



DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY: UMA ABORDAGEM INTEGRADA DA LITERATURA

LEWY BODY DEMENTIA: AN INTEGRATED APPROACH TO LITERATURE

Sônia Comachio Gomes¹, Débora Dalla Vecchia¹

¹Faculdade Paranaense - FAPAR, Alameda Dom Pedro II, 432 –Batel – Curitiba/PR.

soniacomachio@gmail.com

RESUMO

A demência com corpos de Lewy (DCL) é a segunda forma de demência que mais acomete a população idosa. Apesar de frequente ela é uma doença subdiagnosticada, devido à semelhança neuropatofisiológica que possui com a Doença de Alzheimer (DA) e com a Demência da Doença de Parkinson (DDP). O diagnóstico correto é de extrema importância para o manejo farmacológico, visto que algumas medicações, comumente prescritas para pacientes dementes, pode levar o portador de DCL à morte. O trabalho teve como objetivo analisar a fisiopatologia, o diagnóstico e o tratamento farmacológico abordado na DCL através de uma revisão integrada da literatura. Foi realizado um levantamento de dados através de pesquisas em bases de dados eletrônicas. Além de artigos, também foram utilizados livros e revistas especializados sobre a temática, foram usadas publicações realizadas entre os anos de 2000 a 2019. Com a realização do estudo foi possível perceber que no diagnóstico clínico de DCL, o uso de biomarcadores tem alta sensibilidade, porém baixa especificidade e as medições clínicas podem além de ajudar na avaliação da progressão da doença, contribuir no desenvolvimento e avaliação de novas terapias medicamentosas, o diagnóstico correto da Demência de Corpos de Lewy é de extrema importância para o manejo farmacológico, esses pacientes com DCL tem alta sensibilidade aos neurolépticos por isso o tratamento dessa patologia deve transcorrer com extrema cautela, pois ao tentar contornar um sintoma pode acarretar complicações em outros aspectos doença. Há um déficit no arsenal farmacêutico voltado especificamente para DCL e fica claro que são necessários mais estudos fisiopatológicos e farmacológicos a respeito da DCL visando o desenvolvimento e aprimoramento de fármacos voltados para essa patologia.

Palavras-chaves: Demência dos corpos de Lewy; doenças neurodegenerativas, DDP; Tratamento da demência; Sensibilidade neuroléptica.

ABSTRACT

Dementia's of Lewy bodies (DLB) is the second highest form of dementia that affects old-aged population. Although frequent, it is an under-diagnosed disease due to its neuropathophysiological similarity to Alzheimer's and Parkinson's disease dementia. A correct diagnosis is of crucial relevance for pharmacological management once medications usually prescribed for others mentally illness can lead DLB patients to death. this study aimed to analyze the pathophysiology, the diagnosis and the pharmacological treatment approached in DLB through an integrated literature review. Data collection was accomplished through researches in electronic databases. In addition to articles, books and journals on the subject were also used all published between 2000 to 2019 were preferred. With the study it was possible to perceive that the clinical diagnosis of DLB has high sensitivity, but low specificity. Clinical measurements and the use of bio-markers may contribute to the development and evaluation of new drug therapies, plus contributing to the assessment of the disease progression. The correct diagnosis of DLB is extremely important for the pharmacological management because patients with DLB are highly sensitive to neuroleptics. The treatment of this pathology should proceed with the utmost care, as trying to circumvent a symptom may compromises other aspects disease. There's a deficit in the pharmaceutical arsenal focused specifically in DLB and it is clear that further pathophysiological and pharmacological studies are needed regarding DLB, thus the development and improvement of drugs focused on this pathology are improved.

Keywords: Lewy body dementia; neurodegenerative diseases, PDD; Treatment of dementia; Neuroleptic sensitivity.



INTRODUÇÃO

Atualmente, o Brasil encontra-se em um crescente estágio de transição da estrutura etária, enquanto a população de idosos com idade acima dos 65 anos aumenta em velocidade acelerada, a população jovem diminui (NASRI, 2008). Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) permitem prever com confiabilidade que a população idosa representará mais de um quarto da população brasileira nas próximas quatro décadas, passando de 19,2 milhões registrados em 2018 para cerca de 58,2 milhões em 2060 (BRASIL, 2018). O envelhecimento trás mudanças nos aspectos psicológicos, sociais, físicos e neurológicos nos indivíduos e no ambiente que o cerca (SCHLINDWEIN-ZANINI, 2010).

Com a perspectiva do aumento da longevidade populacional, ocorre também um crescente acometimento da população pelas doenças crônicas- degenerativas. A demência é um dos principais grupos de doenças causadoras de morbidade em idosos, destacando-se em relação aos impactos na funcionalidade, no declínio cognitivo e na mortalidade de idosos (MARRA, 2007). Um estudo realizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) mostrou que a prevalência de pessoas dementes em países em desenvolvimento em 2012 era de aproximadamente 35,6 milhões, e que a cada ano esse número cresce em 7,7 milhões, representando um caso novo de demência diagnosticado a cada quatro minutos (BURLÁ, 2013).

O envelhecimento cerebral é um processo inevitável e irreversível. Ocorre principalmente devido à morte neural e ao acúmulo de substância nos tecidos cerebrais que resulta em demências (NORDON, 2009). O termo “demência” pode ser entendido como uma síndrome clínica tipificada por múltiplos déficits cognitivos, com potencial de intervir substancialmente nas realizações das atividades do dia-a-dia do paciente. Os principais tipos de demências neurodegenerativas são a Doença de Alzheimer (DA) e a demência com corpos de Lewy (DCL). Apesar de alguns autores considerarem a DCL uma variante da DA, estudos

nosológicos (ramo da medicina que se dedica a estudar e classificar as doenças) recentes vem mostrando que a DCL é uma patologia distinta (TAVARES, 2003).

A DCL é, portanto, considerada a segunda causa mais frequente de demência, é corriqueiramente diagnosticada em pacientes acima de 60 anos, podendo aparecer em indivíduos mais novos, sendo mais frequentes em homens do que em mulheres.

Ela aparece de forma insidiosa, e além da demência que é a característica principal da DCL, essa patologia pode causar vários outros sintomas como: flutuações cognitivas, alucinações visuais, distúrbios do sono, disfunção autônoma, parkinsonismo, sensibilidade aos fármacos neurolépticos, perda transitória da consciência e nos estágios avançados da DCL ela pode incapacitar fisicamente o paciente devido a uma inadequação nos mecanismos do controle postural (COUTO, 2013; VAZ, 2015).

Apesar de frequente, a DCL é uma patologia subdiagnosticada. Esse fato deve-se pela semelhança neuropatofisiológica que a DCL possui com a DA e com a Demência na Doença de Parkinson (DDP), e também pelo baixo índice de suspeição por parte dos profissionais da saúde em relação a esta demência. O conhecimento das características da DCL, assim como o seu diagnóstico preciso e seu tratamento são de suma importância, visto que a magnitude da sensibilidade que os pacientes apresentam aos fármacos neurolépticos, podendo levar a efeitos secundários graves, e também pela resposta positiva que os pacientes apresentam a farmacoterapia com inibidores da colinesterase. Infelizmente os profissionais de saúde têm uma grande dificuldade de reconhecer, diagnosticar e tratar a DCL, por isso a realização e disseminação de pesquisas a cerca do tema tornasse de grande relevância. (COUTO, 2013). Em atenção aos fatos supracitados esse trabalho teve como objetivo analisar a fisiopatologia, o diagnóstico e o tratamento farmacológico abordado na DCL através de uma revisão integrada da literatura.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo se deu através de uma revisão integrativa, efetuando um levantamento da literatura científica



concernente a DCL. Foram realizadas pesquisas em bases de dados eletrônicas, tais como Medline, PubMed, Google acadêmico, entre outras, usando como palavras chaves: Demência dos corpos de Lewy, “dementia, Lewy body”; doenças neurodegenerativas, “neurodegenerative diseases”; DDP, “PDD”; Tratamento da demência “Treatment of dementia”; Sensibilidade neuroléptica “Neuroleptic sensitivity”. Também foram usados livros e revistas especializados sobre a temática. Foram coletados materiais que publicados entre 2000 e 2019. As literaturas selecionadas eram preferencialmente escritas em português, porém artigos em inglês e espanhol também foram considerados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

ENQUADRAMENTO HISTÓRICO DA DÊMEIA DE CORPOS DE LEWY

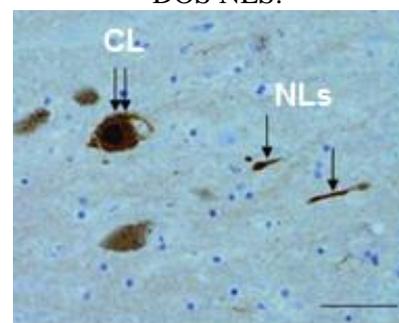
A Demência de Corpos de Lewy (DCL) foi recentemente classificada com características próprias, através de estudos nosológicos, que a separaram e a distinguiram da demência do tipo Alzheimer. Segundo Tavares e Azevedo, o termo “Demência de Corpos de Lewy” foi proposto para simplificar e unir uma gama de terminologias usadas para se referir ao mesmo quadro patológico (TAVARES e AZEVEDO, 2013).

Os Corpos de Lewy (CL) foram descobertos por Foster e Lewy em 1912, quando estudavam o tronco cerebral de pacientes acometidos pela DP (COUTO, 2013). Segundo TATSCH, Friedrich H. Lewy descreveu os CL como: “corpúsculos de inclusão intracitoplasmática eosinofílicos no núcleo basal de Meynert e em vários outros núcleos do tronco encefálico”, ou seja, os CL são agregações anormais de composição complexa, porém basicamente proteica, que se desenvolvem no interior das células nervosas (TATSCH et al, 2002). Friedrich H Lewy também descreveu estruturas que variavam em morfologia, podendo ser curtas grossas ou longas parecidas com fios, essas estruturas não coravam bem com os corantes acidófilos e foram subsequentemente denominadas como Neuritos de Lewy(LNs). Ambas as estruturas descobertas por Lewy, os CL e os LNs, estão

representadas na **FIGURA 1** através de imagens microscópicas (WEIL, et al. 2017).

Uma década depois, em 1923, Lewy observou no tronco encefálico de pacientes dementes a presença de placas de senis (placas de depósitos extracelulares de beta-amilóides no substâncias cinzenta do cérebro) e emaranhados neurofibrilares corticais adjunto aos CL (TATSCH et al, 2002). No entanto, apenas no ano de 1961 os CL foram associados a patologias demenciais pelo pesquisador Okazaki (COUTO, 2013).

FIGURA 1: MORFOLOGIA DOS CL E DOS NLS:



FONTE: WEIL, et al. 2017.

Legenda: CL encontrados em células dopaminérgicas da substância negra junto com NLS

Até a década de 1980 a DCL era considerada uma patologia rara, porém, as inovações tecnológicas, principalmente na área imunohistoquímica, facilitaram o diagnóstico da DCL por permitir a visualização de CL corticais. Em 1995 ocorreu a primeira Conferência Internacional a respeito da DCL, visando criar um consenso sobre o diagnóstico clínico e patológico dessa demência (TAVARES e AZEREDO, 2003). Desde então, a DCL vem ganhando maior visibilidade como uma doença de entidade nosológica própria e com isso é crescente a realização de estudos para aprimorar os critérios de diagnóstico e de escolha para o tratamento dessa patologia (COUTO, 2013).

CORPOS DE LEWY

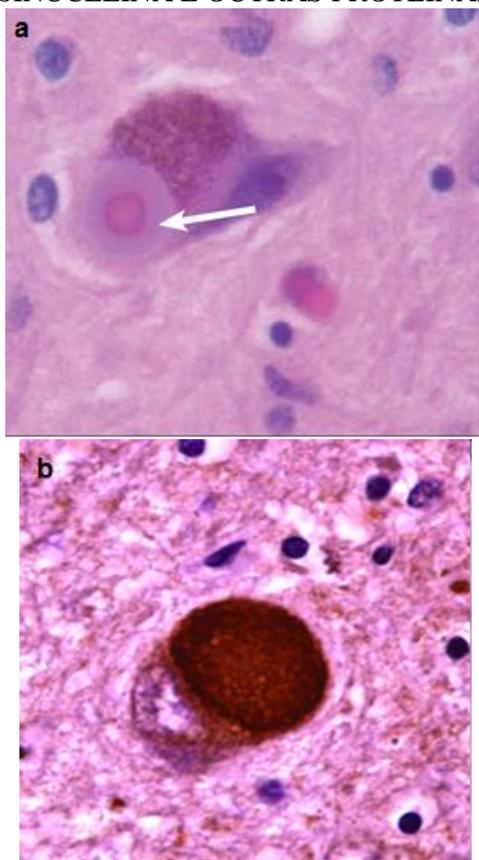
A Demência de Corpos de Lewy (DCL) é basicamente definida e diferenciada das outras demências, como a Doenças de Parkinson (DP) e DA, por apresentar inclusões neurais de α -sinucleína (CL e NLS) distribuídas difusamente no córtex cerebral, bem como em áreas sub cortical,



acompanhados de perda neural (CALLE, 2006 e WALKER, et al. 2015).

Os CL consistem em aglomerados atípicos de determinadas proteínas, como proteínas neurofilamentares, ubiquitina e, principalmente, α -sinucleína (TEIXEIRA-JR e CARDOSO, 2005). Eles são encontrados dentro do citoplasma e têm geralmente formato esférico, porém pode apresentar-se na forma ovoide ou alongada (**FIGURA 2**). Eles possuem perfil eosinofílico, podendo ser identificados com a técnica de coloração hematoxilina-eosina ou usando o método imunocitoquímico. Os CL podem ser classificados histologicamente como CL clássicos ou CL corticais, sendo o primeiro geralmente encontrado em neurônios localizados na substância negra e no *locus*, já os corticais, como o próprio nome sugere, são encontrados em neurônios corticais (TAVARES e AZEREDO, 2003).

FIGURA 2: CL QUE CONTÊM α -SINUCLÉINA E OUTRAS PROTEÍNAS



FONTE: SHAGAM (2009) e U.S (2018).

Legenda: Presença de CL (agregados anormais de alfa-sinucleína, ubiquitina alfa-B-cristalina e proteínas de neurofilamento) localizados dentro do tronco encefálico e das células corticais cerebrais.

Os CL são compostos essencialmente pelas proteínas ubiquitina e pela α - β -cristalina, essas proteínas exercem atividade citoprotetora. Proteínas neurofilamentosas, enzima como a protease multicatalítica, proteína precursora do β -amilóide e α -sinucleína também compõem os CL. A α -sinucleína age antagonizando à ubiquitina, agregando-se e formando inclusões intracelulares que são patogênicas e encontradas em varias doenças degenerativas.

Os CL acometem diversas regiões do cérebro na Demência do Corpo de Lewy: O córtex cerebral que controla muitas funções, incluindo processamento de informação, percepção, pensamento e linguagem, o córtex límbico que desempenha um papel importante nas emoções e no comportamento, o hipocampo que é essencial para a formação de novas memórias, o mesencéfalo e gânglios da base que estão envolvidos no movimento, o tronco cerebral que é importante na regulação do sono e na manutenção do estado de alerta e também regiões cerebrais importantes no reconhecimento de cheiros onde afetam as vias olfativas (U.S, 2018).

Não está claro se os CL e os NLs têm um papel neuroprotetor ou neurotóxico e até que ponto contribuem para o quadro clínico, isso se deve porque alguns indivíduos apresentam α -sinucleína em grande quantidade no exame *post mortem* mas nenhum sintoma clínico de DCL (WALKER, et al. 2015).

A patologia relacionada ao CL é observada na DCL, na PD idiopática na atrofia multissistêmica (MSA), e na demência que surge na Doença de Parkinson (DDP). As características clínicas do DCL e do DDP são semelhantes. Os domínios cognitivos afetados na DCL e na DDP se sobrepõem substancialmente (TATSCH et al, 2002).

Existem dois fenótipos principais para as Doenças de Corpos de Lewy (DÇCL) são eles DCL e a DDP, essas duas demências compartilham características clínicas similares, tais como cognição flutuante, alucinações visuais, parkinsonismo, delírios, alucinações, depressão, doença comportamental do sono REM, assim como disautonomia (funcionamento inadequado do sistema nervoso autônomo). Muitos autores citam ambas como sendo diferentes polos



pertencentes ao espectro clínico da mesma doença (NEGRÃO, 2014). A sobreposição das características da DCL com a DDP dificultam a distinção entre elas. Estudos demonstram que não há diferença significativa entre a idade inicial dos sintomas e o curso temporal entre a DCL e a DDP (COUTO, 2013 e O'BRIEN, et al. 2005).

Embora os mecanismos fisiopatológicos precisos que levam a DDP e à DCL não sejam completamente compreendidos, eles são neuropatologicamente difíceis de diferenciar. Considerando as duas doenças juntas como uma entidade conjunta de DDP / DCL fornece um meio de determinar mecanismos comuns que levam ao mesmo ponto final, e quaisquer diferenças encontradas entre elas provem informações adicionais sobre a diversidade fenotípica dessas patologias (WEIL. et al, 2017)

Estudos demonstram uma prevalência mais alta de patologia do tipo Alzheimer na DCL do que na DDP. Também é sabido que os CL se distribuem de formas diferentes nessas patologias, sendo encontrados geralmente na substância negra e no tronco encefálico dos pacientes com DDP, já na DCL, além dessas áreas, os CL também são vistos no sistema límbico, na região parahipocampo, nas amígdalas e córtex cerebral (NEGRÃO, 2014 e WEIL. et al, 2017).

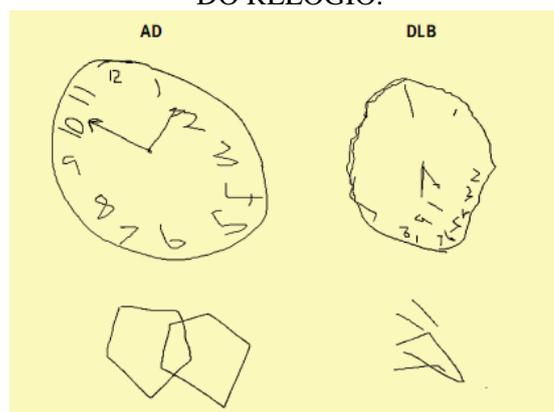
A principal diferença levada em conta no diagnóstico entre a DDP e a DCL está em na sequência temporal dos sintomas cognitivos (pensamento) e dos movimentos. Na demência com corpos de Lewy, os sintomas cognitivos são observados dentro de um ano de parkinsonismo, ou seja, a demência vem junto com qualquer condição que envolva os tipos de alterações de movimento, como tremores ou rigidez muscular, observados na DP ou no máximo 12 meses após a ocorrência desses sintomas. Na DDP, os sintomas de movimento são pronunciados nos estágios iniciais, e os sintomas cognitivos se desenvolvendo anos depois (BERTELLI, BIANCHI e CRUZ, 2009).

Do ponto de vista neuropatológico a DCL e a DA são doenças distintas, porém muitas vezes apresentam um quadro clínico sobreponível, o que dificulta um diagnóstico preciso e precoce. É frequente a ocorrência de diagnósticos clínicos de DA em pacientes

portadores de DCL isso se deve porque ambas as patologias possuem sintomas insidiosos e progressivos (NEGRÃO, 2014).

Apesar dos tipos específicos de alterações neuropsiquiátricas observadas na DCL e na DP se sobrepossem elas costumam ser mais severas na DCL. Cognitivamente, os pacientes com DCL tendem a ter mais problemas com o funcionamento executivo, porém apresentam melhor memória verbal do que os pacientes com DA; alterações de memória podem apresentar-se mais proeminentes na DA, enquanto dificuldades no desenho do relógio ou na cópia da figura podem ser mais indicativas de DCL, como mostra a **FIGURA 3**, esse teste do desenho do relógio demonstra o comprometimento na construção bem como déficits visuoespaciais (WALKER e CUMMINGS, 2012).

FIGURA 3: TESTES COGNITIVOS: TESTE DO RELÓGIO.



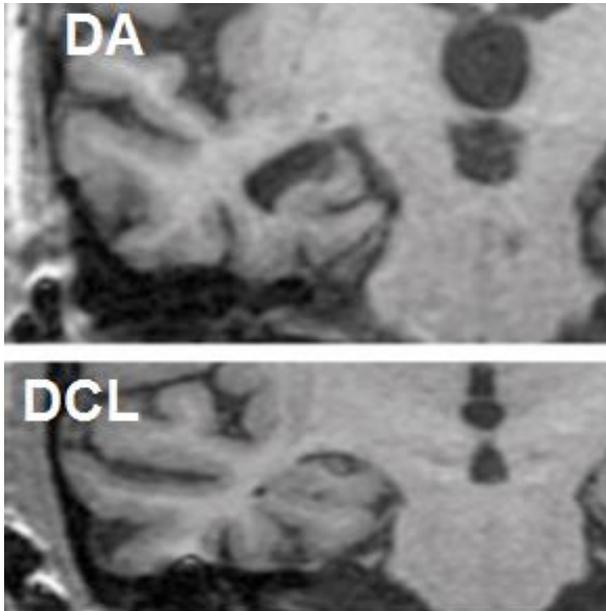
FONTE: COUTO (2013).

NOTA: Do lado esquerdo está ilustrado o desenho de um relógio feito por um paciente com DA, seguido pelo desenho de um paciente acometido por DCL. Os doentes com DCL revelam piores capacidades de execução e visuo-perceptuais quando comparados com doentes com DA.

Outra diferença encontrada está na atrofia cerebral difusa e no alargamento ventricular visto nas imagens de ressonância magnética (RM) de pacientes com DCL. Quando comparados com DA, a DCL tende a ter uma melhor conservação da morfologia do lobo temporal medial e da região hipocampal como pode ser observado na **FIGURA 4**.



FIGURA 4: RM de um doente com DA e outro com DCL pareados pela gravidade clínica da demência.



FONTE: COUTO (2013).

O tempo de vida após o aparecimento da patologia até o óbito é geralmente similar entre os pacientes com DCL e DA, muito embora, para alguns indivíduos com DCL, o

curso da doença seja bem mais rápido. Pacientes com DCL apresentam sintomas específicos, deficiências e incapacidades que diferem dos apresentados por indivíduos com DA, essas diferenças são importantes para o diagnóstico específico e precoce. Os erros assimilados ao diagnóstico podem ter graves consequências visto o efeito perverso das terapêuticas instituídas erroneamente. (BERTELLI, BIANCHI e CRUZ, 2009).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIADO

Para o diagnóstico da DCL são usados critérios clínicos que são divididos em centrais, fundamentais e sugestivos da doença. Além desses, existem também características que apoiam o diagnóstico e as que a tornam menos sugestivos para DCL, como mostra o **Quadro 1**. Ademais aos critérios clínicos podem ser utilizados outros métodos, como por exemplo, a ressonância magnética, a tomografia computacional, os estudos funcionais de neuroimagem, a cintigrafia miocárdica, o eletroencefalograma e uso de biomarcadores, que auxiliam o diagnóstico da DCL (NETO, TAMELINI e FORLENZA, 2005).

QUADRO 1: CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY (DCL) POSSÍVEL E PROVÁVEL.

<p>CARACTERÍSTICA FUNDAMENTAL DA DCL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Declínio cognitivo de intensidade suficiente para interferir no funcionamento social e ocupacional do paciente. • Comprometimento grave ou persistente da memória não ocorre necessariamente nas fases iniciais da DCL, mas se torna evidente com a evolução na maioria dos casos. • Déficits de atenção, de habilidades fronto-subcorticais e visuo-espaciais podem ser especialmente proeminentes.
<p>CARACTERÍSTICAS CENTRAIS:</p> <p>Duas das seguintes são necessárias para o diagnóstico de DCL provável e uma para o diagnóstico de DCL possível:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cognição flutuante com oscilações marcantes da atenção e do estado de alerta; • Alucinações visuais recorrentes que são tipicamente bem formadas e detalhadas; • Sinais de parkinsonismo espontâneo.
<p>CARACTERÍSTICAS (DE SUPORTE) QUE CORROBORAM O DIAGNÓSTICO DE DCL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quedas repetidas; • Síncope; • Perdas transitórias da consciência; • Sensibilidade aos neurolépticos; • Ilusões sistematizadas; • Transtornos do comportamento associado ao sono REM; • Depressão.
<p>CARACTERÍSTICAS (DE EXCLUSÃO) QUE TORNAM MENOS PROVÁVEL O DIAGNÓSTICO DE DCL:</p>



- História de acidentes vasculares cerebrais;
- Outras doenças sistêmicas ou neurológicas que interferem n desempenho cognitivo.

FONTE: TEIXEIRA-JR e CARDOSO (2005).

Atualmente não existem exames cerebrais ou exames médicos que possam diagnosticar definitivamente a DCL. O diagnóstico mais preciso e definitivo é feito apenas através de uma necropsia cerebral após o óbito do paciente. No entanto, os pesquisadores estudam maneiras de diagnosticar DCL com mais precisão no cérebro ainda vivo. Certos tipos de exames de neuroimagem como tomografia por emissão de pósitrons e tomografia computadorizada por emissão de fóton único, mostraram-se promissores na detecção de diferenças entre DCL e DA. Esses métodos podem ajudar a diagnosticar certas características do distúrbio, como deficiências de dopamina. Os pesquisadores também estão investigando o uso da punção lombar para medir proteínas no líquido cefalorraquidiano que podem distinguir essas patologias e outros distúrbios cerebrais (U.S, 2019).

A vantagem de um diagnóstico precoce e preciso realçam a necessidade de um marcador biológico válido para a DCL. Um biomarcador deve ser capaz de detectar uma característica fundamental da doença, ser válido em casos confirmados neuropatologicamente, ser preciso, apresentando uma especificidade igual ou superior a 75%; não ser invasivo; ser de simples execução e de baixo custo. Existe uma ampla variedade de biomarcadores em potencial para DCL. Estudos com análise de proteína do Líquido Cefalorraquiano (LCR), ressonância magnética estrutural e tomografia computadorizada por emissão de fóton único, conhecida pela sigla SPECT (*Single photon emission computed tomography*) apresentam resultados promissores (STEFANI, et al. 2012, MULUGETA, et al. 2011 e AARSLAND, et al. 2008).

Estudos recentes que mensuram a concentração de biomarcadores com a proteína tau e a proteína β -amilóide no LCR corroboram para o diagnóstico diferenciado da DCL e da DA, porém esses biomarcadores não se mostram significativos na diferenciação da DCL e da DDP. Vários estudos usando

cintilografia miocárdica com metaiodobenzilguanidina - Iodo 123 (^{123}I -MIBG), radiotraçador de inervação simpática pós-ganglionar, demonstram redução cardíaca na captação mediastinal na DCL, em oposição a DA, com excelente sensibilidade e especificidade. Outro radiofármaco que vem sendo estudado como biomarcador da DCL é o ^{123}I -FP-CIT, comercializado pelo nome DaTSCAN®. Este biomarcador permite a visualização, utilizando imagens de SPECT, da atividade transportadora da dopamina estrital e vem demonstrando-se sensível e específico para confirmação do diagnóstico patológico, apoiando a utilização deste teste para distinguir a DCL da DA (AARSLAND, et al. 2008).

Embora exista uma razoável variedade de biomarcadores com potencial para o diagnóstico de DCL a aplicabilidade dos mesmos ainda precisa ser provada. Os biomarcadores descobertos até o momento não preenchem por completo os requisitos de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico correto de DCL, tanto na sua fase inicial como na avançada. As sobreposições clínicas encontradas na DCL, DDP e DA também são vistas nas análises de biomarcadores, o que mostra uma carência até o momento de um biomarcador de diagnóstico ou prognóstico de utilidade na distinção da DCL, DDP e DA (NEGRÃO, 2014).

PREVENÇÃO E TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

Os cuidados com os pacientes de DCL exigem o uso de intervenções não farmacológicas associado com o tratamento farmacológico. Atuar junto com a família do enfermo é de suma importância para contornar as barreiras impostas pelos sintomas dessa demência. Esses doentes necessitam de um treinamento rotineiro para executar tarefas diárias com êxito. Também é importante tornar acessível o ambiente que circunda esses pacientes, visando diminuir os obstáculos e prováveis acidentes domésticos (CAMARA, et al, 2009).

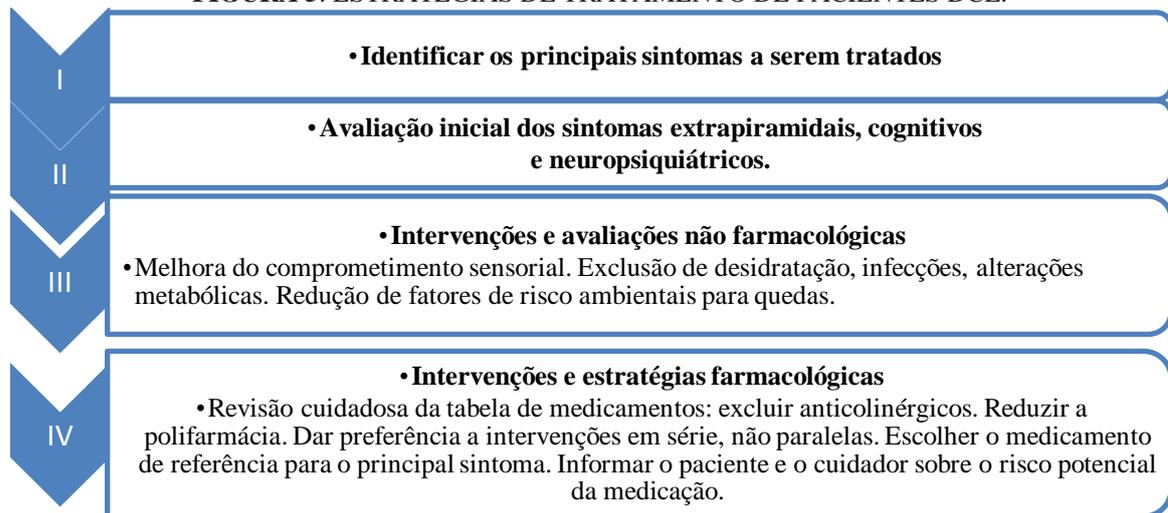


Assim como nas outras demências a intervenção primária é essencial na DCL. Utilizar estratégias visando atuar sobre os fatores de risco, assim como esclarecer o paciente e os familiares a respeito do curso da doença, é uma forma que possibilita uma melhor intervenção com os sintomas como a alucinação e as flutuações cognitivas. O acompanhamento médico, psicológico e fisioterapêutico concomitantes com o acompanhamento farmacoterapêutico, são necessários para uma melhor qualidade de vida aos portadores de DCL (COUTO, 2013).

INTERVENÇÃO FARMACOLÓGICA NA DCL

A intervenção farmacológica em paciente de DCL requer cautela, sendo necessário contrapor os potenciais riscos e benefícios da farmacoterapia pretendida. Os principais riscos associados a uso de fármacos na DCL estão relacionados aos efeitos colaterais e interações medicamentosas. O uso de polifarmácia, assim como a segurança e a tolerabilidade das combinações medicamentosas são pouco investigadas. Antes de agregar um ou mais medicamentos na prescrição de pacientes com DCL é valido considerar as alternativas disponíveis de tratamento não farmacológico e realizar uma revisão rigorosa nas medicações de uso atual (MCKEITH, 2003). A **FIGURA 5** representa um fluxograma das considerações a serem tomadas no tratamento da DCL.

FIGURA 5: ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO DE PACIENTES DCL.



FONTE: Adaptado de MCKEITH (2003).

Os benefícios da farmacoterapia nos pacientes de DCL estão resumidos no **QUADRO 2** e incluem melhoras nos sintomas cognitivos,

motores e neuropsiquiátricos, como depressão e distúrbio do sono (RAMPELLO, 2004).

QUADRO 2: TRATAMENTO FARMACOLÓGICO NO COMBATE AOS SINTOMAS DA DCL.

	ANTIPARKINSOLITICOS	INIBIDORES DA COLINESTERASE	NEUROLEPTICOS	ANTIDEPRESSIVOS
Tratamento:	Sintomas motores extrapiramidais (SME)	Comprometimento cognitivo, sintomas neuropsiquiátricos.	Alucinações visuais e delírios	Depressão, ansiedade e agressividade.
Fármaco de escolha:	Levodopa	Rivastigmina, donepezil, galantamina.	Quetiapina, clozapina e olanzapina.	Citalopram, sertalina, paroxetina, nefazodona, mirtazapina, venlafaxina.



Benefícios:	Melhora nos SME	Diminuição dos sintomas neuropsiquiátricos e melhora na cognição	Redução dos delírios e alucinações	Diminui a ansiedade, depressão e agressividade.
Efeitos colaterais potenciais:	Alucinações visuais, delírios, hipotensão ortostática e desconforto gastrointestinal.	Sintomas gastrointestinais, sintomas cardíacos (bradicardia), raramente agravamento de SME.	Aumento da rigidez, confusão de imobilidade, sedação e quedas posturais.	Hipo ou hipertensão gastrointestinal

FONTE: Adaptado de MCKEITH (2003)

SENSIBILIDADE AOS NEUROLÉPTICOS.

O diagnóstico errado ou a iniciação precipitada do tratamento farmacológico pode levar a prescrição e administração de medicamentos neurolépticos em pacientes portadores de DCL, isso ocorre porque os neurolépticos são medicamentos largamente utilizados para contornar os sintomas neuro-psíquicos considerados psicóticos, tais como os delírios e as alucinações que são comuns nessa patologia. Essa escolha da farmacoterapia pode representar um grande risco para o paciente com DCL. Os indivíduos acometidos por essa doença costumam apresentar sensibilidade a essa classe que fármaco, que é explicada pelo intenso bloqueio dos receptores dopaminérgicos do tipo D2, que resulta em elevação da concentração de dopamina na fenda pós-sináptica dos neurônios (TATSCH et al, 2002).

McKeith, e colaboradores 2007, relataram em seu estudo que cerca de 50% dos pacientes com DCL desenvolveram sintomas extrapiramidais pela primeira vez após o uso de neurolépticos. Além disso, segundo os autores, esses pacientes desenvolvem uma síndrome de sensibilidade neuroléptica que variavam de leve a grave. A síndrome leve foi caracterizada por um aumento do tônus, rigidez ou bradicinesia. As reações graves foram caracterizadas pelo início repentino de sedação, imobilidade, febre e confusão. Reações graves também foram associadas a um aumento de 2 vezes na mortalidade de pacientes com DCL (MCKEITH, et al. 2007). Essa sensibilidade também é relatada por Ballard e colaboradores, em estudo de acompanhamento de pacientes com DCL e DA constataram que cerca de 30% dos pacientes com DCL que receberam tratamento com neurolépticos apresentaram reações graves e

metade deles faleceram dentro de um período de 2 meses (BALLARD, et al. 2001).

Embora os neurolépticos atípicos como clozapina, olanzapina, risperidona e quetiapina serem associados a uma menor incidência de sintomas extrapiramidais, foram relatados efeitos colaterais graves associados ao uso desses medicamentos em pacientes com DCL. Em situações clínicas onde o uso de neurolépticos é inevitável os neurolépticos atípicos devem ser administrados na menor posologia possível (clozapina 12,5mg, olanzapina 2,5mg, risperidona 0,25mg e quetiapina 12,5mg). É necessário um constante monitoramento dos pacientes na fase inicial do tratamento. Efeitos colaterais dos neurolépticos em pacientes com DCL costumam aparecer nas primeiras doses do medicamento ou nas primeiras três semanas de tratamento (MCKEITH, 2003).

SINTOMAS COGNITIVOS

Pacientes com DCL apresentam uma redução acentuada no funcionamento do sistema colinérgico quando comparados com pacientes com DA, esse fato pode representar um bom funcionamento de fármacos inibidores da colinesterase na patologia da DCL (TATSCH et al, 2002). McKeith e colaboradores realizaram um estudo duplo-cego, para verificar os efeitos dos inibidores da colinesterase em pacientes com DCL. Eles usaram rivastigmina em uma parcela dos sujeitos da pesquisa e em outra foi usado placebo. Foram encontradas melhorias significativas nas medidas de atenção, e também reduções nos sintomas psicóticos dos pacientes que fizeram uso da rivastigmina em relação ao grupo que controle (MCKEITH, et al., 2000). Esse resultado corrobora com o encontrado por Wesnes e colaboradores em um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego,



que também avaliou o uso de rivastigmina usando placebo como controle. Foram observados por eles melhorias nas medidas de atenção, memória de trabalho e memória episódica (WESNES, et al. 2002).

Outros inibidores da colinesterase foram estudados no tratamento da DCL. Edwards e colaboradores demonstraram, em estudo aberto de 24 semanas projetado para avaliar a eficácia e a segurança da galantamina em 50 pacientes com DCL, benefícios substanciais em alucinações visuais e déficits cognitivos flutuantes com o uso desse fármaco. A galantamina, além de atuar como inibidor da colinesterase, também modulando alostericamente os receptores nicotínicos neuronais. Os receptores nicotínicos alfas-7 do hipocampo são seletivamente afetados na DCL, o que sugere um benefício adicional do uso da galantamina para essa patologia (EDWARDS, et al. 2007). O uso do donepezil também mostrou resultados positivos na cognição e comportamento de pacientes com DCL e DDP. Todos os inibidores da colinesterase parecem eficazes nessa população acometida por DCL, melhoram a qualidade de vida desses pacientes mesmo não apresentando um aumento no tempo de vida (THOMAS, et al. 2005).

SINTOMAS MOTORES

Uma das principais características clínicas da DCL é a síndrome extrapiramidal, esse sintoma pode ser particularmente incapacitante para os pacientes com DCL. Os agonistas dopaminérgicos são drogas que ativam diretamente os receptores de dopamina sem a necessidade de ser metabolizada pelo neurônio pré-sináptico e são amplamente usados para parkinsonismo. Em pacientes com DCL os antagonistas dopaminérgicos apresentam um risco mais acentuado em relação à piora dos sintomas psicóticos do que pacientes com DP (WALKER e CUMMINGS, 2012). Goldman e colaboradores realizaram um estudo para avaliar os efeitos do aumento da medicação dopaminérgica na psicose e na função motora no DCL. Eles relataram melhora nos sintomas motores em 32% dos pacientes, sendo que apenas 22% dos pacientes obtiveram benefício motor sem exacerbação da psicose e cerca de 10% desenvolveram alucinações piores (GOLDMAN, et al. 2008).

Segundo Couto, o melhor fármaco antiparkinsoniano, em relação ao custo-benefício de melhorar o comprometimento motor sem induzir ou exacerbar os sintomas psicóticos, é a levodopa (COUTO, 2013). MOLLOY e colaboradores realizaram um estudo para avaliar a eficácia e tolerabilidade da levodopa no gerenciamento dos sintomas extrapiramidais em pacientes com DCL e comparar a resposta motora com a observada na DP e na DDP. Eles concluíram que a levodopa foi geralmente bem tolerado na DCL, porém produziu uma resposta motora significativa em apenas um terço dos pacientes. Os pacientes com DP e DDP apresentaram uma melhor resposta a levodopa. A hipótese apresentada para a diferença encontrada foi à acentuada perda de receptores dopaminérgicos na DCL em relação às outras demências (MOLLOY, et al. 2005).

SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS.

Os pacientes com DCL sofrem de uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos, incluindo ansiedade, depressão e psicose. Atualmente os fármacos de escolha para atenuar a ansiedade e a depressão são os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e os inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina. Os antidepressivos com propriedades anticolinérgicas, como os antidepressivos tricíclicos, devem ser evitados, pois podem acentuar os distúrbios cognitivos e as alucinações visuais. As alterações no sono REM são frequentes no início da doença, e podem ser tratadas com benzodiazepínicos como o clonazepam. Porém o uso de benzodiazepínicos pode piorar a cognição dos pacientes com DCL e predispor-los a quedas. A melatonina também pode ser usada para alterações no sono, ela demonstra menos efeitos colaterais nessa população (ZUPANCIC, MAHAJAN e HANDA, 2011).

Outros sintomas neuropsiquiátricos como apatia, agressão e psicose podem ser tratados com inibidores da colinesterase, porém esses sintomas costumam ser refratários, o que causa uma sobrecarga significativa para os familiares e/ou cuidadores. Antipsicóticos atípicos como a Quetiapina e clozapina, podem ser usados em doses baixas e com extrema cautela, visto a alta sensibilidade apresentada pela população



com DCL (ZUPANCIC, MAHAJAN e HANDA, 2011).

O tratamento da DCL deve transcorrer com extrema cautela, pois ao tentar contornar um sintoma pode acarretar complicações em outros domínios acometidos por essa patologia (TEIXEIRA-JR e CARDOSO, 2005)

PROGNÓSTICO

São poucos os estudos a respeito do prognóstico para DCL. Jellinger realizou um estudo retrospectivo de caso, comparando a DCL e a DP, e mostrou que a idade média dos pacientes acometidos pela DCL é 67 anos e a estimativa de sobrevivência média é de 5 anos após os primeiros sinais da doença. A constatação do sintoma de flutuação cognitiva e alucinações no início da doença foram associadas a uma menor sobrevida (JELLINGER, 2007). Outro estudo mostrou uma sobrevida média de 78 anos para pacientes com DCL, sendo que a estimativa de sobrevivência média após a apresentação dos primeiros sintomas da DCL foi de aproximadamente sete anos (WILLIAMS, 2006).

CONCLUSÃO

No diagnóstico clínico de DCL os biomarcadores tem alta sensibilidade, porém baixa especificidade, as medições clínicas podem além de ajudar na avaliação e no controle da progressão da doença, contribuir no desenvolvimento e avaliação de novas terapias medicamentosas. O diagnóstico correto é de extrema importância para o manejo farmacológico, pois o tratamento da DCL deve transcorrer com extrema cautela, ao tentar contornar um sintoma pode acarretar complicações em outros domínios acometidos por essa patologia.

Até o momento, não houve redução na mortalidade com nenhum tratamento farmacológico da DCL, houve uma melhora na qualidade de vida dessa população e o curso clínico tende a ser de deterioração progressiva. O tratamento dessa patologia ainda é pouco explorado, havendo um déficit no arsenal farmacêutico voltado especificamente para essa doença. São necessários mais estudos fisiopatológicos e farmacológicos a respeito da DCL visando o desenvolvimento e

aprimoramento de fármacos voltados para essa patologia.

REFERÊNCIAS

AARSLAND, Dag et al. Early discriminatory diagnosis of dementia with Lewy bodies. **Dementia and geriatric cognitive disorders**, v. 25, n. 3, p. 195-205, 2008.

BALLARD, Clive et al. Attention and fluctuating attention in patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. **Archives of neurology**, v. 58, n. 6, p. 977-982, 2001.

BERTELLI, Rosangela; BIANCHI, J. J. P.; CRUZ, Eduardo Chaves. Revisão para psicólogos da segunda causa mais comum de demência neurodegenerativa em idosos. **Motricidade**, v. 5, n. 2, p. 49-62, 2009.

BRASIL, I. B. G. E. Instituto Brasileiro de geografia e Estatística. **Projeção da População 2018: número de habitantes do país deve parar de crescer em 2047**. Editora: **Estatísticas Sociais**, 2018. Disponível em : <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br> acesso em: mar/2019.

BURLÁ, Claudia et al. **Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico**. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 18, p. 2949-2956, 2013.

CALLE, MC Martín. Demencia con cuerpos de lewy: diagnostico, clínica y tratamiento. *Semergen: revista española de medicina de familia*, n. 4, p. 167-171, 2006.

CAMARA, Vilma Duarte et al. Reabilitação cognitiva das demências. **Revista Brasileira de neurologia**, v. 45, n. 1, p. 25-33, 2009.

COUTO, Maria João Capitão. **Demência com Corpos de Lewy: aplicabilidade dos critérios de diagnóstico**. 2013. Tese de Doutorado. Universidade da Beira Interior. 2013.

EDWARDS, Keith et al. Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 24-week open-label



study. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, v. 23, n. 6, p. 401-405, 2007.

GOLDMAN, Jennifer G. et al. Effects of dopaminergic medications on psychosis and motor function in dementia with Lewy bodies. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 23, n. 15, p. 2248-2250, 2008.

JELLINGER, Kurt A.; WENNING, Gregor K.; SEPPI, Klaus. Predictors of survival in dementia with lewy bodies and Parkinson dementia. **Neurodegenerative Diseases**, v. 4, n. 6, p. 428-430, 2007.

MARRA, Taís Almeida et al. Avaliação das atividades de vida diária de idosos com diferentes níveis de demência. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 11, n. 4, 2007.

MCKEITH, I. G. Dementia with Lewy bodies-diagnosis and treatment. **Swiss medical weekly**, v. 133, n. 0910, 2003.

MCKEITH, Ian et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. **The Lancet**, v. 356, n. 9247, p. 2031-2036, 2000.

MCKEITH, Ian et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. **The Lancet Neurology**, v. 6, n. 4, p. 305-313, 2007.

MULUGETA, Ezra et al. CSF amyloid β 38 as a novel diagnostic marker for dementia with Lewy bodies. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 82, n. 2, p. 160-164, 2011.

NASRI, Fabio. O envelhecimento populacional no Brasil. **Einstein**, v. 6, n. Supl 1, p. S4-S6, 2008.

NEGRÃO, Eduardo Francisco Miranda Peres. **Diagnóstico precoce da demência de corpos de Lewy**. 2014. Dissertação de Mestrado.

NEGRÃO, Eduardo Francisco Miranda Peres. **Diagnóstico precoce da demência de corpos de Lewy**. Dissertação de Mestrado. 2014.

NETO, José Gallucci; TAMELINI, Melissa Garcia; FORLENZA, Orestes Vicente. Diagnóstico diferencial das demências. **Archives of Clinical Psychiatry**, v. 32, n. 3, p. 119-130, 2005.

NORDON, David Gonçalves et al. Perda cognitiva em idosos. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 11, n. 3, p. 5-8, 2009.

O'BRIEN, John et al. (Ed.). **Dementia with Lewy Bodies: and Parkinson's Disease Dementia**. CRC Press, 2005.

PARK, Kyung Won et al. Dementia with Lewy bodies versus Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia: a comparison of cognitive profiles. **Journal of clinical neurology**, v. 7, n. 1, p. 19-24, 2011.

RAMPELLO, L. et al. Dementia with Lewy bodies: a review. **Archives of gerontology and geriatrics**, v. 39, n. 1, p. 1-14, 2004.

SCHLINDWEIN-ZANINI, Rachel. Demência no idoso: aspectos neuropsicológicos. **Rev neurociênc**, v. 18, n. 2, p. 220-226, 2010.

SHAGAM, Janet. The many faces of dementia. **Radiologic technology**, 2009. 81. 153-68. visualizado em 24 de Ago. 2019.

STEFANI, Alessandro et al. CSF and clinical hallmarks of subcortical dementias: focus on DLB and PDD. **Journal of neural transmission**, v. 119, n. 7, p. 861-875, 2012.

TATSCH, Mariana Franciosi; NITRINI, Ricardo; LOUZÃ NETO, Mario Rodrigues. Dementia with Lewy bodies: a distinct entity with specific treatment?. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 24, n. 3, p. 152-156, 2002.

TAVARES, Almir; AZEREDO, Camilo. Dementia with Lewy bodies: a review for psychiatrists. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 30, n. 1, p. 29-34, 2003.

TEIXEIRA-JR, A. L.; CARDOSO, F. Dementia with Lewy bodies: clinical and therapeutic management. **Rev Neurociências**, v. 13, n. 1, p. 028-033, 2005.

THOMAS, Alan J. et al. A comparison of the efficacy of donepezil in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy



bodies. **International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences**, v. 20, n. 10, p. 938-944, 2005.

U.S National Institutes of Health – NIH. **What is Lewy body dementia?**. *National Institute on Aging*. US National Institutes of Health. Jun.2018. Visto em 21 de Agosto de 2019 disponível em: <https://www.nia.nih.gov/health/what-lewy-body-dementia#mood>

VAZ, Daniela Patrícia et al. Doença de Corpúsculos de Lewy: um relato de caso. *Revista Equilíbrio Corporal e Saúde*, v. 2, n. 1, 2015.

WALKER, Zuzana et al. Non-Alzheimer's dementia 2: Lewy body dementias. **Lancet (London, England)**, v. 386, n. 10004, p. 1683, 2015.

WALKER, Zuzana; CUMMINGS, Jeffrey L. [123I] N- ω -fluoropropyl-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl) nortropane single-photon emission computed tomography brain imaging in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. **Alzheimer's & Dementia**, v. 8, n. 1, p. 74-83, 2012

WEIL, Rimona S. et al. Current concepts and controversies in the pathogenesis of Parkinson's disease dementia and Dementia with Lewy Bodies. **F1000Research**, v. 6, 2017.

WESNES, Keith A. et al. Effects of rivastigmine on cognitive function in dementia with lewy bodies: a randomised placebo-controlled international study using the cognitive drug research computerised assessment system. **Dementia and geriatric cognitive disorders**, v. 13, n. 3, p. 183-192, 2002.

WILLIAMS, Monique M. et al. Survival and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. **Neurology**, v. 67, n. 11, p. 1935-1941, 2006.

ZUPANCIC, Melanie; MAHAJAN, Aman; HANDA, Kamna. Dementia with lewy bodies: diagnosis and management for primary care

providers. **The primary care companion to CNS disorders**, v. 13, n. 5, 2011.