



Demência com corpos de lewy: considerações fisiopatológicas e terapêuticas

Paulo Vytor Cardoso Nobre¹, Rodrigo de Albuquerque Cavalcante Barreto¹, Victor Lorenzo Wanderley de Jesus Correia², Tulio Lustosa de Oliveira Avelino Lopes², Ernesto Brandão de Albuquerque Maranhão², Igor Martins de Brito², Vinicius Cerqueira de Barros Silveira², Suyane Del Vecchio Silva², Rosângela Natalia Gomes Quintino de Holanda Cavalcante², Victória Souza Marques³, Thomas Petrius Souza Marques⁴, Juliana Silva Ribeiro⁵.

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

Introdução: A demência com corpos de Lewy (DCL) é uma condição neurodegenerativa caracterizada pela presença de corpos de Lewy, agregados intracelulares compostos principalmente de alfa-sinucleína. Clinicamente, a DCL se manifesta por sintomas cognitivos, como flutuações cognitivas, comprometimento da atenção e da memória, além de sintomas neuropsiquiátricos e sintomas parkinsonianos, como rigidez muscular e tremores. **Objetivo:** Avaliar a fisiopatologia, a patogênese e o manejo da demência com corpos de Lewy. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica que incluiu artigos originais e revisões sistemáticas em inglês e português, que abordaram as implicações patogênicas, fisiopatológicas e tratamento da DCL, publicados entre 2012 e 2024, selecionados nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Após a seleção criteriosa, foram escolhidos 15 artigos para compor esta revisão bibliográfica. **Resultados:** A DCL é apresenta aspectos genéticos, incluindo os genes SNCA, GBA e APOE, desempenham um papel importante nesse processo. Além disso, há implicações imunológicas significativas na DCL, com aumento de células T CD3+ e CD4+ em algumas regiões do encéfalo. O tratamento da DCL é desafiador, focando na gestão dos sintomas, com destaque para inibidores da colinesterase para sintomas cognitivos e neuropsiquiátricos. **Considerações:** A DCL é caracterizada por uma fisiopatologia complexa, marcada por aspectos genéticos e componentes imunopatogênicos relevantes no curso da doença. O manejo clínico da DCL visa principalmente controlar os sintomas, especialmente os cognitivos, neuropsiquiátricos e relacionados ao sono. Tais intervenções terapêuticas são cruciais para melhorar o conforto e a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: demência com corpos de lewy; patogênese; fisiopatologia; tratamento.

Dementia with Lewy bodies: pathophysiological and therapeutic considerations

ABSTRACT

Introduction: Dementia with Lewy bodies (DLB) is a neurodegenerative condition characterized by the presence of Lewy bodies, intracellular aggregates composed mainly of alpha-synuclein. Clinically, DLB is manifested by cognitive symptoms, such as cognitive fluctuations, impaired attention and memory, as well as neuropsychiatric symptoms and parkinsonian symptoms, such as muscle rigidity and tremors. **Objective:** To evaluate the pathophysiology, pathogenesis and management of dementia with Lewy bodies. **Methodology:** This is a bibliographic review that included original articles and systematic reviews in English and Portuguese, which addressed the pathogenic, pathophysiological and treatment implications of DLB, published between 2012 and 2024, selected from the PubMed, Scopus and SciELO databases. After careful selection, 15 articles were chosen to compose this bibliographic review. **Results:** DLB has genetic aspects, including the SNCA, GBA and APOE genes, which play an important role in this process. Furthermore, there are significant immunological implications in DLB, with an increase in CD3+ and CD4+ T cells in some regions of the brain. The treatment of DLB is challenging, focusing on symptom management, with an emphasis on cholinesterase inhibitors for cognitive and neuropsychiatric symptoms. **Considerations:** DLB is characterized by a complex pathophysiology, marked by genetic aspects and immunopathogenic components relevant to the course of the disease. Clinical management of DLB mainly aims to control symptoms, especially cognitive, neuropsychiatric and sleep-related symptoms. Such therapeutic interventions are crucial to improving patients' comfort and quality of life.

Keywords: dementia with Lewy bodies; pathogenesis; treatment; pathophysiology.

Instituição afiliada – ¹Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal de Alagoas. ²Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário de Maceió. ³Médica pela Faculdades Unidas do Norte de Minas. ⁴Acadêmico de Medicina pela Faculdades Unidas do Norte de Minas. ⁵Médica pela Universidad de Buenos Aires.

Dados da publicação: Artigo recebido em 10 de Fevereiro e publicado em 30 de Março de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n3p2852-2861>

Autor correspondente: Paulo Vytor Cardoso Nobre (paulo.nobre@famed.ufal.br)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A demência com corpos de Lewy (DCL), classificada como a segunda demência neurodegenerativa mais prevalente, logo após a doença de Alzheimer (DA), apresenta distinções significativas em relação à DA. Os sintomas cognitivos iniciais da DCL se manifestam predominantemente como déficits nas funções visuoespaciais e executivas, em contraste com a predominância dos déficits de memória na DA. A fisiopatologia da DCL é marcada pelo acúmulo patológico de proteína α -sinucleína, formando agregados em corpos de Lewy e neurites de Lewy, característica também observada na doença de Parkinson. Esta condição clínica é associada ao quadro de parkinsonismo, flutuações no estado mental, alucinações visuais e hipersensibilidade a neurolépticos (Gomperts, 2016).

A DCL é caracterizada, em termos patológicos, pela presença de agregados de alfa-sinucleína no córtex cerebral e nos gânglios da base, os quais se manifestam como corpos de Lewy e/ou neurites de Lewy. As características patológicas associadas à DCL incluem não apenas a perda neuronal e sináptica, mas também déficits de neurotransmissores. Importante destacar a significativa sobreposição entre a DCL e a Doença de Parkinson (DP), sendo que o acúmulo nigroestriatal de proteína relacionada a parkinsonismo e a degeneração neuronal dopaminérgica são achados patológicos distintivos da DP. Além disso, observa-se uma sobreposição significativa na neuropatologia entre a DCL e a DA, com a presença de placas de beta-amilóide ($A\beta$) e emaranhados de tau hiperfosforilados (P-tau) contribuindo para o rápido declínio cognitivo na DCL (Walker *et al*, 2015; Amin *et al*, 2023).

Observa-se um forte componente genético no quadro, visto a relação de alguns genes com a modulação de risco para o desenvolvimento da patologia (Guerreiro *et al*, 2018). Além disso, Há um crescente corpo de evidências que sugere alterações nos perfis imunológicos tanto no cérebro quanto periféricos na DCL. A α -sinucleína, por exemplo, demonstrou ter a capacidade de ativar tanto respostas imunes inatas quanto adaptativas na DCL. Adicionalmente, os agregados extracelulares de α -sinucleína têm sido identificados como agentes ativadores de microglia e astrócitos, através dos receptores toll-like no cérebro, resultando na produção de citocinas pró-inflamatórias.



Esses eventos podem contribuir significativamente para a progressão da patologia e agravamento dos sintomas na DCL (Amin *et al*, 2023).

O manejo da DCL é uma tarefa complexa, demandando uma abordagem abrangente que integre tanto intervenções farmacológicas quanto não farmacológicas. Pacientes com DCL estão sujeitos a deteriorações no estado mental, inclusive episódios de delirium, especialmente diante de condições médicas coexistentes. O tratamento tem como foco principal a gestão dos sintomas cognitivos, psiquiátricos, motores e outros sintomas não motores que representam as características centrais ou mais prevalentes deste transtorno. É fundamental adaptar as estratégias terapêuticas de acordo com a manifestação clínica predominante em cada paciente, visando proporcionar uma melhora na qualidade de vida e reduzir o impacto dos sintomas na funcionalidade diária (McKeith *et al*, 2017).

METODOLOGIA

O atual estudo consistiu em uma revisão bibliográfica, cuja busca foi conduzida nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Foram incluídos na revisão artigos originais e revisões sistemáticas que abordassem a patogênese, os fatores de risco e o manejo do diabetes autoimune latente do adulto. A pesquisa foi realizada utilizando as seguintes palavras-chave presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "dementia with Lewy bodies", "pathogenesis", "treatment" e "pathophysiology". Estes descritores foram associados por meio do operador booleano "AND".

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos escritos em língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2012 e 2024, disponíveis em alguma das bases de dados mencionadas e que abordassem a temática do atual estudo. Os critérios de exclusão foram aplicados aos artigos que não estavam alinhados com o tema principal, estavam duplicados ou foram publicados fora do período estabelecido (2012 a 2024).

Após a fase inicial de busca, durante a qual foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos, os títulos e resumos dos estudos identificados foram minuciosamente avaliados para verificar sua pertinência em relação aos objetivos estabelecidos para a revisão. Posteriormente, uma análise criteriosa resultou na seleção de um total de 15 artigos considerados adequados para a elaboração desta revisão bibliográfica.

RESULTADOS

A complexidade fisiopatológica relacionada à Doença de Corpos de Lewy (DCL) é vasta e multifacetada, sendo delineada pela presença de inclusões neuronais de α -sinucleína, conhecidas como corpos de Lewy e neurites de Lewy, que ocorrem concomitantemente com a perda neuronal (Walker *et al*, 2015; Gomperts, 2016).

A patogênese da DCL revela um marcante componente genético, com vários genes desempenhando papéis cruciais nesse processo. Entre estes, os loci *SNCA*, *GBA* e *APOE* emergem como significativamente associados à DCL (Guerreiro *et al*, 2018). O gene *SNCA* assume uma relevância particular nas sinucleinopatias, uma vez que sua proteína codificada, alfa-sinucleína, tem propensão para agregação dentro dos neurônios, resultando na formação de corpos de Lewy e neurites de Lewy. As mutações pontuais p.Ala53Thr e p.Glu46Lys, bem como duplicações do locus, identificadas em famílias com fenótipos mistos de parkinsonismo e demência, foram as primeiras evidências de sua implicação no DLC. Estudos indicam que a metilação do *SNCA* está significativamente reduzida na DCL (Funahashi *et al*, 2017).

Além disso, há múltiplas implicações imunológicas na DCL. Observou-se um aumento significativo na presença de células T CD3+ no parênquima cerebral em casos de DCL. Concomitantemente, foi identificado essas células com maior frequência tanto na substância cinzenta quanto na branca (Amin *et al*, 2020; Amin *et al*, 2023). Adicionalmente, foi constatado um aumento no número de células T CD4+ na substância negra em casos de demência na doença de Parkinson em comparação com controles, embora não tenha sido observada uma diferença significativa no número de células T CD8+ entre os grupos. Ademais, é relevante salientar as associações entre células T CD4+, α -sinucleína e microglia ativada pelo antígeno leucocitário humano - DR (HLA-DR+), particularmente na amígdala (Kouli *et al*, 2020).

O manejo da DCL representa um desafio considerável, uma vez que não há medicamentos que modifiquem a progressão da doença. Portanto, o tratamento se concentra na abordagem dos sintomas. Os inibidores da colinesterase são a base das opções terapêuticas para a DCL, demonstrando eficácia na melhoria dos sintomas cognitivos e neuropsiquiátricos em pacientes sem agravamento da função motora (Matsunaga *et al*, 2015). Destaca-se que o donozepil promove melhorias significativas

na cognição, no comportamento e na função global, além de reduzir a carga sobre os cuidadores (Mori *et al*, 2012).

Os recursos medicamentosos para tratar os sintomas neuropsiquiátricos na DCL são restritos, dada a elevada sensibilidade aos neurolépticos nesse grupo de pacientes. Em geral, sabe-se que os neurolépticos carregam consigo uma toxicidade significativa e possuem evidências limitadas de eficácia em pessoas com demência. Os antipsicóticos, em particular, acarretam um elevado risco de desencadear sintomas extrapiramidais, deterioração cognitiva, quedas, acidente vascular cerebral e síndrome metabólica (Phan *et al*, 2019). Portanto, para sintomas neuropsiquiátricos leves a moderados e que não representem uma ameaça iminente, os inibidores da colinesterase, como donepezil, rivastigmina e galantamina, são frequentemente considerados eficazes e devem ser explorados antes de iniciar o uso de medicamentos psicotrópicos (McKeith *et al*, 2017). Quando os sintomas psicóticos atingem um estágio grave e representam uma ameaça significativa à segurança e à qualidade de vida do paciente, os antipsicóticos atípicos podem ser considerados como uma opção de tratamento. Entretanto, é crucial usar esses medicamentos com extrema cautela, com o intuito de evitar o risco de síndrome maligna dos neurolépticos e possíveis efeitos adversos como uma piora dos sintomas motores e cognitivos (Lee *et al*, 2019).

Os medicamentos frequentemente empregados para tratar os sintomas motores na DP são comumente utilizados DCL. Entretanto, os pacientes com DCL tendem a apresentar uma menor resposta aos tratamentos dopaminérgicos em comparação aos indivíduos com DP. A levodopa, um precursor da dopamina, é preferida em relação aos agonistas da dopamina, como pramipexol e ropinirol, devido ao risco aumentado associado aos agonistas da dopamina de desencadear sintomas neuropsiquiátricos e distúrbios do sono. (Lee *et al*, 2019).

Para abordar os distúrbios do sono associados, as intervenções são adaptadas individualmente. No caso do distúrbio comportamental do sono REM, geralmente é utilizado o clonazepam, um benzodiazepínico de ação prolongada, e melatonina. No entanto, é importante notar que não há evidências específicas para o uso desses medicamentos na população com DCL (Chan *et al*, 2018). Ademais, o modafinil e o armodafinil são agentes promotores de vigília aprovados para tratar a sonolência excessiva associada à narcolepsia e aos distúrbios do sono relacionados ao trabalho por



turnos. (Lapid *et al*, 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DCL apresenta uma fisiopatologia intrincada e multifacetada, marcada pela presença de inclusões neuronais de α -sinucleína, tais como os corpos de Lewy e as neurites de Lewy, acompanhadas por uma notável perda neuronal. Este quadro fisiopatológico revela um componente genético proeminente. Além disso, os aspectos imunopatogênicos também desempenham um papel relevante na progressão da DCL.

O manejo clínico da DCL representa um desafio significativo, uma vez que não existem medicamentos capazes de modificar sua progressão. Portanto, o tratamento concentra-se na abordagem dos sintomas, particularmente os sintomas cognitivos, neuropsiquiátricos e os associados aos distúrbios do sono. Tais intervenções terapêuticas são essenciais para proporcionar maior conforto e melhor qualidade de vida aos pacientes.

REFERÊNCIAS

Amin, J., Gee, C., Stowell, K., Coulthard, D., & Boche, D. (2023). T Lymphocytes and Their Potential Role in Dementia with Lewy Bodies. *Cells*, 12(18), 2283. <https://doi.org/10.3390/cells12182283>

Amin, J., Holmes, C., Dorey, R. B., Tommasino, E., Casal, Y. R., Williams, D. M., Dupuy, C., Nicoll, J. A. R., & Boche, D. (2020). Neuroinflammation in dementia with Lewy bodies: A human post-mortem study. *Translational Psychiatry*, 10, 267. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00954-8>

Chan, P. C., Lee, H. H., Hong, C. T., Hu, C. J., & Wu, D. (2018). REM sleep behavior disorder (RBD) in dementia with Lewy bodies (DLB). *Behavioral Neurology*, 2018, 1–10.

Funahashi, Y., Yoshino, Y., Yamazaki, K., Mori, Y., Mori, T., Ozaki, Y., et al. (2017). DNA methylation alterations in intron 1 of SNCA in patients with Lewy body dementia. *Clinical Psychiatry and Neuroscience*, 71, 28–35.

Gomperts, S. N. (2016). Lewy Body Dementias: Dementia with Lewy Bodies and



Parkinson Disease Dementia. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 22(2 Dementia), 435–463. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000309>

Guerreiro, R., Ross, O. A., Kun-Rodrigues, C., Hernandez, D. G., Orme, T., Eicher, J. D., et al. (2018). Investigating the genetic architecture of dementia with Lewy bodies: A two-stage genome-wide association study. *Lancet Neurology*, 17, 64–74.

Kouli, A., Camacho, M., Allinson, K., & Williams-Gray, C. H. (2020). Neuroinflammation and protein pathology in Parkinson's disease dementia. *Acta Neuropathologica Communications*, 8, 211. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-01083-5>.

Lapid, M. I., Kuntz, K. M., Mason, S. S., & Kremers, W. K. (2017). Efficacy, safety, and tolerability of armodafinil therapy for hypersomnia associated with Lewy body dementia: A pilot study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 43(5–6), 269–280.

Lee, G., Cummings, J., Decourt, B., Leverenz, J. B., & Sabbagh, M. N. (2019). Clinical drug development for dementia with Lewy bodies: Past and present. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 28(11), 951–965. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1681398>.

Matsunaga, S., Kishi, T., Yasue, I., et al. (2015). Cholinesterase inhibitors for Lewy body disorders: A meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19, 1–15.

McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., et al. (2017). Diagnosis and treatment of dementia with Lewy bodies: Fourth report of the DLB Consortium. *Neurology*, 89, 88–100.

Mori, E., Ikeda, M., Kosaka, K., & the Donepezil-DLB Study Investigators. (2012). Donepezil for dementia with Lewy bodies: A randomized, placebo-controlled trial. *Annals of Neurology*, 72(1), 41–52.

Noufi P, Khoury R, Jeyakumar S, et al. Use of cholinesterase inhibitors in non-Alzheimer's



dementias. *Drugs Aging*. 2019;36(8):719–731.

Phan, S., Osa, S., Morgan, J., et al. (2019). Neuropsychiatric symptoms in dementia: Considerations for pharmacotherapy in the United States. *Drugs in R&D*, 19, 93–115.

Walker, Z., Possin, K. L., Boeve, B. F., & Aarsland, D. (2015). Lewy body dementias. *Lancet*, 386(10004), 1683–1697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00462-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00462-6).