

UNIVERSIDADE SANTO AMARO
CURSO DE MEDICINA

Declaro que o trabalho intitulado “DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY: FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E MANEJO CLÍNICO” realizado pela aluna Carolina Wasserstein está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr Rodrigo Rizek Schultz

Assinatura do Orientador do Trabalho

UNIVERSIDADE SANTO AMARO
CURSO DE MEDICINA

Carolina Wasserstein

**DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY: FISIOPATOLOGIA,
DIAGNÓSTICO E MANEJO CLÍNICO**

São Paulo

2025

Carolina Wasserstein

**DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY: FISIOPATOLOGIA,
DIAGNÓSTICO E MANEJO CLÍNICO**

Projeto de Pesquisa para Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Rodrigo Rizek Schultz

São Paulo

2025

Carolina Wasserstein

**DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY: FISIOPATOLOGIA,
DIAGNÓSTICO E MANEJO CLÍNICO**

Trabalho de Iniciação Científica apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Rizek Schultz

São Paulo, 12 de dezembro de 2025

Banca Examinadora

Prof. Dr. Rodrigo Rizek Schultz

Orientador

Prof. Me. Henrique Correia Campos

Avaliador

Prof. Esp. Sidney Seabra

Avaliador

Conceito Final

Agradeço ao meu orientador, Prof. Rodrigo Schultz, pela orientação atenta, apoio constante e confiança depositada ao longo do desenvolvimento deste trabalho. Sua disponibilidade, sensibilidade acadêmica e rigor científico foram fundamentais para a construção deste estudo, contribuindo para o meu crescimento profissional e intelectual. Reconheço a importância das sugestões recebidas, que contribuíram para aprimorar a qualidade deste estudo.

Registro também minha sincera gratidão a Universidade Santo Amaro- UNISA, pela formação sólida e pelo ambiente acadêmico que estimulou a reflexão crítica, a responsabilidade e o compromisso com a prática médica. Estendo meus agradecimentos a todos os professores que, ao longo da graduação, compartilharam seus conhecimentos e contribuíram para minha formação humana e profissional

À minha família, deixo meu mais profundo agradecimento. Obrigada pela paciência e pelo incentivo, que foram essenciais para que conseguisse finalizar o trabalho. Em especial, meu tio-avô, cuja vivência e coragem diante da demência por corpos de Lewy inspiraram a escolha deste tema e reforçaram a importância do cuidado integral ao paciente e da busca contínua por reconhecimento

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho, deixo o meu sincero agradecimento.

Carolina Wasserstein. Rodrigo Risek Schultz. *Demência com corpos de Lewy: Fisiopatologia, diagnóstico e manejo clínico*. Trabalho de Conclusão de Curso. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2025

RESUMO

INTRODUÇÃO: A demência com corpos de Lewy (DCL) é uma doença neurodegenerativa complexa, caracterizada por flutuações cognitivas, alucinações visuais e sintomas parkinsonianos, e é a segunda causa mais comum de demência em idosos, atrás apenas da doença de Alzheimer. **OBJETIVO:** O objetivo deste estudo foi identificar os principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da DCL e analisar as estratégias atuais de diagnóstico e manejo clínico. **MÉTODO:** Para isso, foi realizada uma revisão narrativa da literatura, com busca nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO, incluindo artigos publicados entre 2014 e 2024, que abordaram aspectos clínicos, neuropsicológicos e biomarcadores relacionados à doença. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Os resultados evidenciaram a sobreposição de sintomas da DCL com outras demências, como Alzheimer e Parkinson, o que dificulta o diagnóstico clínico. A presença de alucinações visuais precoces, flutuações cognitivas e parkinsonismo foram identificadas como sinais centrais. Além disso, biomarcadores como a cintilografia cerebral com ¹²³I-FP-CIT e a dosagem de alfa-sinucleína no líquido têm mostrado potencial como ferramentas auxiliares. As abordagens terapêuticas incluem o uso de inibidores da colinesterase, controle rigoroso dos sintomas neuropsiquiátricos e suporte multidisciplinar. **CONCLUSÃO:** Conclui-se que a DCL exige um diagnóstico preciso e estratégias terapêuticas personalizadas, com ênfase no avanço dos biomarcadores e tratamentos integrados, para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir a morbimortalidade associada à doença.

Palavras-chave: Demência com corpos de Lewy; Neurodegeneração; Diagnóstico diferencial; Biomarcadores

ABSTRACT

Dementia with Lewy bodies (DLB) is a complex neurodegenerative disorder, characterized by cognitive fluctuations, visual hallucinations, and parkinsonian symptoms, and is the second most common cause of dementia in the elderly, after Alzheimer's disease. This study aimed to identify the key mechanisms involved in the pathophysiology of DLB and to analyze current strategies for diagnosis and clinical management. A narrative review of the literature was conducted, with searches in the PubMed, Scopus, and SciELO databases, including articles published between 2014 and 2024, addressing clinical, neuropsychological, and biomarker aspects related to the disease. The results highlighted the overlap of DLB symptoms with other dementias, such as Alzheimer's and Parkinson's diseases, complicating clinical diagnosis. Early visual hallucinations, cognitive fluctuations, and parkinsonism were identified as central clinical signs. Moreover, biomarkers such as 123I-FP-CIT brain scintigraphy and alpha-synuclein levels in cerebrospinal fluid have shown potential as auxiliary tools. Therapeutic approaches include the use of cholinesterase inhibitors, stringent control of neuropsychiatric symptoms, and multidisciplinary support. In conclusion, DLB requires accurate diagnosis and personalized therapeutic strategies, with an emphasis on advancing biomarkers and integrated treatments to improve patients' quality of life and reduce morbidity and mortality associated with the disease.

Keywords: Lewy body dementia; Neurodegeneration; Differential diagnosis; Biomarkers

LISTA DE ABREVIATURAS

DA	Doença de Alzheimer
DCL	Demência com Corpos de Lewy
DDP	Demência associada à Doença de Parkinson
DP	Doença de Parkinson
DP-CCL	Declínio subjetivo da cognição e o comprometimento cognitivo leve
DPD	Demência plenamente estabelecida
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
IRSN	Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
LB	Corpos de Lewy
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MIBG	Metaiodobenzilguanidina
NPI	Inventário Neuropsiquiátrico
RBD	Distúrbio comportamental do sono REM
OMS	Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2. METODOLOGIA	21
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO:	22
3.1 Demência	22
3.2 Fatores Fisiopatológicos:	23
3.3 Distribuição anatômica e genética	24
3.4 Sintomas da demência com Corpos De Lewy	25
3.5 Quedas e disfunções autonômicas	25
3.6 Alterações gastrointestinais	26
3.7 Distúrbios do sono	26
3.8 Diferença entre as patologias	27
3.9 Substratos neuropatológicos em DCL e em DPP	29
3.10 Diagnóstico	30
3.11 Tratamento/ Manejo	33
4. CONCLUSÃO:	35
REFERÊNCIAS	37

DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY: FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E MANEJO CLÍNICO

LEWY BODY DEMENTIA: PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS, AND CLINICAL MANAGEMENT

WASSERSTEIN, Carolina¹

SCHULTZ, Rodrigo Rizek²

RESUMO

INTRODUÇÃO: A demência com corpos de Lewy (DCL) é uma doença neurodegenerativa complexa, caracterizada por flutuações cognitivas, alucinações visuais e sintomas parkinsonianos, e é a segunda causa mais comum de demência em idosos, atrás apenas da doença de Alzheimer. **OBJETIVO:** O objetivo deste estudo foi identificar os principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da DCL e analisar as estratégias atuais de diagnóstico e manejo clínico. **MÉTODO:** Para isso, foi realizada uma revisão narrativa da literatura, com busca nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO, incluindo artigos publicados entre 2014 e 2024, que abordaram aspectos clínicos, neuropsicológicos e biomarcadores relacionados à doença. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Os resultados evidenciaram a sobreposição de sintomas da DCL com outras demências, como Alzheimer e Parkinson, o que dificulta o diagnóstico clínico. A presença de alucinações visuais precoces, flutuações cognitivas e parkinsonismo foram identificadas como sinais centrais. Além disso, biomarcadores como a cintilografia cerebral com 123I-FP-CIT e a dosagem de alfa-sinucleína no líquido têm mostrado potencial como ferramentas auxiliares. As abordagens terapêuticas incluem o uso de inibidores da colinesterase, controle rigoroso dos sintomas neuropsiquiátricos e suporte multidisciplinar. **CONCLUSÃO:** Conclui-se que a DCL exige um diagnóstico preciso e estratégias terapêuticas personalizadas, com ênfase no avanço dos biomarcadores e tratamentos integrados, para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir a morbimortalidade associada à doença.

Palavras-chave: Demência com corpos de Lewy; Neurodegeneração; Diagnóstico diferencial; Biomarcadores

Carolina Wasserstein. Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro

Rodrigo Rizek Schultz. Doutor. Universidade Santo Amaro -SP – rschultz@prof.unisa.br

ABSTRACT

Dementia with Lewy bodies (DLB) is a complex neurodegenerative disorder, characterized by cognitive fluctuations, visual hallucinations, and parkinsonian symptoms, and is the second most common cause of dementia in the elderly, after Alzheimer's disease. This study aimed to identify the key mechanisms involved in the pathophysiology of DLB and to analyze current strategies for diagnosis and clinical management. A narrative review of the literature was conducted, with searches in the PubMed, Scopus, and SciELO databases, including articles published between 2014 and 2024, addressing clinical, neuropsychological, and biomarker aspects related to the disease. The results highlighted the overlap of DLB symptoms with other dementias, such as Alzheimer's and Parkinson's diseases, complicating clinical diagnosis. Early visual hallucinations, cognitive fluctuations, and parkinsonism were identified as central clinical signs. Moreover, biomarkers such as 123I-FP-CIT brain scintigraphy and alpha-synuclein levels in cerebrospinal fluid have shown potential as auxiliary tools. Therapeutic approaches include the use of cholinesterase inhibitors, stringent control of neuropsychiatric symptoms, and multidisciplinary support. In conclusion, DLB requires accurate diagnosis and personalized therapeutic strategies, with an emphasis on advancing biomarkers and integrated treatments to improve patients' quality of life and reduce morbidity and mortality associated with the disease.

Keywords: Lewy body dementia; Neurodegeneration; Differential diagnosis; Biomarkers

1 INTRODUÇÃO

O aumento da população idosa tem se manifestado globalmente como resultado dos avanços na área da saúde, inovações tecnológicas e a elevação nas condições de vida. No Brasil, essa transição demográfica ocorre de forma bastante acelerada, posicionando o país entre aqueles com a maior proporção de idosos. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), projeta-se que até 2025 o Brasil se classifique como o sexto país com maior contingente de idosos [1]. O aumento da expectativa de vida, aliado à redução das taxas de natalidade e mortalidade, reflete-se no crescimento expressivo desse grupo etário, intensificando desafios relacionados à saúde pública, como a prevalência de doenças neurodegenerativas [2].

O envelhecimento cerebral é um processo natural e irreversível, caracterizado pela morte progressiva de neurônios e pelo acúmulo de substâncias no tecido cerebral, levando ao desenvolvimento de diversas formas de demência. A demência refere-se a uma síndrome caracterizada por déficits cognitivos que comprometem significativamente

as atividades diárias do paciente [3]. Dentre os tipos mais comuns de demência, destacam-se a doença de Alzheimer (DA), a demência com corpos de Lewy (DCL) e a demência associada à Doença de Parkinson (DP). Embora compartilhem algumas características clínicas, estudos demonstram que essas patologias apresentam distinções fundamentais [4].

A DCL é vista como a segunda demência neurodegenerativa mais prevalente, perdendo somente para a DA, sendo responsável por 15% a 25% dos casos diagnosticados post-mortem em exames histopatológicos [5]. A sua principal característica é o acúmulo anômalo de alfa-sinucleína no cérebro, formando os chamados corpos de Lewy, que prejudicam a função neuronal e resultam em uma ampla gama de manifestações clínicas. Os sintomas da DCL incluem flutuações cognitivas, alucinações visuais, parkinsonismo espontâneo, distúrbios do sono e alterações autonômicas [6].

A sobreposição entre DCL, DA e DP é significativa, dificultando o diagnóstico diferencial. Na DA, observa-se o acúmulo de placas de beta-amiloide e emaranhados neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada, o que também pode ocorrer em pacientes com DCL, contribuindo para um declínio cognitivo mais acelerado [7]. No contexto da DP, a DCL compartilha a presença de corpos de Lewy e degeneração dopaminérgica nigroestriatal, o que reforça a interconexão entre essas doenças [8]. A distinção clínica entre DCL e DP pode ser feita com base na cronologia dos sintomas: na DCL, o comprometimento cognitivo surge antes ou simultaneamente aos sintomas motores, enquanto na DP, a demência ocorre anos após o início do parkinsonismo [9].

Além dos aspectos neuropatológicos, fatores genéticos também desempenham um papel na predisposição à DCL. O alelo *APOE ϵ 4*, conhecido por sua associação com a DA, também é um fator de risco significativo para a DCL, enquanto o alelo *APOE ϵ 2* pode ter um efeito protetor [10]. Além disso, mutações nos genes *SNCA*, *LRRK2* e *GBA* têm sido implicadas na patogênese da DCL, com impacto no desenvolvimento e progressão da doença [4].

Apesar dos avanços na caracterização da DCL, o diagnóstico clínico ainda representa um desafio. Atualmente, a confirmação definitiva da doença só pode ser feita

post-mortem, através da análise histopatológica do tecido cerebral. No entanto, esforços estão sendo direcionados para o desenvolvimento de biomarcadores mais sensíveis e específicos, incluindo análise de proteínas no líquido cefalorraquidiano, neuroimagem funcional e testes neuropsicológicos padronizados [5].

A falta de diretrizes clínicas unificadas para o manejo da DCL e da demência associada à DP compromete a padronização dos cuidados e impacta negativamente na qualidade de vida dos pacientes. A recente inclusão da DCL nos manuais diagnósticos DSM-5 e CID-11 representa um avanço importante, mas ainda há necessidade de protocolos terapêuticos mais eficazes [6]. Nesse sentido, este trabalho levanta a hipótese de que a implementação de protocolos de triagem específicos para demência com corpos de Lewy em populações de idosos em risco pode levar a um diagnóstico mais precoce e preciso dessa condição, possibilitando intervenções terapêuticas mais imediatas, como terapias cognitivas, ocupacionais ou exercícios físicos, resultando em melhora da qualidade de vida e no retardo da progressão da demência em pacientes com DCL.

Nesta revisão, é realizada uma análise abrangente sobre a demência por corpos de Lewy (DCL) em idosos, reunindo informações atuais da literatura científica e também dados obtidos a partir de condições relacionadas, como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson. O objetivo foi esclarecer o manejo clínico dessa condição, destacando aspectos fisiopatológicos relevantes, abordagens diagnósticas e terapêuticas, buscando fornecer subsídios para melhorar o entendimento e a abordagem clínica adequada dos pacientes com essa condição.

2. METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado por meio de uma revisão narrativa da literatura científica, com o objetivo de aprofundar o conhecimento sobre a demência em idosos, com ênfase na DCL, correlacionando-a com a DA e DP. Para isso, será realizada uma busca sistemática nos bancos de dados PubMed e Google Acadêmico, abrangendo o período dos últimos 10 anos (2014-2024). Serão selecionados aproximadamente 30 artigos científicos relevantes.

Serão incluídos nesta revisão estudos publicados em inglês ou português, que abordem aspectos clínicos, diagnósticos, neuropsicológicos e os biomarcadores associados à demência por corpos de Lewy. Optaram-se por incorporar artigos de revisão narrativa, revisões sistemáticas e estudos experimentais que apresentem relevância clínica comprovada. Serão excluídos artigos cujo conteúdo não esteja diretamente relacionado à demência em idosos ou que abordem exclusivamente doenças neurodegenerativas sem correlação com os corpos de Lewy.

O processo de triagem será realizado em três etapas: (1) leitura dos títulos e resumos para identificação inicial dos artigos potencialmente relevantes; (2) análise do texto completo para verificar a adequação aos critérios de inclusão; e (3) extração e categorização das informações principais de cada estudo selecionado.

Os descritores utilizados para a busca serão: “Demência com corpos de Lewy”, “Corpos de Lewy”, “Demência em idosos”, “Doença de Alzheimer”, “Biomarcadores”, “Diagnóstico diferencial”, “Avaliação neuropsicológica”, “Parkinsonismo” e “Revisão narrativa”.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO:

3.1 Demência

A DCL constitui uma enfermidade neurodegenerativa intrincada, em que se observa a formação de inclusões neuronais, conhecidas como corpos e neuritos de Lewy, compostas predominantemente pela proteína alfa-sinucleína". Diferentemente da DA e da DDP, essas inclusões ocorrem simultaneamente em regiões corticais e subcorticais, resultando em um amplo espectro clínico. Além da alfa-sinucleína, os corpos de Lewy também agregam outras proteínas, como ubiquitina e neurofilamentos, podendo ser visualizados histologicamente por métodos de coloração tradicionais, como hematoxilina-eosina ou imunocitoquímica [4].

Essas inclusões são histologicamente classificadas em duas categorias principais: corpos de Lewy clássicos, encontrados predominantemente nos neurônios do tronco encefálico (substância negra e locus ceruleus), e corpos de Lewy corticais, observados especificamente nos neurônios do córtex cerebral. Apesar da relevância dessas inclusões, o seu papel exato na patogênese ainda é discutido; alguns autores sugerem que possam ter uma função neuroprotetora, enquanto outros estudos sustentam fortemente seu papel neurotóxico, contribuindo diretamente para a perda neuronal e degeneração progressiva observada na doença [4;5].

3.2 Fatores Fisiopatológicos:

Um componente essencial da fisiopatologia da DCL envolve o stress oxidativo, gerado pela produção excessiva de radicais livres, capazes de induzir alterações estruturais nas proteínas citoplasmáticas e favorecer a agregação anormal da alfa-sinucleína. O estresse oxidativo também resulta em danos ao DNA mitocondrial, aumento dos níveis intracelulares de ferro livre e prejuízo dos sistemas antioxidantes naturais, o que agrava ainda mais o processo neurodegenerativo dopaminérgico presente na doença [4].

Paralelamente, o processo inflamatório também desempenha papel importante na DCL. Estudos neuropatológicos demonstram uma ativação significativa das células da micróglia, que secretam mediadores inflamatórios com efeito neurotóxico. Esse ambiente inflamatório pode acelerar o dano neuronal, contribuindo para a progressão da doença. Embora o sistema imunológico pareça contribuir para a progressão da doença, seus mecanismos exatos na DCL ainda carecem de maior esclarecimento [5].

Outro aspecto relevante é a coexistência frequente de múltiplas patologias neurodegenerativas em indivíduos com DCL. É comum a associação de depósitos de alfa-sinucleína com outras proteínas patológicas, tais como beta-amiloide (típica da DA) e tau hiperfosforilada (responsável pelos emaranhados neurofibrilares). A presença simultânea dessas alterações proteicas, especialmente alfa-sinucleína com beta-amiloide e tau, tem sido relacionada a uma maior gravidade clínica, manifestando-se por

um declínio cognitivo mais acentuado e evolução mais rápida da demência, o que sugere uma interação sinérgica entre essas proteínas patológicas. Além disso, a patologia cerebrovascular associada à deposição de beta-amiloide também é observada em muitos casos, embora seu real impacto na gravidade clínica ainda não esteja definido [7].

3.3 Distribuição anatômica e genética

A localização das inclusões de alfa-sinucleína influencia diretamente o perfil de manifestações clínicas. Por exemplo, quando localizadas no córtex cerebral, relacionam-se a comprometimentos cognitivos mais evidentes; no córtex límbico, a alterações emocionais e sintomas psicóticos; e em regiões como gânglios basais e tronco encefálico, a sintomas motores extrapiramidais, disfunções autonômicas, transtornos do sono e alterações olfativas [4;5].

Na perspectiva genética, apesar da maioria dos casos ser de caráter esporádico, há relatos de formas familiares raras associadas a mutações nos genes SNCA e LRRK2. Essas mutações podem se manifestar clinicamente em um espectro amplo, incluindo DP pura, demência associada à DP e DCL. Outro gene relevante é o GBA, cujas mutações parecem estar relacionadas a um surgimento mais precoce da doença, embora existam controvérsias quanto a esse achado na literatura. O alelo APOE ϵ 4, bem estabelecido como fator de risco para DA, também apresenta associação positiva com a DCL, enquanto o alelo APOE ϵ 2, menos prevalente, poderia exercer um papel protetor [11].

Finalmente, é necessário reconhecer que, apesar dos avanços já alcançados no entendimento fisiopatológico da DCL, persistem importantes lacunas científicas. Especificamente, o padrão exato da progressão patológica da doença necessita ser melhor elucidado, bem como o impacto real das interações entre alfa-sinucleína, beta-amiloide, tau e doença cerebrovascular. Pesquisas adicionais são necessárias para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e individualizadas, com potencial para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes com DCL [11].

3.4 Sintomas da demência com Corpos De Lewy

Pacientes com DCL frequentemente exibem diversos sintomas neuropsiquiátricos, tais como alucinações visuais e em outras modalidades sensoriais, delírios estruturados, apatia, ansiedade, depressão e agressividade. Porém, nem todas as alucinações requerem tratamento farmacológico, principalmente quando são neutras ou até consideradas positivas pelo paciente, sem interferir significativamente em suas atividades diárias [4].

Em termos de sintomas motores, há características típicas de parkinsonismo, embora o tremor de repouso seja menos prevalente se comparado à DDP. Por outro lado, a DDP costuma apresentar manifestações motoras mais intensas, devido ao uso prolongado de doses elevadas de medicações antiparkinsonianas, frequentemente associadas a flutuações motoras e discinesias como efeitos adversos [12].

3.5 Quedas e disfunções autonômicas

As quedas são eventos comuns, gerando alta morbidade e taxa significativa de mortalidade na DCL. Contribuem para isso os sintomas motores do parkinsonismo, as alterações autonômicas e a fragilidade do paciente. Contudo, ainda faltam evidências científicas robustas para apoiar intervenções específicas, como fisioterapia, na prevenção de quedas em DCL.

A disfunção autonômica é outro ponto relevante, manifestando-se como hipotensão ortostática, alterações gastrointestinais e urinárias. Esses sintomas impactam diretamente a qualidade de vida e se relacionam à progressão acelerada da doença. No entanto, ainda não há diretrizes estabelecidas para manejo específico desses quadros na DCL, evidenciando uma limitação importante nas abordagens clínicas atuais.

3.6 Alterações gastrointestinais

Entre as alterações gastrointestinais mais frequentes, destacam-se a sialorréia (salivação excessiva), disfagia, gastroparesia e constipação intestinal.

- A sialorreia, comum nessa população, está relacionada ao risco elevado de aspiração pulmonar devido à dificuldade de deglutição.
- A gastroparesia, definida pelo atraso no esvaziamento gástrico, pode prejudicar a absorção de medicamentos, sobretudo os à base de dopamina. Recomenda-se controle dietético, evitar refeições gordurosas e adotar medidas posturais e comportamentais após as refeições. A domperidona pode melhorar a motilidade, mas exige cautela pelos possíveis efeitos cardíacos.
- A constipação, um dos sintomas mais comuns, pode ser agravada pelo trânsito colônico lento e uso de medicações anticolinérgicas ou opioides. O tratamento varia de modificações dietéticas e hidratação adequada a laxantes como polietilenoglicol.

3.7 Distúrbios do sono

Distúrbios do sono são altamente prevalentes na DCL, incluindo insônia, sono fragmentado, síndrome das pernas inquietas, apneia obstrutiva do sono, sonolência excessiva diurna e, principalmente, o distúrbio comportamental do sono REM (RBD). O RBD, caracterizado pela perda da atonia muscular e encenação dos sonhos, ocorre em mais da metade dos pacientes e frequentemente precede em anos o início dos sintomas motores e cognitivos. Para seu tratamento, recomenda-se medidas de segurança no ambiente e, em alguns casos, uso de melatonina ou clonazepam, embora com precauções devido ao risco aumentado de quedas e efeitos colaterais cognitivos.

A insônia pode responder positivamente à melatonina, ao passo que hipnóticos não benzodiazepínicos (como zolpidem) devem ser usados apenas em curto prazo, devido ao risco de quedas e agravamento cognitivo. Para a sonolência diurna excessiva, o armodafinil demonstra benefícios preliminares, mas faltam estudos conclusivos na DCL.

Em resumo, apesar das diversas opções terapêuticas existentes para o manejo dos sintomas gastrointestinais, urinários e das alterações do sono na DCL, grande parte das evidências disponíveis são provenientes de estudos com pacientes com doença de Parkinson. Portanto, novos estudos específicos são fundamentais para estabelecer estratégias eficazes e seguras no tratamento desses sintomas na demência por corpos de Lewy.

3.8 Diferença entre as patologias

A DCL e a DP são duas condições neurodegenerativas que compartilham diversas características clínicas, como alucinações visuais, parkinsonismo, delírios, depressão, transtorno comportamental do sono REM e disautonomia. Essa sobreposição de sintomas frequentemente torna o diagnóstico diferencial mais complexo

A DP é uma doença progressiva, marcada por tremor em repouso, rigidez ou ambos. Seu principal mecanismo envolve a degeneração de neurônios ao longo da via dopaminérgica nigroestriatal. Durante a evolução da DP, corpos de Lewy (LBs) e neuritos de Lewy, essencialmente compostos por α -sinucleína agregada, surgem em núcleos catecolaminérgicos do tronco encefálico, como a substância negra e o locus coeruleus. Já em estágios mais avançados, observa-se o acometimento de regiões límbicas e neocorticais [4].

O espectro de alterações cognitivas na DP varia desde um declínio subjetivo da cognição e o comprometimento cognitivo leve (DP-CCL) até a demência plenamente estabelecida (DPD). Com a progressão da doença, a prevalência de DPD cresce consideravelmente, chegando a afetar 80% ou mais dos pacientes em até 20 anos após o diagnóstico. A DCL, por sua vez, é um distúrbio intimamente relacionado à DPD,

apresentando neuropatologia semelhante. Entretanto, na DCL, o declínio cognitivo grave manifesta-se antes ou simultaneamente aos sintomas motores do parkinsonismo.

Para diferenciar DCL de DPD, utiliza-se a “regra de um ano”, que delimita o intervalo entre o início dos sintomas cognitivos e as alterações motoras. Na DCL, o comprometimento cognitivo surge dentro de 12 meses após o começo do parkinsonismo, ou seja, a demência ocorre praticamente em paralelo aos sinais motores (tremores ou rigidez). Já na DP típica, as manifestações motoras se estabelecem inicialmente, enquanto o quadro cognitivo surge apenas alguns anos mais tarde [13].

Ao longo do curso da DP, o declínio cognitivo tende a se intensificar, acometendo até metade dos pacientes em aproximadamente 10 anos. A DCL, contudo, mostra maior variabilidade clínica, muitas vezes levando a diagnósticos equivocados em relação a outras demências [4]. Levantamentos indicam que ela corresponde a 5–15% de todos os casos de demência, tornando-se a segunda forma mais prevalente de demência neurodegenerativa em idosos. Em comparação à doença de Alzheimer (DA), a DCL costuma apresentar prognóstico mais adverso, com menor sobrevida (redução média de 1,6 ano), maior risco de morbidade, sobrecarga aos cuidadores e maior taxa de internações hospitalares.

Ainda não há consenso sobre como definir adequadamente a fase pré-demencial da DCL, dado seu fenótipo clínico complexo. Essa fase prodrômica é possivelmente heterogênea, abrangendo perfis cognitivos não amnésicos, sintomas de parkinsonismo ou flutuações cognitivas, lentificação em eletroencefalogramas e dificuldades em tarefas visuoespaciais simples. Além disso, transtorno comportamental do sono REM idiopático, disfunção autonômica primária e episódios recorrentes de delirium aumentam a probabilidade de evolução para DCL. Quando presentes precocemente, as alucinações visuais apresentam alta especificidade para o diagnóstico neuropatológico da DCL, sendo a característica clínica mais confiável para diferenciá-la da DA.

Sintomas como parkinsonismo, alucinações visuais detalhadas, disfunção olfatória, constipação intestinal, hipersalivação e transtorno comportamental do sono REM são mais frequentes no início da DCL em comparação à DA. Fatores de risco tradicionalmente associados à DA ou DP também foram investigados quanto ao potencial

de predispor à DCL, destacando-se um histórico prévio de ansiedade e depressão como mais prevalente em pacientes com DCL do que em indivíduos cognitivamente saudáveis [11].

3.9 Substratos neuropatológicos em DCL e em DPP

Nas análises post-mortem, a DCL e a demência DPP exibem perfis patológicos bastante semelhantes, refletindo, na maioria dos casos, um estágio avançado da doença e o comprometimento de diversas regiões encefálicas [4;5]. De acordo com o esquema de Braak [14], que descreve a progressão da patologia de corpos de Lewy (LB) na doença de Parkinson (DP), os estágios iniciais (Braak LB 0-II) afetam o núcleo motor dorsal do vago ou áreas reticulares do tronco encefálico, além dos bulbos olfatórios. Em seguida, o acometimento avança para a substância negra e o estriado (Braak LB III-IV), causando degeneração dopaminérgica e sintomas motores parkinsonianos [4;5]. O estágio Braak LB IV envolve regiões límbicas e, por fim, os estágios V-VI caracterizam depósitos amplos no neocórtex, associados ao declínio cognitivo [4;10]

Na DCL, as alterações neuropatológicas geralmente se concentram nos estágios mais avançados de Braak (IV-VI), embora esse método de classificação nem sempre correlacione bem com a manifestação clínica [7]. Para lidar com essa divergência, surgiram propostas que ressaltam a análise minuciosa das lesões em diferentes áreas cerebrais, resultando na definição de subtipos conforme a distribuição dessas inclusões. Além disso, o consórcio da DCL estabelece três níveis de probabilidade de os corpos de Lewy serem responsáveis pelo quadro clínico, considerando a presença ou ausência de lesões típicas da doença de Alzheimer (DA) [10].

Algumas investigações apontam que apenas a existência de corpos de Lewy em regiões neocorticais não explica, por si só, a ocorrência de demência, pois há indivíduos com alta carga dessas inclusões, mas que não apresentam déficit cognitivo [4]. Em contrapartida, outros estudos indicam forte correlação entre sinucleinopatia neocortical e declínio cognitivo, classificando-a como um preditor importante de demência na DP [4]. Tanto na DCL quanto na DPP, são frequentes alterações adicionais relacionadas à DA,

como placas de β -amiloide e emaranhados neurofibrilares (NFT). Alguns trabalhos correlacionam essas co-patologias a um declínio cognitivo mais rápido e grave, embora outros não encontrem associação independente entre amiloide ou tau e pior evolução clínica [5;7].

Quanto às diferenças específicas, na DDP a perda neuronal na substância negra tende a ser mais intensa, possivelmente porque a degeneração motora precede o comprometimento cognitivo. Em DCL, costuma-se verificar maior acúmulo de α -sinucleína nas regiões corticais e no estriado, além de um envolvimento mais difundido de vias relacionadas à DA. A proteína α -sinucleína, em suas formas oligoméricas ou fibrilares, pode exercer toxicidade por diversos mecanismos, incluindo perturbações na homeostase celular [11].

Em síntese, a DCL e a DDP apresentam um espectro variado de alterações neuropatológicas, com sobreposições e diferenças sutis que influenciam tanto o curso clínico quanto a gravidade dos sintomas cognitivos. Além do acúmulo de α -sinucleína, diversos fatores — como as co-patologias de DA, a localização exata das lesões e o comprometimento de outras vias neuronais — podem contribuir para o avanço do quadro demencial [4;5].

3.10 Diagnóstico

Diagnosticar a DCL é fundamental por dois motivos principais: primeiramente, devido ao risco elevado de reações adversas graves decorrentes do uso de medicações neurolépticas nesses pacientes; em segundo lugar, em virtude do benefício significativo que o tratamento com drogas inibidoras da acetilcolinesterase oferece na melhora sintomática e funcional [4].

O diagnóstico definitivo da DCL, entretanto, só é confirmado post-mortem, por meio da análise neuropatológica que investiga a presença e localização dos corpos de Lewy, sobretudo no tronco encefálico e no córtex cerebral [5]. Em vista das limitações dos métodos clínicos atuais, diversos marcadores biológicos estão sendo pesquisados

para possibilitar uma detecção mais precoce e precisa. Entre eles, destaca-se a avaliação de proteínas tau e beta-amiloide no líquido cefalorraquidiano (LCR), útil para diferenciar DCL da DA, mas ainda insuficiente para distinguir DCL da demência associada à doença de Parkinson (DDP). Até o momento, nenhum biomarcador atingiu sensibilidade e especificidade ideais para um diagnóstico definitivo [11].

Evidências adicionais mostram que níveis reduzidos de α -sinucleína no LCR podem auxiliar no diagnóstico diferencial de DCL, sobretudo em relação à DA. Paralelamente, concentrações diminuídas de amiloide β 1-42 também aparecem em casos de demência da DP e podem prever o subsequente declínio cognitivo [11]. Outros biomarcadores investigados incluem a medição plasmática do fator de crescimento epidérmico, associado à progressão cognitiva em pacientes com Parkinson, e a análise quantitativa do EEG: um ritmo de fundo mais lento tem sido relacionado ao comprometimento cognitivo e à evolução para demência, sendo especialmente marcante em DCL [4;11].

Na prática, o diagnóstico de DCL baseia-se em critérios clínicos distribuídos em categorias centrais, principais e sugestivas. O critério central obrigatório é a presença de demência progressiva, com prejuízo considerável na vida social ou ocupacional, frequentemente marcado por déficits de atenção, funções executivas e habilidades visuoespaciais. Para ser provável, requer ao menos duas das características principais: (a) flutuações cognitivas significativas, (b) alucinações visuais recorrentes/espontâneas e (c) sintomas motores de parkinsonismo. Com apenas um desses critérios, classifica-se a DCL como possível [5;12].

Além disso, características sugestivas podem fortalecer o diagnóstico: distúrbio comportamental do sono REM (RBD), grande sensibilidade a antipsicóticos e redução significativa da captação de dopamina nos gânglios da base, evidenciada por neuroimagem funcional. Se um critério principal se associa a alguma sugestiva, define-se DCL provável; caso contrário, a presença isolada de elementos sugestivos indica DCL possível [6].

Há também características de suporte, menos específicas, mas que corroboram o diagnóstico, tais como quedas frequentes, síncope, perdas transitórias de consciência,

disfunções autonômicas graves, alucinações não visuais, delírios sistematizados e depressão. Exames complementares podem revelar preservação relativa do lobo temporal medial, hipometabolismo em PET ou SPECT (notadamente na região occipital), baixa captação cardíaca de metaiodobenzilguanidina (MIBG) e desaceleração no eletroencefalograma, por vezes com ondas lentas proeminentes [4;5].

A inclusão do RBD como característica central tem o potencial de elevar a sensibilidade diagnóstica sem comprometer a especificidade. Em contrapartida, o uso de antipsicóticos como teste diagnóstico é contraindicado devido ao risco de reações adversas graves em cerca de metade dos pacientes [4]. Além disso, a cognição flutuante, elemento-chave no diagnóstico de DCL, permanece difícil de mensurar, exigindo instrumentos mais bem validados e padronizados [6].

Sugere-se também que o comprometimento visuoespacial seja considerado como critério central, dada sua alta prevalência na DCL. Entretanto, sinais como alucinações visuais, flutuações cognitivas e parkinsonismo espontâneo exibem maior especificidade nos estágios iniciais a moderados da demência, sendo comuns igualmente em fases avançadas da DA [4;11]. Já a redução da captação do transportador de dopamina (avaliada por SPECT) melhora a sensibilidade e especificidade na distinção entre DCL e DA, mas não discrimina outras demências parkinsonianas, como paralisia supranuclear progressiva ou degeneração corticobasal [5].

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), publicado pela American Psychiatric Association, classifica a DCL como “transtorno neurocognitivo maior com corpos de Lewy”, alinhando-se aos critérios supracitados, mas sem citar a baixa captação de dopamina como sugestão diagnóstica — algo que pode reduzir a sensibilidade. Quando a demência se instala no contexto de uma DP já estabelecida, não há consenso clínico ou biológico que permita separar nitidamente DDP de DCL [8]. Além disso, o diagnóstico de DCL torna-se menos provável quando outras condições, em especial doenças cerebrovasculares, explicam suficientemente os sintomas, ou quando o parkinsonismo só aparece em estágios avançados da demência [7].

Por fim, a avaliação diagnóstica e o manejo clínico da DCL requerem a participação ativa de familiares e cuidadores, uma vez que o paciente, comumente, não

tem percepção plena da gravidade de seus sintomas. Recomenda-se ainda o uso sistemático de escalas estruturadas, como o Inventário Neuropsiquiátrico (NPI), para monitorar a frequência, a intensidade e a evolução dos quadros neuropsiquiátricos [4].

3.11 Tratamento/ Manejo

Apesar de não existirem, até o momento, terapias que impeçam a progressão da demência por corpos de Lewy (DCL) e o consequente agravamento cognitivo, o cuidado dos pacientes envolve intervenções não farmacológicas associadas ao tratamento farmacológico. Deve-se ter especial cautela ao prescrever medicamentos, ponderando riscos e benefícios para cada paciente [5;6].

Principais opções terapêuticas

1. Antiparkinsonianos (levodopa)

- Amenizam sintomas motores extrapiramidais (rigidez, tremor, bradicinesia) [5].
- Estudos observacionais sugerem melhora variável na DCL (32–50%), enquanto em pacientes com DDP a resposta costuma ser maior (65–70%). Cerca de um terço dos pacientes com DCL desenvolve sintomas psicóticos ao usar levodopa, exigindo monitoramento cuidadoso.

2. Inibidores da colinesterase (donepezil, rivastigmina, galantamina)

- Reduzem sintomas neuropsiquiátricos, estabilizam a cognição e podem melhorar as atividades de vida diária, diminuindo a sobrecarga do cuidador [4].
- A escolha do fármaco depende de fatores como facilidade de administração, efeitos adversos, comorbidades, custo e preferência do cuidador.

- A rivastigmina frequentemente causa mais efeitos colaterais que a donepezil, mas sua formulação transdérmica (adesivo) minimiza reações gastrointestinais.
- Embora doses elevadas de donepezila (15 mg/dia) possam oferecer benefícios adicionais, estas se associam a mais efeitos adversos.

3. Neurolépticos (clozapina, olanzapina, quetiapina)

- Utilizados para controlar delírios e alucinações, porém apresentam risco elevado de reações adversas em DCL, dada a hipersensibilidade a bloqueadores dopaminérgicos.
- O uso indevido de neurolépticos pode desencadear sintomas extrapiramidais e até síndrome de sensibilidade neuroléptica [5].

4. Antidepressivos

- Preferencialmente inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) ou de serotonina-noradrenalina (IRSN).
- Antidepressivos tricíclicos devem ser evitados devido aos efeitos anticolinérgicos, que podem agravar disfunções cognitivas e alucinações visuais [5;7;11].
- Pequenos ensaios com citalopram na DCL apontam eficácia limitada e possíveis efeitos adversos. Estudos em Parkinson sugerem algum benefício com paroxetina e venlafaxina, mas faltam evidências conclusivas específicas para DCL [4;6].

Desafios e especificidades do tratamento

- Correção dos sintomas neuropsiquiátricos: Apesar da existência de opções como os inibidores da colinesterase e neurolépticos, muitos sintomas — especialmente apatia, agressão e psicose — podem ser refratários, causando considerável sobrecarga aos cuidadores.
- Fármacos para distúrbios motores: Não há ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos que avaliem especificamente a levodopa em DCL. Entretanto, a resposta

motora é, em geral, menos robusta que na demência associada à Doença de Parkinson, e até um terço dos pacientes desenvolve psicose, requerendo supervisão.

- Distúrbios do sono: O transtorno comportamental do sono REM (RBD) na DCL é frequentemente manejado com clonazepam e melatonina [4;11]. No entanto, faltam estudos robustos para determinar o perfil de segurança e eficácia dessas intervenções em longo prazo.
- Ensaio recentes: Uma meta-análise apontou que a adição de zonisamida à levodopa pode melhorar sintomas motores em DCL e DDP, mas ainda são necessárias mais pesquisas para confirmar resultados e definir a segurança no longo prazo.

Considerações finais sobre o manejo:

Por ora, as abordagens para sintomas neuropsiquiátricos na DCL, como ansiedade, depressão e psicose, ainda carecem de evidências robustas. É essencial aprofundar a pesquisa sobre intervenções não farmacológicas específicas, identificar quais sintomas respondem melhor aos inibidores da colinesterase, esclarecer a real eficácia da memantina e avaliar o uso de antipsicóticos e antidepressivos com maior segurança. Além disso, medidas de apoio aos cuidadores e estratégias multidisciplinares (por exemplo, fisioterapia, terapia ocupacional) podem colaborar para melhorar a qualidade de vida do paciente e de sua rede de apoio.

Em resumo, embora diversas opções terapêuticas já sejam utilizadas na prática clínica para o manejo da DCL, muitas ainda não dispõem de estudos de alta qualidade que comprovem sua eficácia e segurança. O desenvolvimento de novas pesquisas sobre tratamento farmacológico e não farmacológico será fundamental para oferecer abordagens mais eficazes e individualizadas aos pacientes com demência por corpos de Lewy.

4. CONCLUSÃO:

A DCL é uma condição neurodegenerativa complexa, caracterizada pela presença de corpos e neuritos de Lewy, onde a alfa-sinucleína desempenha papel central no processo patológico. Embora os avanços na elucidação dos mecanismos fisiopatológicos, genéticos e das co-patologias associadas à DCL sejam notórios, persistem lacunas importantes que justificam a necessidade de investigações futuras

No cenário clínico, a DCL se destaca pela combinação de sintomas cognitivos, neuropsiquiátricos e motores, que frequentemente se sobrepõem às manifestações de outras demências, dificultando o diagnóstico diferencial. A busca por biomarcadores sensíveis e específicos, assim como por critérios diagnósticos bem estabelecidos, constitui um desafio contínuo, mas também uma oportunidade para aprimorar o reconhecimento precoce da doença.

O manejo terapêutico atual concentra-se principalmente na redução de sintomas e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes, envolvendo tanto estratégias farmacológicas (inibidores da colinesterase, levodopa, neurolépticos, antidepressivos) quanto não farmacológicas (intervenções cognitivas, suporte aos cuidadores). No entanto, muitas dessas abordagens não dispõem de estudos robustos que confirmem sua eficácia e segurança especificamente em DCL, realçando a necessidade de pesquisas adicionais.

Dessa forma, pesquisas futuras são essenciais para aprofundar a compreensão dos mecanismos patogênicos da DCL, validando biomarcadores de diagnóstico e prognóstico, bem como desenvolvendo intervenções terapêuticas mais eficazes e individualizadas. O sucesso nesse empreendimento poderá não apenas reduzir a morbidade e a mortalidade associadas à doença, mas também ampliar as possibilidades de suporte integral aos pacientes e aos seus cuidadores, contribuindo para uma melhor qualidade de vida de todos os envolvidos.

REFERÊNCIAS

1. Minayo C, Coimbra CEA Jr. Antropologia, saúde e envelhecimento. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2002. Disponível em: <https://static.scielo.org/scielobooks/d2frp/pdf/minayo-9788575413043.pdf>. Acesso em: 4 mar 2024.
2. Santos CS, Bessa TA, Xavier AJ. Fatores associados à demência em idosos. *Cien Saude Colet.* 2020;25(2):603-11.
3. Talmelli LF, Vale FAC, Gratão ACM, Kusumota L, Rodrigues RAP. Doença de Alzheimer: declínio funcional e estágio da demência. *Acta Paul Enferm.* 2013;26(3):219-25.
4. Tavares A, Azeredo C. Demência com corpos de Lewy: uma revisão para o psiquiatra. *Rev Psiquiatr Clin.* 2003;30(1):29-34.
5. Tatsch MF, Nitrini R, Louzã Neto MR. Demência com corpúsculos de Lewy: uma entidade distinta com tratamento específico?. *Rev Bras Psiquiatr.* 2002;24(3):152-6.
6. Gomes SC, Vecchia DD. Demência com corpos de Lewy: uma abordagem integrada da literatura. *Rev Uniandrade.* 2019;20(3). Disponível em: <https://revista.uniandrade.br/index.php/revistauniandrade/article/download/1545/1137>. Acesso em: 4 mar 2024.
7. Negrão EF. Diagnóstico precoce da demência de corpos de Lewy. [Artigo de Revisão]. Coimbra: Universidade de Coimbra; 2014. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/31879/1/TESE%20FINAL%20EDUARDO%20NEGRAO.pdf>. Acesso em: 4 mar 2024.
8. Lee JA, et al. Tratamento dos sintomas motores na Doença de Parkinson e DCL. *Braz J Integr Health Sci.* 2019;9(3):45-56.
9. Duffy PB, et al. Doença de corpos de Lewy: revisão sobre características clínicas e neuropatológicas. *Dement Neuropsychol.* 2019;13(4):408-15.
10. McKeith IG, et al. Prodromal and early Lewy body dementias. *Mol Neurodegener.* 2023;18:22.
11. Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Non-Alzheimer's dementia 2: Lewy body dementias. *Lancet.* 2015;386(10004):1683-1697. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5792067/>. Acesso em: 7 mar 2025.
12. Taylor JP, McKeith IG, Burn DJ, Boeve BF, Weintraub D, Bamford C, et al. New evidence on the management of Lewy body dementia. *Lancet Neurol.* 2019;19(2):157-169. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7017451/>. Acesso em: 7 mar 2025.
13. Martin WR, Younce JR, Campbell MC, Racette BA, Norris SA, Ushe M, et al. Neocortical Lewy body pathology parallels Parkinson's dementia, but not always. *Ann Neurol.* 2022;93(1):184-195. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10321306/>. Acesso em: 7 mar 2025.

14. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Tredici KD. States in the development of Parkinson's disease – related pathology. *Cell Tissue Res.* 2004;318(1):121-34.