baseado no gerenciamento de sintomas comportamentais e cognitivos - que deve ser individualizado de acordo com a necessidade de cada paciente - sempre considerando os riscos e benefícios.

Por fim, observou-se, por meio do estudo, que os tratamentos futuros vêm demonstrando grande variedade de abordagens ainda em desenvolvimento, abrangendo, por exemplo, modulação imunológica e engenharia genética - visando tanto à qualidade de vida do paciente abordado quanto ao retardo da doença no que tange à sua progressão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTONIONI, A. *et al*. Frontotemporal Dementia, Where Do We Stand? A Narrative Review. International Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 14, p. 11732, 2023. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10380352/. Acesso em: 27 dez. 2024.

BOEVE, BF. Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. Europe PMC, 2022. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9578563/. Acesso em: 29 dez. 2024.

LIU, MN.; LAU, C.; LIN, C. Precision Medicine for Frontotemporal Dementia. Frontiers in Psychiatry, v. 10, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00075. Acesso em: 29 dez. 2024.

LU, L *et al*. Application of CRISPR/Cas9 in Alzheimer's Disease. Frontiers in Neuroscience, v. 15, p. 803894, 2021. DOI: 10.3389/fnins.2021.803894. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fnins.2021.803894. Acesso em: 6 jan. 2025.

NEYLAN, KD.; MILLER, BL. New Approaches to the Treatment of Frontotemporal Dementia. The American Journal of Experimental Neurotherapeutics, 2023. Accepted: 14 abril 2023; Published online: 8 maio 2023. Disponível em: https://journals.sagepub.com/home/tpp. Acesso em: 28 dez. 2024.

POTTER, H. *et al*. Safety and Efficacy of Sargramostim (GM-CSF) in the Treatment of Alzheimer's Disease. Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions (TRCI), 2021. DOI: 10.1002/trc2.12158. Disponível em: https://doi.org/10.1002/trc2.12158. Acesso em: 6 jan. 2025.

RAMOS, R.; VALE, N. Dual Drug Repurposing: The Example of Saracatinib. International Journal of Molecular Sciences, v. 25, n. 9, p. 4565, 2023. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11050334/pdf/ijms-25-04565.pdf. Acesso em: 6 jan. 2025.

TSAI, RM.; BOXER, AL. Therapy and Clinical Trials in Frontotemporal Dementia: Past, Present, and Future. Journal of Neurochemistry, v. 138, supl. 1, p. 211–221, ago. 2016. DOI: 10.1111/jnc.13640. Disponível em: https://doi.org/10.1111/jnc.13640. Acesso em: 29 dez. 2024.

VAN DYCK, CH. *et al*. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. The New England Journal of Medicine, v. 388, n. 1, p. 9-21, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2212948. Disponível em: https://www.nejm.org. Acesso em: 6 jan. 2025.

VAZ, M.; SILVESTRE, S. Alzheimer's Disease: Recent Treatment Strategies. European Journal of Pharmacology, v. 887, p. 173554, 2020. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173554. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173554. Acesso em: 6 jan. 2025.

VLOTINOU, P *et al*. Occupational Therapy Interventions in Patients with Frontotemporal Dementia: A Systematic Review. 2023. Disponível em: https://www.mdpi.com/journal/medsci. Acesso em: 29 dez. 2024.

YOUNG, JJ. *et al*. Frontotemporal Dementia: Latest Evidence and Clinical Implications. Therapeutic Advances in Psychopharmacology, v. 33, 2018. Disponível em: https://journals.sagepub.com/home/tpp. Acesso em: 28 dez. 2024.