

Artigo de Revisão

Demência com corpos de Lewy: abordagem clínica e terapêutica

Dementia with Lewy bodies: clinical and therapeutic management

Antônio Lúcio Teixeira-Jr¹, Francisco Cardoso².

RESUMO

A demência com corpos de Lewy (DCL) é uma das principais causas de demência, sendo parte de um espectro clínico de doenças com inclusões neuronais denominadas corpos de Lewy, que inclui a doença de Parkinson. Do ponto-de-vista clínico, a DCL caracteriza-se por flutuação cognitiva, alucinações visuais e parkinsonismo espontâneo. O tratamento farmacológico baseia-se no emprego de inibidores de colinesterase, objetivando atenuar os déficits cognitivos e as alterações comportamentais. O emprego de neurolépticos deve ser evitado face à grande sensibilidade desses pacientes aos mesmos.

Unitermos: Demência com corpos de Lewy, Doença de Parkinson, Inibidores de colinesterase, Neurolépticos.

Citação: Teixeira-Jr AL, Cardoso F. Demência com corpos de Lewy: abordagem clínica e terapêutica. Rev Neurociências 2005; 13(1):028-033.

SUMMARY

Dementia with Lewy bodies (DLB) is one the commonest cause of dementia. It is part of a clinical spectrum of diseases with neuronal inclusions called Lewy bodies, including Parkinson's disease. DLB is clinically characterized by fluctuating cognition, visual hallucinations and spontaneous parkinsonism. Pharmacological treatment is based on cholinesterase inhibitors aiming at controlling cognitive deficits and behavioral disorders. The use of neuroleptics must be avoided since these patients are particularly sensitive to them.

Keywords: Dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease, Cholinesterase inhibitors, Neuroleptics.

Citation: Teixeira-Jr AL, Cardoso F. Dementia with Lewy bodies: clinical and therapeutic management. Rev Neurociências 2005; 13(1):028-033.

INTRODUÇÃO

Demência é uma síndrome clínica caracterizada pelo declínio progressivo em múltiplos domínios cognitivos, comprometendo o funcionamento só-

cio-ocupacional do indivíduo¹. A definição do DSM-IV² é a mais amplamente empregada, especificando que para o diagnóstico de demência há necessidade de comprometimento da memória e, pelo menos, um dos seguintes transtornos

Trabalho realizado: Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG

1 - Médico Neurologista e Psiquiatra. Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

2 - Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG.

Endereço para correspondência:

Antônio Lúcio Teixeira-Jr.

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, UFMG

Avenida Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, Belo Horizonte (MG), Brasil.

CEP 30130-100

E-mail: altexjr@hotmail.com

Trabalho recebido em 28/01/05. Aprovado em 20/03/05.

cognitivos: afasia, apraxia, agnosia ou distúrbio da função executiva. Exige ainda que os déficits cognitivos não ocorram exclusivamente no curso de estado confusional ou *delirium*².

Com o aumento da expectativa de vida ao longo do século XX, a demência passou a ser considerada um importante problema clínico. Isso porque a prevalência de demência duplica a cada 5 anos a partir dos 60 anos de idade, sendo estimada em 1% em indivíduos de 60 a 65 anos e acima de 30% depois dos 80 anos de idade. Conclui-se, portanto, que a idade é fator fundamental associado à manifestação de quadro demencial.

Nesse sentido, as principais causas de demência são as doenças neurodegenerativas, responsáveis por 60 a 70% dos casos. A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa entre as doenças degenerativas, sendo também importantes a demência com corpos de Lewy (DCL) e a demência fronto-temporal^{3,4}. Entre as demências secundárias, destaca-se a demência vascular (DV) resultante de diferentes quadros isquêmicos cerebrais, sendo responsável por 10-20% dos casos. Outras demências secundárias incluem processos infecciosos (neurossífilis, demência associada ao HIV), metabólicos (hipotireoidismo, deficiência de vitamina B12) e estruturais cerebrais (tumor, hematoma).

É importante destacar recente estudo epidemiológico em Catanduva, interior do estado de São Paulo, realizado por Herrera et al (2002)⁵ que encontraram prevalência de demência de 7,1% em indivíduos acima de 65 anos de idade. DA foi responsável por 55,1% dos casos, DV por 9,3% e DA associada a DV por 14,4%. Demência fronto-temporal e DCL responderam, respectivamente, por 2,6% e 1,7% dos casos⁵. Estudos epidemiológicos realizados em serviços universitários brasileiros observaram valores similares aos obtidos nesse estudo comunitário⁶. Entretanto, estudos conduzidos em instituições terciárias européias, com o diagnóstico confirmado por exame anátomo-patológico, tendem a mostrar um perfil diferente das etiologias das demências, situando a DCL como a segunda causa mais comum. Nesses estudos, a DCL seria responsável por cerca de 10 a 15% dos casos⁷.

O objetivo do presente trabalho é discutir as características clínicas da DCL e as perspectivas da terapêutica farmacológica.

CLÍNICA E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY (DCL)

A DCL foi descrita originalmente em 1961⁸. Até meados da década de 1980, era considerada uma entidade rara, pois apenas cerca de 50 casos tinham sido relatados até então. Entretanto, o desenvolvimento de técnicas imuno-histoquímicas, no primeiro momento anti-ubiquitina e mais recentemente anti-a-sinucleína, permitiu o reconhecimento da DCL como importante causa de demência⁷. Isso porque o diagnóstico etiológico definitivo das demências depende do estudo anátomo-patológico cerebral.

Do ponto-de-vista patológico, a DCL caracteriza-se pela presença de inclusões citoplasmáticas neuronais eosinofílicas arredondadas denominadas corpos de Lewy, que se distribuem difusamente no córtex cerebral e também nos núcleos monoaminérgicos do tronco encefálico. Os corpos de Lewy consistem em agregados de determinadas proteínas, como proteínas neurofilamentares, ubiquitina e, principalmente, a-sinucleína. Mais recentemente foram descritos os neuritos de Lewy que têm composição similar aos corpos de Lewy, mas arranjo tridimensional distinto, são alongados, e localização preferencial nos prolongamentos neuronais. Ressalta-se que a doença de Parkinson (DP) é definida patologicamente pela presença de corpos de Lewy em neurônios remanescentes da substância negra mesencefálica. Desse modo, a DCL e a DP vêm sendo consideradas manifestações distintas do espectro de doenças com corpos de Lewy ou sinucleinopatias^{9,10,11}.

Em 1996, foram propostos critérios clínicos para o diagnóstico da DCL¹² (**Tabela 1**). Esses critérios, quando comparados a critérios anátomo-patológicos, mostraram-se bastante específicos (80-95%) e moderadamente sensíveis (35-75%) para o diagnóstico de DCL^{7,13}.

Caracteristicamente, a DCL é uma demência, que por definição exige a presença de declínio cognitivo suficiente para interferir no funcionamento sócio-ocupacional do indivíduo, marcada pela presença de parkinsonismo espontâneo, alucinações visuais recorrentes e flutuação das funções cognitivas. Rigidez e bradicinesia são os sinais parkinsonianos mais frequentes, sendo incomum a ocorrência de tremor de repouso, sobretudo nos pacientes mais idosos. Apresentam uma distribui-

<p>1. A <i>característica fundamental</i> da DCL é o 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>
<p>2. Duas das seguintes <i>características centrais</i> são necessárias para o diagnóstico de DCL provável e uma para o diagnóstico de DCL possível:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Cognição flutuante com oscilações marcantes da atenção e do estado de alerta;b) Alucinações visuais recorrentes que são tipicamente bem formadas e detalhadas;c) Sinais de parkinsonismo espontâneo.
<p>3. <i>Características (de suporte)</i> que corroboram o diagnóstico de DCL:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Quedas repetidas;b) Síncope;c) Perdas transitórias da consciência;d) Sensibilidade aos neurolépticos;e) Ilusões sistematizadas;f) Transtornos do comportamento associado ao sono REM;g) Depressão.
<p>4. <i>Características (de exclusão)</i> que tornam menos provável o diagnóstico de DCL:</p> <ul style="list-style-type: none">a) História de acidentes vasculares cerebrais;b) Outras doenças sistêmicas ou neurológicas que interferem na performance cognitiva.

Tabela 1. Critérios para o diagnóstico clínico de demência com corpos de Lewy (DCL) possível e provável.

ção preferencialmente axial, o que interfere sobremaneira na capacidade de deambulação do paciente. Esses sinais estão presentes em 25 a 50% dos casos com DCL inicial, manifestando-se na grande maioria com a evolução da doença. De nota, o principal fator associado à não identificação de DCL em casos definidos posteriormente com estudo anátomo-patológico foi a ausência de sinais parkinsonianos nos mesmos¹³.

As alucinações visuais tendem a ser complexas e detalhadas, envolvendo, por exemplo, figuras humanas ou objetos animados. Os pacientes com alucinações visuais tendem a apresentar maior quantidade de corpos de Lewy em estruturas temporais, como o giro parahipocampal e a amígdala¹⁴. Em recente estudo com ressonância magnética funcional, Stebbins et al (2004)¹⁵ observaram que pacientes parkinsonianos com alucinações visuais apresentaram maior ativação de áreas frontais e subcorticais, como o núcleo caudado, e menor ativação do córtex visual se comparados a pacientes sem alucinações. A menor atividade occipital estaria relacionada à redução de resposta a estímulos visuais externos, enquanto a ativação frontal à liberação anômala

de imagens internas, predispondo ao desenvolvimento das alucinações visuais¹⁵. Postula-se também que as alucinações estejam associadas a déficits corticais mais significativos de acetilcolina, o que têm implicações terapêuticas na DCL⁷.

Muitos pacientes com DCL apresentam, além dos corpos de Lewy, achados patológicos típicos da DA, principalmente as placas amilóides. Uma série de estudos vem demonstrando que a concomitância desta patologia altera significativamente a apresentação clínica da DCL. Por exemplo, Ballard et al. (2004)¹⁶ demonstraram que quanto maior a presença de emaranhados neurofibrilares nos pacientes de DCL, maior a similaridade clínica com a DA e menor a frequência de sintomas alucinatórios.

Em relação à flutuação cognitiva, podem-se observar episódios recorrentes de *delirium*, com interferência no estado de consciência e de atenção sem causa aparente. Esses episódios têm duração variável de horas a dias. Os déficits atencionais e visuo-espaciais tendem a ser bastante pronunciados, podendo haver relativa preservação da memória e da linguagem nos casos iniciais¹⁷. Comparativamente a pacientes com DA,

os pacientes com DCL têm melhor rendimento em tarefas de memória verbal e pior em tarefas de habilidades visuo-espaciais. No Mini Exame do Estado Mental, por exemplo, a incapacidade de copiar os pentágonos é mais sugestiva de DCL que DA¹⁸. Na DCL as alterações de memória são principalmente de evocação e menos de aquisição ou de consolidação como ocorre na DA, sugerindo comprometimento preferencial de vias subcorticais envolvendo os núcleos da base¹⁹. Assim, a DCL exibe perfil misto de alterações neuropsicológicas corticais e subcorticais, o que reflete a natureza do processo patológico.

Outros sinais que sugerem o diagnóstico de DCL incluem a grande sensibilidade ao uso de neurolépticos, podendo ocorrer quadros graves de parkinsonismo e mesmo síndrome neuroléptica maligna, e a ocorrência de quedas repetidas. Esta pode relacionar-se tanto à instabilidade postural, que acompanha o parkinsonismo, como à susceptibilidade a síncope e outras alterações autonômicas também presentes na DCL. Distúrbios do sono são também freqüentes na DCL, especialmente a parassonia denominada transtorno do comportamento do sono REM que se caracteriza por comportamentos motores automáticos associados a fenômenos oníricos vívidos ou assustadores.

Os principais diagnósticos diferenciais da DCL incluem a demência na DP, a DA e a demência vascular. As síndromes parkinsonianas atípicas, como a atrofia de múltiplos sistemas, a paralisia supranuclear progressiva e a degeneração córtico-basal, também devem ser consideradas.

Na DCL, a ordem de manifestação dos sinais motores e cognitivos é variável, podendo mesmo ser simultânea. No caso de sinais motores parkinsonianos surgirem primeiramente, o paciente provavelmente receberá o diagnóstico inicial de DP. Se no intervalo de 12 meses após a manifestação desses sintomas motores, aparecerem déficits cognitivos, o diagnóstico desse paciente deverá ser modificado para DCL. Se os sintomas cognitivos só surgirem após esse período, o diagnóstico será demência na DP^{7,12}. Apesar da arbitrariedade do critério temporal de 12 meses, este se fundamenta na observação clínica que a maioria dos casos de demência na DP tende a manifestar-se na fase tardia ou avançada da doença. De nota, cerca de 40% dos pacientes com DP desenvolvem demência²⁰. Do ponto-de-vista clínico neuropsiquiátrico, há uma superposição

considerável entre a DCL e a demência na DP, impossibilitando a distinção entre as duas condições em uma avaliação transversal, o que reflete a similaridade do processo patológico subjacente^{10,17,20}. Ressalta-se que em estágios avançados da DA e outras demências, sinais parkinsonianos podem estar presentes.

Estudos empregando tomografia por emissão de fóton único, SPECT (do inglês "single-photon emission computed tomography") para avaliar a integridade do circuito nigro-estriatal sugerem que esse exame apresenta elevadas sensibilidade e especificidade na identificação de casos de DCL, o que representaria um considerável avanço no diagnóstico diferencial das demências^{21,22}.

TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY

A abordagem da DCL pode ser dividida esquematicamente em quatro etapas, a saber: de diagnóstico preciso, de identificação de sintomas-alvo, de intervenção não-farmacológica e de intervenção farmacológica⁷. Os sintomas-alvo incluem os sinais de parkinsonismo, as alterações disautonômicas, os déficits cognitivos e os sintomas psiquiátricos, como alucinações, delírios, distúrbios do sono e do comportamento.

Uma série de trabalhos indica que os inibidores de colinesterase, inicialmente desenvolvidos para o tratamento da DA⁴, são seguros e eficazes no tratamento dos sintomas cognitivos e psiquiátricos, como alucinações visuais, delírios, apatia e ansiedade, dos pacientes com DCL. A lógica para o emprego dessas medicações na DCL baseia-se na identificação de déficit colinérgico no cérebro desses pacientes superior ao observado na DA. O estudo multicêntrico, duplo-cego e placebo-controlado realizado por McKeith et al. (2000)²³ demonstrou benefício do emprego da rivastigmina (6 a 12 mg/dia) no controle de sintomas cognitivos e comportamentais de pacientes com DCL. Entretanto, após a suspensão do medicamento, a melhora clínica exibida tendia a desaparecer. Posteriormente, o mesmo grupo avaliou, em estudo aberto, o uso prolongado de rivastigmina por até 96 semanas em pacientes com DCL, evidenciando persistência do benefício terapêutico²⁴. Resultados similares aos obtidos com a rivastigmina foram demonstrados com o donepezil^{25,26}. Ressalta-se que a preocupação inicial com a possível

acentuação dos sintomas parkinsonianos na DCL com o uso de inibidores de acetilcolinesterase não se confirmou. O benefício terapêutico proporcionado por essa classe de drogas parece estender-se também à demência na DP^{20,27}.

A presença de sintomas psiquiátricos mais exuberantes representa um grande desafio no manejo do paciente com DCL face à grande sensibilidade do mesmo ao uso de neurolépticos com o desenvolvimento ou acentuação de parkinsonismo. Inicialmente é importante investigar eventuais fatores precipitantes que podem responder a modificações ambientais, como, por exemplo, a estruturação de uma rotina diária. Pode ser considerado também o uso pontual de benzodiazepínicos na vigência de quadros de agitação ou agressividade. Nos casos com sintomas psiquiátricos ou alterações comportamentais significativas ou persistentes, o emprego de neurolépticos deve ser muito criterioso, privilegiando as drogas atípicas, como a quetiapina e a clozapina^{20,28,29}.

Em relação aos sintomas parkinsonianos que acompanham a DCL, o manejo coincide com a abordagem terapêutica da doença de Parkinson³⁰, optando-se pelo emprego da menor dose possível de levodopa. A eficácia da levodopa no controle dos

sintomas motores da DCL parece, entretanto, ser inferior ao obtido na doença de Parkinson.

CONCLUSÕES

A DCL é uma das principais causas de demência degenerativa, pertencendo ao grupo das sinucleinopatias, que inclui também a doença de Parkinson. Caracteriza-se tipicamente pela presença de declínio cognitivo associado a flutuações do estado de alerta e de atenção, parkinsonismo espontâneo e alucinações visuais. Outros sintomas importantes são quedas repetidas, sensibilidade aos neurolépticos e transtorno comportamental do sono REM. Como a variabilidade fenotípica pode ser considerável, há a necessidade de aprimoramento e desenvolvimento de métodos clínicos e de imagem para maior acurácia diagnóstica da DCL. Baseando-se na constatação do significativo déficit colinérgico cerebral na DCL, os inibidores da colinesterase vêm constituindo o principal instrumento terapêutico para o controle dos sintomas cognitivos e comportamentais. Entretanto, estudos devem ser realizados para a melhor definição do papel desses medicamentos no tratamento a longo prazo dos pacientes com DCL. Os neurolépticos devem ser evitados na DCL.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidenced based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1143-1153.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
3. Snowden JS, Neary D, Mann DM. Frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 140-143.
4. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 56-67.
5. Herrera E, Caramelli P, Silveira AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002; 16: 103-108.
6. Takada LT, Caramelli P, Radanovic M, et al. Prevalence of potentially reversible dementias in a dementia outpatient clinic of a tertiary university-affiliated hospital in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61: 925-929.
7. McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, et al. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol* 2004; 3: 19-28.
8. Okazaki H, Lipkin LE, Aranson SM. Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriplegia in flexion. *J Neurol Pathol Exp Neurol* 1961; 20: 237-244.
9. Greicius MD, Geschwind MD, Miller BL. Presenile dementia syndromes: an update on taxonomy and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 691-700.
10. Aarsland D, Ballard CG, Halliday G. Are Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies the same entity? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17: 137-145.
11. McKeith I, Mosimann UP. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *Parkinsonism Rel Disord* 2004; 10: s15-s18.
12. McKeith I, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1113-1124.

13. McKeith I, Ballard GG, Perry RH, et al. Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54: 1050-1058.
14. Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 2002; 125: 391-403.
15. Stebbins GT, Goetz CG, Carillo MC, et al. Altered cortical visual processing in PD with hallucinations: a fMRI study. *Neurology* 2004; 63: 1409-1416.
16. Ballard CG, Jacoby R, Del Ser T, et al. Neuropathological substrates of psychiatric symptoms in prospectively studied patients with autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 843-849.
17. Horimoto Y, Matsumoto M, Nakazawa H, et al. Cognitive conditions of pathologically confirmed dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol Sci* 2003; 216: 105-108.
18. Ala TA, Hughes LF, Kyrouac GA, Ghobrial MW, Elble RJ. Pentagon copying is more impaired in dementia with Lewy bodies than in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 483-488.
19. Teixeira-Jr AL, Cardoso F. Neuropsiquiatria dos núcleos da base: uma revisão. *J Bras Psiquiatr* 2004; 53: 153-158.
20. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 229-237.
21. Walker Z, Costa DC, Walker RW, et al. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic ligand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 134-140.
22. O'Brien JT, Colloby S, Fenwick J, et al. Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2004; 61: 919-925.
23. McKeith I, Del Ser T, Spano P, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356: 2031-2036.
24. Grace J, Daniel S, Stevens T, et al. Long-term use of rivastigmine in patients with dementia with Lewy Bodies: an open-label trial. *Int Psychogeriatr* 2001; 13: 199-205.
25. Samuel W, Caligiuri M, Galasko D, et al. Better cognitive and psychopathologic response to donepezil in patients prospectively diagnosed as dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 794-802.
26. Aarsland D. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 708-712.
27. Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2509-2518.
28. Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 757-763.
29. Wint DP, Okun MS, Fernandez HH. Psychosis in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17: 127-136.
30. Teixeira-Jr AL, Cardoso F. Tratamento inicial da doença de Parkinson. *Revista Neurociências* 2004; 12: 146-151.