

## ALTERAÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS NA DEMÊNCIA POR CORPOS DE LEWY

### NEUROPSYCHOLOGICAL CHANGES IN LEWY BODIES DEMENTIA

Francis Moreira da Silveira<sup>1</sup>

**RESUMO:** A demência por corpos de Lewy é a segunda forma mais comum de demência neurodegenerativa, na qual estão presentes por flutuações cognitivas, parkinsonismo motor, alucinações visuais e redução acentuada da atividade dopaminérgica nos gânglios da base. Os principais tratamentos farmacológicos propostos têm sido a base de cloridrato de donepezila, rivastigmina, galantamina, memantina e olanzapina. Já os tratamentos não farmacológicos consistem em intervenções psicológicas para identificação das alucinações visuais, psicoeducação, exercícios físicos, musicoterapia, fisioterapia, eletroconvulsoterapia e outras. Por ser uma patologia com grande prevalência, são necessárias pesquisas que possibilitem diagnósticos mais rápidos, confiáveis e tratamentos mais seguros e eficientes, uma vez que existe uma carência em relação a outras doenças neurodegenerativas como Parkinson e Alzheimer.

126

**Palavras-chaves:** Corpos de Lewy. Demência. Doença Neurodegenerativa.

**ABSTRACT:** Lewy body dementia is the second most common form of neurodegenerative dementia, in which they are present due to cognitive fluctuations, motor parkinsonism, visual hallucinations and markedly reduced dopaminergic activity in the basal ganglia. The main pharmacological treatments proposed have been donepezil hydrochloride, rivastigmine, galantamine, memantine and olanzapine. Non-pharmacological treatments, on the other hand, consist of psychological interventions for visual hallucinations, physical exercises, music therapy, physiotherapy, electroconvulsive therapy and others. As it is a pathology with great prevalence, research is needed to enable faster, more reliable diagnoses and safer and more efficient treatments, since there is a shortage in relation to other neurodegenerative diseases such as Parkinson and Alzheimer.

**Keywords:** Lewy bodies. Dementia. Neurodegenerative disease.

---

<sup>1</sup> Médico Psiquiatra – Membro efetivo da associação Brasileira de Neuropsiquiatria. E-mail: drfrancismsilveira@gmail.com.

## 1 INTRODUÇÃO

A demência por corpos de Lewy (DCL) consiste em uma patologia associada a depósitos cerebrais anormais da proteína alfa-sinucleína, os quais formam os corpos de Lewy, sendo considerada na atualidade a segunda causa neurodegenerativa mais comum de demência, somente atrás da Doença de Alzheimer (AMIN et al., 2020; MCKEITH, 2007; MCKEITH et al., 1996).

Ainda que seja considerada uma patologia neurodegenerativa de extrema importância e grande prevalência, as vias bioquímicas pelas quais ocorre o depósito da proteína citada, ainda não estão completamente elucidados. Enquanto que a literatura acerca do processo inflamatório presente na Doença de Alzheimer tem sido amplamente explorada, as peculiaridades deste mesmo processo para a demência por corpos de Lewy ainda não foram estabelecidas devido a resultados inconsistentes atribuídos, principalmente, ao papel de células da micróglia ativada e sua imunorreatividade no tecido nervoso entre os grupos experimentais e controle (AMIN et al., 2020; MCKEITH, 2007).

A DCL tem um desenvolvimento considerado preditor de mau prognóstico em termos de taxa do declínio cognitivo, mortalidade, qualidade de vida e custos médicos em comparação com a doença de Alzheimer. E, existe pouca exploração dos fenótipos clínicos do estágio de pré-demência de DCL e, por isso, são necessárias mais informações para o diagnóstico precoce desta patologia (BOSTRÖM et al., 2007a, 2007b).

Portanto, o objetivo do presente trabalho é a produção de uma revisão bibliográfica atual e acessível à comunidade acadêmica a respeito das alterações neuropsicológicas na Demência por Corpos de Lewy. Para isso, será produzida uma contextualização acerca do tema, a qual permite que sejam discutidos importantes parâmetros como epidemiologia, histórico, critérios psicopatológicos os quais possam ser relacionados com a discussão das alterações neuropsicológicas, intervenções e tratamentos mais modernos e eficientes da atualidade.

Com isso, a revisão bibliográfica será realizada a partir da busca ativa de artigos científicos, dissertações de mestrado e teses de doutorado relevantes e pertinentes ao tema, com foco em trabalhos mais recentes os quais possam ajudar na compreensão do panorama atual acerca da Demência por corpos de Lewy.

## 2 DESENVOLVIMENTO

### 2.1 EPIDEMIOLOGIA

As doenças neurodegenerativas são provavelmente um dos mais importantes desafios no que se refere à saúde na atualidade e em um futuro próximo, tanto para os setores públicos quanto privados. Isto deve-se principalmente às enormes mudanças demográficas que caracterizaram a segunda metade do século XX (AARSLAND, 2020; COOPER et al., 2000; VOS et al., 2015).

Alguns trabalhos recentes indicam claramente a presença de duas tendências relacionadas: a primeira delas é declínio global das taxas de mortalidade e, adicionalmente, a idade mais avançada na morte (AARSLAND, 2020; VOS et al., 2015).

Estas tendências resultam das mudança no padrão geral de doenças e mortes, com prevalência crescente de doenças neurológicas relacionadas ao envelhecimento, como demências e alguns distúrbios do movimento, bem como o aumento da mortalidade devido a este tipo de patologias, uma vez que houve um declínio de outros tipos de patologias observadas em décadas anteriores como as doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (AARSLAND, 2020; COOPER et al., 2000).

128

Considerando a dificuldade de diagnóstico, identificação de casos de DCL e também a ausência de padronização de estudos acerca da patologia e seus fatores de risco e proteção em seu desenvolvimento, há uma dificuldade em indicar dados que sejam concretos, definitivos ou que possam ser extrapolados para populações diferentes das avaliadas (MOSIMANN et al., 2004; SILVA; GUNATILAKE; SMITH, 2003).

Outro ponto a ser discutido é o fato de que há uma frequência considerável de casos em que existe a deposição do corpo de Lewy mas sem o desenvolvimento do distúrbio clínico propriamente dito (SILVA; GUNATILAKE; SMITH, 2003; YAMADA et al., 2002).

A DCL é atualmente considerada como o segundo tipo mais comum de demência degenerativa em pessoas idosas, sendo responsável por 10-15% dos casos na autópsia (MOSIMANN et al., 2004; STEVENS et al., 2002; YAMADA et al., 2002).

Em estudos populacionais de pessoas com mais de 65 anos, a prevalência de DCL variou de 0,1% (SILVA; GUNATILAKE; SMITH, 2003) para 2,0% da população (STEVENS et al., 2002) e entre 2,8% (YAMADA et al., 2002) e 30,5% (STEVENS et al., 2002) dos casos de demência.

Em outros trabalhos, a incidência de DCL foi 3,5 por 100.000 pessoas/ano, e foi observado o aumento da prevalência com a idade, e foi maior nos homens do que nas mulheres, especialmente depois 60 anos de idade (BACH et al., 2011).

Um estudo sobre a prevalência projetada de demência para 2030 e 2050 relataram que a prevalência de DCL em 2050 aumentará em 131% no EUA (BACH et al., 2011).

## 2.2 HISTÓRICO

No ano de 1923, F. H. Lewy publicou um estudo clínico-patológico com 43 pacientes com Mal de Parkinson, onde sugeriu uma relação entre os corpos de inclusão designados por Tretiakoff como corpos de Lewy (LB's) e demência (TRÉTIAKOFF, 1919).

Em 1961, Okazaki et al. encontraram inclusões intracitoplasmáticas argentofílicas no córtex, sistema límbico e tronco cerebral pigmentado em dois pacientes com demência sem características parkinsonianas significativas. Posteriormente, entre 1976 e 1984, vários grupos descreveram pacientes com progressão demência, características parkinsonianas, psicose e insuficiência vegetativa, cujo cérebro mostraram numerosos LBs corticais e subcorticais combinados com ou desprovido de alterações neuropatológicas típicas de Alzheimer (IKEDA; HORI; BODE, 1980; KOSAKA; MEHRAEIN, 1979; OKAZAKI; LIPKIN; ARONSON, 1961).

Foi só em 1994 que Kosaka et al. cunhou o termo doença do corpo de Lewy e distinguiu 3 subtipos: Grupo A (tipo difuso) com numerosos NV no tronco encefálico, diencéfalo, gânglios da base e córtex. Grupo B (tipo de transição) com numerosos LBs no tronco encefálico e no diencéfalo e menos LBs em os gânglios da base e o córtex e Grupo C (tipo de tronco encefálico) com LBs esparsos no córtex e nos gânglios da base, mas numerosos LBs no tronco encefálico e o diencéfalo. Além disso, o autor diferenciava o puro e o comum (mista) doença difusa de corpos de Lewy de acordo com a ausência ou presença, respectivamente, de lesões típicas de Alzheimer (KOSAKA et al., 1984; KOSAKA; MEHRAEIN, 1979).

## 2.3 CRITÉRIOS PSICOPATOLÓGICOS

A demência por corpos de Lewy é considerada uma sinucleinopatia e patologicamente é distinguida pela presença de corpos de Lewy, que são inclusões intracelulares com núcleo eosinofílico e marcadas por um halo periférico.

Estruturalmente, corpos de Lewy são compostos de material filamentososo que irradia de um núcleo denso de elétrons. Sua formação é resultando do transporte anormal de neurofilamentos da modificações de proteínas do citoesqueleto.

Corpos de Lewy foram inicialmente observados em pacientes com Mal de Parkinson por Lewy em 1912 (MAYO; BORDELON, 2014) e, desde então, tem sido observados por diversos outros grupos que identificaram corpos de Lewy corticais e subcorticais em LBD, que não necessariamente demonstram o halo característico, mas podem ser identificados com coloração para  $\alpha$ -sinucleína e ubiquitina (KOSAKA, 1978).

No Mal de Parkinson, os corpos de Lewy são caracteristicamente encontrados principalmente na substância negra e nos núcleos do tronco cerebral, enquanto em DCL eles são encontrados não apenas na substância negra e núcleos do tronco cerebral, como também no sistema límbico, no córtex parahipocampal e amígdala (MCKEITH, 2007).

A demência da doença de Parkinson também pode exibir Lewy corpos difusos, tornando o diagnóstico patológico um desafio. A demência causada por corpos de Lewy também pode demonstrar algumas características patológicas da Doença de Alzheimer, incluindo Depósitos  $\beta$ -amiloides e emaranhados neurofibrilares de tau, embora em densidade mais baixa do que Doença de Alzheimer (MCKEITH, 2007; MCKEITH et al., 1996).

Os distúrbios do corpo de Lewy foram associados à mutações do gene da  $\alpha$ -sinucleína, resultando em alta concentrações e acúmulos da proteína  $\alpha$ -sinucleína (OVERK; MASLIAH, 2014; ZARRANZ et al., 2004). Este processo também é exacerbado pela inibição da ubiquitina, já que a ubiquitina normalmente auxilia na degradação da  $\alpha$ -sinucleína via proteassomas (ERIKSEN et al., 2003).

O exato efeito dos corpos de Lewy no curso da doença permanece obscuro. Presume-se que tanto as protofibrilas como os corpos de Lewy são neurotóxicos (OVERK; MASLIAH, 2014) uma vez que há evidências que a presença de  $\alpha$ -sinucleína extracelular pode contribuir aos sintomas de demência (OVERK; MASLIAH, 2014; SCHULZ-SCHAEFFER, 2010).

A demência com corpos de Lewy é caracterizada por uma perda considerável de neurônios colinérgicos no núcleo basal de Meynert, diminuição da colina acetiltransferase cortical, depleção de neurônios contendo dopamina e déficits de GABA e neurotransmissão

da serotonina. Essas alterações neuro-histoquímicas são potencialmente responsáveis pela demência, bem como seus sintomas motores (BALLARD et al., 2000, 2013).

## 2.4 ALTERAÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS

Em diferentes achados em trabalhos científicos, a presença de corpos de Lewy ocorre concomitantemente a presença de placas senis que são depósitos de proteína  $\alpha$ -amilóide e degeneração granulovacuolar (MCKEITH, 2007; MCKEITH et al., 1996; TRÖSTER, 2008).

Na DCL, assim como na Doença de Alzheimer (DA) a perda de neurônios colinérgicos produtores de Acetilcolina, são considerados responsáveis pela degradação do funcionamento cognitivo e emocional e a perda de neurônios dopaminérgicos, produtores de dopamina, é considerada responsável pela degradação do controle motor, como na Doença de Parkinson (DP) (BALLARD et al., 2000; TRÖSTER, 2008).

Assim, DCL é semelhante à demência resultante de DA e DP sendo, inclusive, frequentemente confundida em seus estágios iniciais com DA e / ou demência vascular. A sobreposição de neuropatologias e sintomas de apresentação (cognitivos, emocionais e motores) pode dificultar o diagnóstico diferencial (MCKEITH, 2007; MCKEITH et al., 1996).

## 2.5 INTERVENÇÃO DA PSIQUIATRIA

O diagnóstico da demência por corpos de Lewy é baseado na presença de sintomas motores ocorrem há pelo menos 1 ano antes da demência (MAYO; BORDELON, 2014). Embora uma série de estratégias farmacológicas sejam usadas na tentativa de melhorar os sintomas da demência por corpos de Lewy e embora as diretrizes clínicas recomendem inibidores da colinesterase para sintomas cognitivos e psiquiátricos, as evidências atuais para a gestão da gama de sintomas são limitados e ainda há dificuldade que seja estabelecido um protocolo seguro com base em evidências confiáveis (ROLINSKI et al., 2012; WANG et al., 2015).

Os principais dados de ensaios controlados e mais confiáveis disponíveis são para os fármacos cloridrato de donepezila, rivastigmina, galantamina, memantina, olanzapina, risperidona, piracetam, quetiapina, citalopram e yokukansan (TAYLOR et al., 2020).

Meta-análises indicaram melhorias com donepezila e rivastigmina, que são inibidores de colinesterase para cognição, sintomas psiquiátricos globais, alucinações, delírios e atividades diárias vivendo (sem agravar os sintomas motores do parkinsonismo), embora tenham apresentado eventos adversos (ROLINSKI et al., 2012; TAYLOR et al., 2020; WANG et al., 2015).

Evidências para galantamina sugerem benefícios potenciais para sintomas psiquiátricos e possivelmente para cognição. No entanto, os dados são limitados (TAYLOR et al., 2020).

Trabalhos que discutem o uso de memantina como possibilidade de tratamento também são controversos. Embora pareça ser bem tolerada, há trabalhos que não observaram benefícios aos pacientes ou mesmo resultados superiores aos do placebo. Enquanto outros sugerem algumas vantagens estatísticas consideráveis de seu uso em relação aos aspectos de atenção, sono, sobrecarga do cuidador e aspectos da qualidade de vida (LARSSON et al., 2011; TAYLOR et al., 2020).

Para olanzapina e quetiapina, as reduções nos sintomas psiquiátricos parecem ser limitadas por altos níveis de eventos adversos e Citalopram, piracetam e risperidona não parecem ser benéficos (TAYLOR et al., 2020).

Havia evidências fracas para a eficácia potencial de armodafinil / modafinil, levodopa, zonisamida, ramelteon, clonazepam, gabapentina, rotigotina, duloxetina, escitalopram, trazodona e clozapina, assim como Amantadina e selegilina. No entanto, tais estudos não incluíram controles. Foram realizados apenas ensaios individuais ou com amostragens pequenas e, portanto, não é possível conclusões confiáveis (MENG et al., 2019; TAYLOR et al., 2020; WANG et al., 2015).

## 2.6 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Considerando que a demência por corpos de Lewy é caracterizada por flutuações na atenção e estado de alerta, bem como recorrentes alucinações visuais e características motoras parkinsonianas, sendo amplamente considerado que consistem em dois distúrbios relacionados, no entanto, com similaridades consideráveis que se distinguem pelo tempo relativo do aparecimento dos sintomas cognitivos e motores (MCKEITH et al., 2005).

Na demência por corpos de Lewy pode ser observado uma evolução demencial antes dos sintomas motores parkinsonianos ou dentro de 1 ano após o seu início. Em contraste, a doença de Parkinson é diagnosticada se a demência se desenvolve após 1 ano de sintomas motores parkinsonianos. Com isso, os dois distúrbios compartilham uma fisiopatologia subjacente comum, mas provavelmente diferem na sequência por quais áreas do cérebro que sustentam a cognição e a função motora são afetadas (AARSLAND; LONDOS; BALLARD, 2009; MCKEITH et al., 2005).

Pacientes com demência por corpos de Lewy costumam ter alucinações visuais e podem ter mais probabilidade de ter delírios do que pessoas com outros tipos de demência (AARSLAND; LONDOS; BALLARD, 2009; BALLARD et al., 2000). Esses tipos de sintomas podem ser muito angustiantes para os pacientes e seus cuidadores, e são um fator de risco para a institucionalização precoce (BLACK; ALMEIDA, 2004; BRODATY; ARASARATNAM, 2012).

Tratamentos farmacológicos, no entanto, são limitados devido à sensibilidade adversa da condição aos neurolépticos (medicamentos antipsicóticos) (AARSLAND; LONDOS; BALLARD, 2009; BALLARD et al., 2000; MCKEITH et al., 1996) e medicamentos com efeitos antidepressivos também aparecem para ser mal tolerados em diversos casos sem nenhuma evidência clara embora mais pesquisas sejam necessárias (BALLARD et al., 2013; CULO et al., 2010; STINTON et al., 2015).

Ao mesmo tempo, os pacientes normalmente têm problemas motores parkinsonianos distúrbios e as respostas ao tratamento são limitados pelo fato de que alguns medicamentos antiparkinsonianos podem exacerbar os sintomas psicóticos e, uma vez que os efeitos desta patologia torna as pessoas que as possuem mais propensas a quedas, isso aumenta ainda mais os riscos do uso de medicamentos que exacerbar a hipotensão ortostática e prejudicar a cognição (MCKEITH et al., 2005).

Diversos trabalhos têm discutido as diferentes possibilidades de tratamentos e intervenções diante das alterações neuropsicológicas vinculadas à demência por corpos de Lewy.

As opções vão desde intervenções psicológicas para alucinações visuais (OTA et al., 2012), exercício físico (TABAK; AQUIJE; FISHER, 2013) sinalização de marcha (ROCHESTER et al., 2009) modificação ambiental por autoidentificação espelhada, uma

ilusão de que geralmente ocorre no contexto de demência (CONNORS; LANGDON; COLTHEART, 2015; GIL-RUIZ et al., 2013) musicoterapia (HSU et al., 2015) exercícios de terapia ocupacional (CIRO; HERSHEY; GARRISON, 2013) fisioterapia (DAWLEY, 2015) e intervenções posturais para prevenir a aspiração (LOGEMANN et al., 2008), terapia eletroconvulsiva (CONNORS; LANGDON; COLTHEART, 2015; YAMAGUCHI et al., 2016) estimulação magnética transcraniana (TAKAHASHI et al., 2009) estimulação transcraniana por corrente contínua (ELDER et al., 2016) a estimulação cerebral profunda (RICCIARDI et al., 2015).

A maioria dos trabalhos que propõem intervenções não farmacológicas consiste em estudos de casos que apenas examinaram os efeitos imediatos das intervenções em um contexto experimental e não avaliaram a eficácia de longo prazo e nem foram delineados como estudos clínicos randômicos com um grande número de pacientes avaliado, ou seja, existe na literatura certa carência de trabalhos que não apresentem tais limitações e que possam, de fato, serem considerados como protocolos claros e precisos de tratamentos.

A falta de pesquisas nesta área contrasta com a grande quantidade de pesquisas sobre intervenções não farmacológicas em outros tipos de demência (BENTVELZEN et al., 2017; BRODATY; ARASARATNAM, 2012)

Apesar da falta de pesquisas, no entanto, as intervenções não farmacológicas são provavelmente importantes na gestão da demência por corpos de Lewy, uma vez que o tratamento farmacológico de sintomas psicóticos e distúrbios do movimento nesta condição é limitado pelas dificuldades que os pacientes apresentam com tolerância de medicamentos de primeira linha (BRODATY; ARASARATNAM, 2012; LIVINGSTON et al., 2017).

Ao mesmo tempo, há evidências da eficácia de intervenções não farmacológicas para sintomas semelhantes em outras condições. No caso da psicose, por exemplo, intervenções multifatoriais, incluindo atividade física, terapia ocupacional e musicoterapia, apresentaram consideráveis evidência de eficácia em outros tipos de demência e mostraram reduzir agitação dos pacientes (BENTVELZEN et al., 2017; LIVINGSTON et al., 2017; POSTUMA et al., 2015).

No caso de distúrbios motores, intervenções como exercícios e treinamento de marcha foram considerados eficazes na doença de Parkinson e treinamento e suporte, por exemplo, foram observados como boas estratégias para reduzir tanto o sofrimento e

ansiedade dos cuidadores como sintomas neuropsiquiátricos dos pacientes (BENTVELZEN et al., 2017; ORGETA et al., 2015; POSTUMA et al., 2015).

## 2.7 AVANÇOS DA NEUROIMAGEM

Demência por corpos de Lewy é caracterizada por flutuações cognitivas, alucinações visuais e parkinsonismo motor, e por compartilhar características clínicas e patológicas com outros tipos de demência, como doença de Parkinson e de Alzheimer é frequentemente diagnosticada de forma incorreta. Adicionalmente, esta incerteza no diagnóstico, e devido as implicações importantes para o gerenciamento subsequente do paciente, é desejável que sejam usados métodos de diagnósticos os quais permitam elucidar o quadro clínico do paciente (KLEIN et al., 2010; PERNECZKY et al., 2008).

Diferentes técnicas de exames de imagem têm sido usadas para a detecção das alterações cerebrais como tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e tomografia por emissão de pósitrons (PET). Alguns dos achados de neuroimagem comumente discutidos são diferenças no metabolismo de glicose, hipometabolismo occipital, morfologia córtex occipital e alterações nas concentrações de neurotransmissores (DONAGHY; THOMAS; O'BRIEN, 2015; KLEIN et al., 2010; KOTAGAL et al., 2012).

Achados consistentes de hipoperfusão occipital em pacientes com LBD mostram um padrão distinto de hipometabolismo no córtex occipital, responsável pela associação visual [Digite texto]

e tem sido associada por alguns a alucinações visuais e em outros trabalhos, foram encontradas semelhanças nos perfis de déficit dopaminérgico entre DCL e Doença de Parkinson (EDISON et al., 2008; KOTAGAL et al., 2012).

Também foram observadas similaridades entre DCL e Alzheimer na deposição amilóide e seus níveis elevados de absorção, especialmente na região pré-frontal córtex, linha média e córtex parietal lateral, córtex temporal e estriado. A carga beta-amilóide nessas patologias têm sido relacionadas com taxas mais agressivas de comprometimento cognitivo (DONAGHY; THOMAS; O'BRIEN, 2015; EDISON et al., 2008).

Outro achado de neuroimagem encontrado em pacientes com LBD são déficits colinérgicos profundos, como N- [11C] metilpiperidin-4-il acetato e propionato especialmente na região talâmica e este padrão de deficiência colinérgica é similar à vista na doença de Parkinson e difere da distribuição espacial das deficiências colinérgicas presentes

na Doença de Alzheimer, onde os déficits são mais proeminentes no lóbulos temporais e não no tálamo (KOTAGAL et al., 2012; PERNECZKY et al., 2008).

Embora a área de neuroimagem tenha feito progressos substanciais no delineamento das características de imagem associadas aos subtipos de demência, a capacidade de detectar padrões estruturais que permitem uma previsão precisa do diagnóstico para indivíduos ainda apresenta limitações e precisam ser discutidas e forma mais aprofundada e padronizada (CHEN et al., 2020; KOTAGAL et al., 2012).

## 7 CONCLUSÃO

A demência com corpos de Lewy é a segunda forma mais forma comum de demência neurodegenerativa, ficando atrás somente da Doença de Alzheimer. É caracterizada por flutuações cognitivas flutuações, alucinações visuais e parkinsonismo motor e, portanto, compartilha características clínicas e patológicas com outros tipos de demência, como a Doença de Parkinson demência e de Alzheimer.

O presente trabalho destacou a necessidade clara e urgente de pesquisas nesta área. Possíveis barreiras para isso incluem desafios estabelecer o diagnóstico e distingui-lo de outros demências, a fim de desenvolver tratamentos farmacológicos ou não que sejam mais confiáveis, seguros e eficientes.

## REFERÊNCIAS

AARSLAND, D. Epidemiology and Pathophysiology of Dementia-Related Psychosis. **Dementia-Related Psychosis: Symptoms**, v. 81, 2020.

AARSLAND, D.; LONDOS, E.; BALLARD, C. Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies: different aspects of one entity. **International psychogeriatrics**, v. 21, n. 2, p. 216, 2009.

AMIN, J. et al. Neuroinflammation in dementia with Lewy bodies: a human post-mortem study. **Translational psychiatry**, v. 10, n. 1, p. 1-11, 2020.

BACH, J. et al. Projected numbers of people with movement disorders in the years 2030 and 2050. **Movement disorders**, v. 26, n. 12, p. 2286-2290, 2011.

BALLARD, C. et al. Delusions associated with elevated muscarinic binding in dementia with Lewy bodies. **Annals of neurology**, v. 48, n. 6, p. 868-876, 2000.

BALLARD, C. et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with dementias associated with cortical Lewy bodies: pathophysiology, clinical features, and pharmacological

management. **Drugs & aging**, v. 30, n. 8, p. 603–611, 2013.

BENTVELZEN, A. et al. A comprehensive review of the quality and feasibility of dementia assessment measures: the dementia outcomes measurement suite. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 18, n. 10, p. 826–837, 2017.

BLACK, W.; ALMEIDA, O. P. A systematic review of the association between the behavioral and psychological symptoms of dementia and burden of care. **International psychogeriatrics**, v. 16, n. 3, p. 295, 2004.

BOSTRÖM, F. et al. Patients with Lewy body dementia use more resources than those with Alzheimer's disease. **International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences**, v. 22, n. 8, p. 713–719, 2007a.

BOSTRÖM, F. et al. Patients with dementia with Lewy bodies have more impaired quality of life than patients with Alzheimer disease. **Alzheimer Disease & Associated Disorders**, v. 21, n. 2, p. 150–154, 2007b.

BRODATY, H.; ARASARATNAM, C. Meta-analysis of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. **American Journal of Psychiatry**, v. 169, n. 9, p. 946–953, 2012.

CHEN, Q. et al. Quantitative susceptibility mapping of substantia nigra in dementia with Lewy bodies: Neuroimaging/New imaging methods. **Alzheimer's & Dementia**, v. 16, p. e046236, 2020.

CIRO, C. A.; HERSHEY, L. A.; GARRISON, D. Enhanced task-oriented training in a person with dementia with Lewy bodies. **American Journal of Occupational Therapy**, v. 67, n. 5, p. 556–563, 2013.

CONNORS, M. H.; LANGDON, R.; COLTHEART, M. Misidentification delusions. **Troublesome disguises: Managing challenging disorders in psychiatry**, p. 169–185, 2015.

COOPER, R. et al. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. **Circulation**, v. 102, n. 25, p. 3137–3147, 2000.

CULO, S. et al. Treating neuropsychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies: a randomized controlled-trial. **Alzheimer Disease & Associated Disorders**, v. 24, n. 4, p. 360–364, 2010.

DAWLEY, C. The use of Parkinson's disease specific rehabilitative interventions to treat a patient with Lewy body dementia: A case report. 2015.

DONAGHY, P.; THOMAS, A. J.; O'BRIEN, J. T. Amyloid PET imaging in Lewy body disorders. **The American journal of geriatric psychiatry**, v. 23, n. 1, p. 23–37, 2015.

EDISON, P. et al. Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [<sup>11</sup>C] PIB positron emission tomography. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 79, n. 12, p. 1331–1338, 2008.

ELDER, G. J. et al. Effects of transcranial direct current stimulation upon attention and visuoperceptual function in Lewy body dementia: a preliminary study. **International psychogeriatrics**, v. 28, n. 2, p. 341-347, 2016.

ERIKSEN, J. L. et al. Caught in the act:  $\alpha$ -synuclein is the culprit in Parkinson's disease. **Neuron**, v. 40, n. 3, p. 453-456, 2003.

GIL-RUIZ, N. et al. An effective environmental intervention for management of the 'mirror sign' in a case of probable Lewy body dementia. **Neurocase**, v. 19, n. 1, p. 1-13, 2013.

HSU, M. H. et al. Individual music therapy for managing neuropsychiatric symptoms for people with dementia and their carers: a cluster randomised controlled feasibility study. **BMC geriatrics**, v. 15, n. 1, p. 1-19, 2015.

IKEDA, K.; HORI, A.; BODE, G. Progressive dementia with 'diffuse Lewy-type inclusions' in cerebral cortex. **Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten**, v. 228, n. 3, p. 243-248, 1980.

KLEIN, J. C. et al. Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. **Neurology**, v. 74, n. 11, p. 885-892, 2010.

KOSAKA, K. Lewy bodies in cerebral cortex. Report of three cases. **Acta neuropathologica**, v. 42, n. 2, p. 127-134, 1978.

KOSAKA, K. et al. Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree--a new disease? **Clinical neuropathology**, v. 3, n. 5, p. 185-192, 1984.

KOSAKA, K.; MEHRAEIN, P. Dementia-Parkinsonism syndrome with numerous Lewy bodies and senile plaques in cerebral cortex. **Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten**, v. 226, n. 4, p. 241-250, 1979.

KOTAGAL, V. et al. Thalamic cholinergic innervation is spared in Alzheimer disease compared to parkinsonian disorders. **Neuroscience letters**, v. 514, n. 2, p. 169-172, 2012.

LARSSON, V. et al. Quality of life and the effect of memantine in dementia with lewy bodies and Parkinson's disease dementia. **Dementia and geriatric cognitive disorders**, v. 32, n. 4, p. 227-234, 2011.

LIVINGSTON, G. et al. Dementia prevention, intervention, and care. **The Lancet**, v. 390, n. 10113, p. 2673-2734, 2017.

LOGEMANN, J. A. et al. A randomized study of three interventions for aspiration of thin liquids in patients with dementia or Parkinson's disease. 2008.

MAYO, M. C.; BORDELON, Y. **Dementia with Lewy bodies**. Seminars in neurology. **Anais...** Thieme Medical Publishers, 2014

MCKEITH, I. Dementia with Lewy bodies. **Handbook of clinical Neurology**, v. 84, p. 531-548, 2007.

MCKEITH, I. G. et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. **Neurology**, v. 47, n. 5, p. 1113–1124, 1996.

MCKEITH, I. G. et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. **Neurology**, v. 65, n. 12, p. 1863–1872, 2005.

MENG, Y. et al. Cholinesterase inhibitors and memantine for Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia: A meta-analysis. **Experimental and therapeutic medicine**, v. 17, n. 3, p. 1611–1624, 2019.

MOSIMANN, U. P. et al. Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. **Neurology**, v. 63, n. 11, p. 2091–2096, 2004.

OKAZAKI, H.; LIPKIN, L. E.; ARONSON, S. M. Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriplegia in flexion. **Journal of neuropathology and experimental neurology**, v. 20, n. 2, p. 237–244, 1961.

ORGETA, V. et al. Individual cognitive stimulation therapy for dementia: a clinical effectiveness and cost-effectiveness pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. **Health Technology Assessment**, v. 19, n. 64, p. 1–108, 2015.

OTA, K. et al. Effect of psychological intervention for visual hallucinations in patients with dementia with Lewy bodies: PS-103. **Asia-pacific Journal of Clinical Oncology**, v. 4, p. 154–155, 2012.

OVERK, C. R.; MASLIAH, E. Pathogenesis of synaptic degeneration in Alzheimer's disease and Lewy body disease. **Biochemical pharmacology**, v. 88, n. 4, p. 508–516, 2014.

PERNECZKY, R. et al. Cerebral metabolic dysfunction in patients with dementia with Lewy bodies and visual hallucinations. **Dementia and geriatric cognitive disorders**, v. 25, n. 6, p. 531–538, 2008.

POSTUMA, R. B. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. **Movement disorders**, v. 30, n. 12, p. 1591–1601, 2015.

RICCIARDI, L. et al. Homotaurine in Parkinson's disease. **Neurological Sciences**, v. 36, n. 9, p. 1581–1587, 2015.

ROCHESTER, L. et al. Does auditory rhythmical cueing improve gait in people with Parkinson's disease and cognitive impairment? A feasibility study. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 24, n. 6, p. 839–845, 2009.

ROLINSKI, M. et al. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2012.

SCHULZ-SCHAEFFER, W. J. The synaptic pathology of  $\alpha$ -synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. **Acta neuropathologica**, v. 120, n. 2, p. 131–143, 2010.

SILVA, H. A. DE; GUNATILAKE, S. B.; SMITH, A. D. Prevalence of dementia in a semi-urban population in Sri Lanka: report from a regional survey. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 18, n. 8, p. 711-715, 2003.

STEVENS, T. I. M. et al. Islington study of dementia subtypes in the community. **The British Journal of Psychiatry**, v. 180, n. 3, p. 270-276, 2002.

STINTON, C. et al. Pharmacological management of Lewy body dementia: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Psychiatry**, v. 172, n. 8, p. 731-742, 2015.

TABAK, R.; AQUIJE, G.; FISHER, B. E. Aerobic exercise to improve executive function in Parkinson disease: a case series. **Journal of neurologic physical therapy**, v. 37, n. 2, p. 58-64, 2013.

TAKAHASHI, S. et al. Depression associated with dementia with Lewy bodies (DLB) and the effect of somatotherapy. **Psychogeriatrics**, v. 9, n. 2, p. 56-61, 2009.

TAYLOR, J.-P. et al. New evidence on the management of Lewy body dementia. **The Lancet Neurology**, v. 19, n. 2, p. 157-169, 2020.

TRÉTIAKOFF, C. Contribution a l'étude de l'Anatomie pathologique du Locus Niger de Soemmering avec quelques deduction relatives a la pathogenie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson. **Theses de Paris**, 1919.

TRÖSTER, A. I. Neuropsychological characteristics of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: differentiation, early detection, and implications for "mild cognitive impairment" and biomarkers. **Neuropsychology review**, v. 18, n. 1, p. 103-119, 2008.

VOS, T. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**, v. 386, n. 9995, p. 743-800, 2015.

WANG, H.-F. et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 86, n. 2, p. 135-143, 2015.

YAMADA, T. et al. Prevalence of dementia in the older Japanese-Brazilian population. **Psychiatry and clinical neurosciences**, v. 56, n. 1, p. 71-75, 2002.

YAMAGUCHI, Y. et al. The effect of electroconvulsive therapy on psychiatric symptoms of dementia with Lewy bodies. **Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 28, p. e66, 2016.

ZARRANZ, J. J. et al. The new mutation, E46K, of  $\alpha$ -synuclein causes parkinson and Lewy body dementia. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, v. 55, n. 2, p. 164-173, 2004.