

NEUROPATOLOGIAS DA DEMÊNCIA: DESCRIÇÃO E CARACTERIZAÇÃO
DEMENCIA NEUROPATHOLOGIES: DESCRIPTION AND CHARACTERIZATION
NEUROPATOLOGÍAS DE DEMENCIA: DESCRIPCIÓN Y CARACTERIZACIÓN

Fabiano de Abreu Agrela Rodrigues¹

e118

<https://doi.org/10.47820/jht.v1i1.8>**RECEBIDO: 05/06/2022****APROVADO: 22/07/2022****PUBLICADO: 26/07/2022****RESUMO**

A neuropatologia é o ramo da neurologia que estuda doenças do sistema nervoso e suas ligações com toda a fisiologia do organismo, incluindo doenças do sistema nervoso e seus reflexos. Patologias neurológicas têm altos custos econômicos e sociais. A demência é uma síndrome que progride com declínio progressivo e global da memória associado a um déficit de funções com uma intensidade que traz importantes limitações no desempenho social ou ocupacional diário do indivíduo. O número de novos casos anuais de demência torna essa síndrome mais cara do que o câncer e doenças cardíacas combinados. A prevalência de demência está aumentando a uma taxa alarmante à medida que a população mundial em geral está envelhecendo, e até 2050 estima-se que 131 milhões de pessoas terão demência. Tendo em vista a importância de estudar patologias neurológicas, especialmente demências, o presente estudo realizou uma revisão bibliográfica sobre as principais demências, trazendo dados relacionados à sua patogênese, ocorrência e caracterização molecular.

PALAVRA-CHAVE: Demência de Alzheimer. Demência vascular. Demência frontotemporal demência lewy

ABSTRACT

Neuropathology is the branch of neurology that studies diseases of the nervous system and their links with the entire physiology of the organism, including diseases of the nervous system and its reflexes. Neurological pathologies have high economic and social costs. Dementia is a syndrome that progresses with progressive and global memory decline associated with a deficit of functions with an intensity that brings important limitations in the individual's daily social or occupational performance. The number of new annual cases of dementia makes this syndrome more expensive than cancer and heart disease combined. The prevalence of dementia is increasing at an alarming rate as the world population in general is aging, and by 2050 it is estimated that 131 million people will have dementia. In view of the importance of studying neurological pathologies, especially demencias, the present study carried out a literature review on the main demencias, bringing data related to their pathogenesis, occurrence and molecular characterization.

KEYWORDS: *Alzheimer dementia. Vascular dementia. Frontotemporal dementia lewy dementia.*

¹ Pós-Doc em Neurociência pela Universidade da Califórnia em Los Angeles; Doutor em Neurociência pela Logos University International, UniLogos na Flórida, Doutorado e Mestrado em Ciências da Saúde nas áreas de Psicologia e Neurociência na Flórida, com título reconhecido pela Universidade Nova de Lisboa; Mestre em Psicologia pela Universidade Internacional Europeia na França; Mestrado em Psicanálise no Instituto e Faculdade Gaió/Unesco; Pós-graduação em Neuropsicologia em Cognos em Portugal; Pós-graduação em Psicanálise na FABIC; Pós-graduação em Neurociências; Neurociências aplicadas à aprendizagem; Neurociências do comportamento; Psicologia Existencial e Fenomenológica; Especializações Avançadas em Nutrição Clínica na TrainingHouse em Portugal, As Propriedades Elétricas do Neurônio, Neurônios e Redes, neurociência em Harvard nos Estados Unidos; Bacharel em Neurociência e Psicologia pela EBWU na Flórida, Tecnólogo em Antropologia pela UniLogos na Flórida/ título reconhecido na Ásia e Reino Unido/ ASIC; BA em Biologia e também em História da Faveni no Brasil; Especializações em Inteligência Artificial pela IBM e programação Python da USP; MBA em Psicologia Positiva pela PUC, especialização em Neurociência da Educação pela Universidade Católica Portuguesa.



1. INTRODUÇÃO

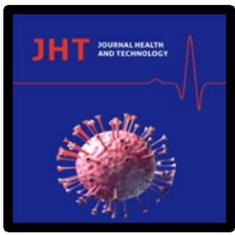
Neuropatologia é o ramo da neurologia que estuda doenças do sistema nervoso. O termo "pato" deriva dos páthos gregos, que significa "tudo o que afeta o corpo e a alma, especialmente com o mal, como a doença". O termo "logia" também tem sua origem etimológica do grego, e pode-se traduzir lógos como palavra, fala, linguagem, estudo, teoria, trazendo ao termo um senso de estudo (Duchouwny, 2016).

Na antiguidade clássica, os estudiosos do corpo humano tinham uma visão cardiocêntrica, onde o coração era considerado o único órgão vital, e o cérebro, uma víscera secundária e não essencial para a vida. No entanto, no século XII, descobriu-se que corpos decapitados morreram imediatamente, porque não tinham uma orientação central, que foi então atribuída ao cérebro. Muitos anos depois, no século XIX, surgiu a ideia de Atria mortis, que considera cérebro, coração e pulmão três órgãos nobres em paralelo, e entende como causa da morte a falha de qualquer um deles. Somente no século passado, em 1959, surgiu o debate em torno dos aspectos clínicos, eletrofisiológicos e éticos da morte cerebral (então chamado de coma irreversível), que trouxe a primeira ideia de neurodeato. Cerca de uma década depois, em 1968, o "coma irreversível" foi definido como causa de morte pelo Comitê Ad Hoc da Faculdade de Medicina da Universidade de Harvard, nos Estados Unidos, que listou a morte cerebral como critério, exigindo a ausência de atividade elétrica confirmada por eletroencefalograma (Nogueira; Pereira, 2006).

Ventura (2010) descreve o século XXI, como o século do cérebro, no qual as grandes realizações da humanidade são/serão direcionadas para a compreensão das funções neurais humanas. A neurociência compreende o estudo do sistema nervoso e suas conexões com toda a fisiologia do organismo, incluindo o comportamento. Essa ciência também estuda doenças do sistema nervoso e sua reflexão em todas as funções do indivíduo, buscando métodos de diagnóstico, prevenção e tratamento, bem como a descoberta de causas e mecanismos.

No entanto, para compreender as patologias neurológicas, é de suma importância compreender a anatomia e a fisiologia do sistema nervoso, que é composto por três partes intimamente conectadas: sistema nervoso central (SNC), sistema nervoso periférico (PNS) e sistema nervoso autônomo (ANS) (O'neill; Nestor, 2010).

O CNS consiste nos dois hemisférios cerebrais, tronco cerebral, cerebelo e medula espinhal, e se comunica com o resto do corpo através da PNS. A PNS, por sua vez, é composta de nervos, que são feixes de fibras nervosas cercadas por tecido conjuntivo, e gânglios, que são aglomerados de neurônios. Os nervos podem ser espinhais, totalizando 31 pares que se conectam à medula espinhal, sendo responsável pela inervação do tronco, membros e algumas regiões específicas da cabeça; ou cranial, composto por 12 pares, que se conectam ao cérebro e inervam as estruturas da cabeça e pescoço. Finalmente, a ANS regula os sistemas de suporte de vida do corpo sem consciência, controlando os músculos do coração, sistema digestivo e pulmões, certas glândulas e homeostase,



enquanto o próprio ANS é controlado por centros nervosos na medula espinhal e tronco cerebral, e está sintonizado nas áreas mais altas do cérebro, como o mesencéfalo e córtex (O'Neill; Nestor, 2010).

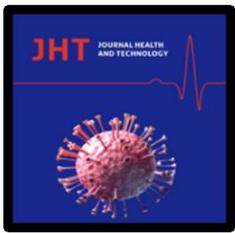
O aprofundamento das pesquisas em neuropatologia permite o reconhecimento, o estudo e o tratamento de doenças neurológicas e mentais. Essas doenças são extremamente dispendias, tanto em termos de seus custos econômicos relacionados ao tratamento quanto ao desenvolvimento, produção e comercialização de medicamentos e equipamentos de diagnóstico, e em termos de custos sociais. Além do sofrimento e da incapacidade do indivíduo, essas doenças também representam custos diretos em recursos médicos e custos indiretos na perda de produtividade (Ventura, 2010).

O índice DALY (Ano de Vida Ajustada por Incapacidade), que computa os anos de vida relacionada à saúde perdidos para a doença, seja por morte prematura ou incapacidade, mostra que as doenças mentais, por exemplo, representam 13% do índice DALY, entre todas as categorias da doença (Ventura, 2010).

Na lista de neuropatologias que tomam conta da infância, em ordem decrescente segundo ocorrência, predominam: epilepsia, seguida de paralisia cerebral e autismo. E os tumores cerebrais são a segunda principal causa de morte por câncer em crianças de até 15 anos de idade. Quanto às doenças que afetam adultos, o trauma cerebral e as lesões na medula espinhal ocorrem principalmente antes dos 30 anos, enquanto a esclerose múltipla geralmente se manifesta após essa idade. Quanto às neuropatologias em pessoas com mais de 60 anos, demência, derrame e doença de Parkinson são as mais prevalentes. Os AVCs são responsáveis por grande parte das causas de morte e incapacidade na população idosa. As doenças mentais, por sua vez, afetam até 22% da população adulta americana a cada ano, causando alterações no pensamento, humor e/ou comportamento, levando ao sofrimento e/ou comprometimento funcional do indivíduo (NIH, 2002).

Além disso, segundo informações compiladas por Raz et al. (2015), em 2010, havia aproximadamente 35,6 milhões de pessoas vivendo com demência, e esse número deve triplicar até 2050. Segundo os autores, devido ao alto volume de diagnósticos anuais de novos casos de demência em todo o mundo, a carga de custos médicos excede a do câncer e das doenças cardíacas combinadas.

De acordo com Arvanitakis et al. (2019), em todo o mundo, 47 milhões de pessoas vivem com demência e, até 2050, o número deve aumentar para 131 milhões. A prevalência de demência está aumentando a uma taxa alarmante, já que a população mundial em geral está envelhecendo. Só nos Estados Unidos, por exemplo, a população nonagenária e centenária deve crescer de 2 milhões para 10 milhões até o ano de 2050. Isso cria um grande desafio à saúde pública devido ao aumento dos problemas de saúde relacionados à idade, particularmente os efeitos debilitantes das doenças neurodegenerativas. Acredita-se que a demência afete 11% da população dos EUA com mais de 65 anos no geral, e a incidência de demência dobra aproximadamente a cada cinco anos para números de 40 a 60% da população após os 90 anos (Miller et al., 2017). Devido à heterogeneidade da apresentação clínica e complexidade da neuropatologia das demências, suas classificações permanecem controversas (Raz et al., 2015).



Especificamente no Brasil, estudos epidemiológicos mostram prevalência de demência próxima a 10% em indivíduos com mais de 65 anos de idade. Entre as doenças, o Alzheimer é responsável por pouco mais da metade dos casos; seguido por demência vascular, demência frontotemporal e demência com corpos de Lewy. No entanto, a demência é comumente associada a mais de uma neuropatologia, geralmente doença de Alzheimer com patologia cerebrovascular (Teixeira-Jr; Salgado, 2006; Arvanitakis et al., 2019).

Tendo em vista a importância do estudo de patologias neurológicas, especialmente demências, tendo em vista o alto crescimento de pacientes com diagnóstico, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre as principais demências, trazendo dados relacionados à sua patogênese, ocorrência e caracterização molecular. Portanto, por se trata de um artigo de revisão bibliográfica, que aborda e descreve patologias neurológicas a partir das evidências obtidas em publicações científicas, pretende-se aqui oferecer, de forma simplificada e assertiva, algumas diretrizes sobre o tema. O raciocínio foi baseado em afirmações e evidências publicadas em revistas científicas especializadas no tema. Foi realizada uma busca eletrônica na base da Biblioteca Virtual de Saúde, onde foram coletadas publicações a partir dos termos de pesquisa (em português e inglês) "neuropatologia", "patologia neurológica", "demência", "Alzheimer", "demência vascular" e "demência lascivo".

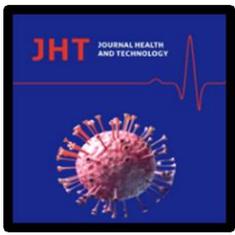
Estabelecendo critérios fixos para a seleção das publicações identificadas pelos métodos acima, foram publicações que se encaixam no tema inicialmente proposto.

2. REVISÃO DA LITERATURA

A demência é uma síndrome associada ao declínio progressivo e global da memória associado a déficits de função de uma intensidade que traz importantes limitações no desempenho social ou ocupacional diário do indivíduo. Distúrbios emocionais e comportamentais também são observados em demências, que podem incluir sintomas como mudanças de humor, delírios, alucinações, apatia, irritabilidade, desinibição, ansiedade, reações catastróficas, agressividade verbal e física, comportamento estereotipado, ritmo incessante, insônia, alterações no apetite e comportamento sexual (Araújo; Nicoli, 2002).

As principais demências que afetam a população mundial são a doença de Alzheimer (DA), doença vascular (DV), demência frontotemporal (FTD) e demência corporal de Lewy (LBD). O diagnóstico requer inicialmente a notificação da deterioração cognitiva ou declínio da condição anterior do paciente (Araújo; Nicoli, 2002). Embora cada uma dessas condições de demência tenha sua própria assinatura patológica única, uma etiologia comum compartilhada entre todas essas condições é a disfunção cerebrovascular em algum momento durante o processo da doença (Raz et al., 2015). Exames laboratoriais e de imagem devem ser realizados para determinar a etiologia, e um perfil neuropsicológico característico é importante (Araújo; Nicoli, 2002).

Para complicar ainda mais o diagnóstico e o tratamento, as patologias associadas à demência são difundidas no cérebro idoso mesmo na ausência de demência. Quase 50% dos idosos não



dementes que participaram de um estudo post mortem realizado pela realização de autópsias e avaliação do SNC apresentaram lesões cerebrais associadas a patologias de demência (Miller et al., 2017).

3. RESULTADOS

3.1 Doença de Alzheimer (DA)

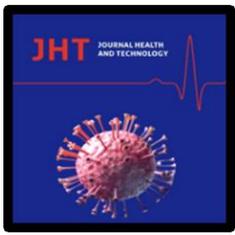
A DA é a principal causa de demência, representando mais de 50% dos casos em indivíduos com mais de 65 anos. Estima-se que até 2015 aproximadamente 2/3 dos casos de demência serão diagnosticados como DA, o que representará cerca de 13,8 milhões de casos de demência. Esta doença progressiva é clinicamente caracterizada por alterações cognitivas e comportamentais, com preservação do funcionamento motor e sensorial até os estágios mais avançados da doença (Caramelli; Barbosa, 2002; Miller et al., 2017).

Na DA, o paciente apresenta respostas cognitivas mal adaptativas devido ao seu extenso comprometimento cerebral. O comprometimento cognitivo é responsável pela perda da autonomia e da capacidade de tomada de decisão, além de afetar o funcionamento ocupacional e social de cada indivíduo (Araújo e Nicoli, 2010).

Os primeiros sintomas apresentados pelo curso do paciente com perda de memória episódica e desorientação espacial, aspectos cognitivos em grande parte dependentes da formação hipocampal. Esta sintomatologia atribuída à DA deve-se à degeneração da formação hipocampal, com comprometimento subsequente das áreas corticais associativas e relativa preservação dos córtices primários. Assim, a distribuição do processo patológico faz com que o quadro clínico da DA seja caracterizado por essas alterações (Caramelli; Barbosa, 2002).

Os sintomas geralmente começam insidiosamente, com piora progressiva lentamente, embora períodos de relativa estabilidade clínica possa ocorrer. O primeiro sintoma da DA é geralmente o declínio da memória episódica, que pode ser seguida por alterações linguísticas, principalmente anomia, distúrbios em funções executivas e habilidades visuais e espaciais. Pacientes senis também apresentam sintomas psicóticos de frequência relativa, com ideias delirantes e alucinações. Em pacientes na faixa pré-senil (antes dos 65 anos), por outro lado, onde essa demência é menos prevalente, os sinais de psicose raramente são relatados, e distúrbios linguísticos podem ser a manifestação predominante da AD (Miller et al., 2017).

Essa demência pode ser dividida em três estágios: inicial, com duração de dois a três anos; intermediário, com duração de dois a dez anos; e terminal, de oito a doze anos. No estágio inicial há sintomas vagos e difusos, com perda de memória episódica e dificuldade em compreender novos conhecimentos. Na fase intermediária o paciente já apresenta perda da capacidade de falar ou entender, nomear objetos e expressar ideias, e executar movimentos voluntários coordenados. Alterações posturais, tônus musculares, marcha e equilíbrio também podem ocorrer. Nos estágios terminais todas as funções cerebrais são afetadas, com alterações no ciclo de sono-vigília, alterações



comportamentais, irritabilidade, agressividade, sintomas psicóticos, incapacidade de andar, falar e realizar cuidados pessoais, o que coloca a DA entre as condições progressivas irreversíveis (Araújo e Nicoli, 2010).

O diagnóstico clínico da DA baseia-se na observação de um quadro clínico compatível e na exclusão de outras causas de demência por meio de exames laboratoriais e neuroimagem estrutural. Os exames de imagem quando analisados isoladamente permitem que um provável diagnóstico de DA seja feito. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética permitem a observação da distribuição difusa ou com predominância em regiões posteriores, de atrofia da formação hipocampal e córtex cerebral. O diagnóstico definitivo só pode ser fechado por exame anatomopatológico. Portanto, o diagnóstico do paciente deve ser feito a partir da avaliação clínica associada a exames complementares, que tem uma precisão diagnóstica de aproximadamente 80% (Caramelli; Barbosa, 2002).

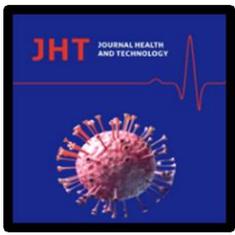
Embora os sistemas de classificação diagnóstica tenham sido desenvolvidos para essas patologias que se correlacionam com a função cognitiva e comportamental, não há consenso sobre se essas patologias microscopicamente observadas são causais ou efeitos de outros processos subjacentes (Miller et al., 2017).

A proteína Tau é uma das proteínas cuja principal função é estabilizar microtúbulos através da agregação de tubulina (proteínas associadas a microtúbulos - MAP). A DA é caracterizada pela neurodegeneração progressiva estereotipada e acúmulo de duas proteínas desdobradas em regiões cerebrais importantes para a cognição e memória. Acredita-se que em DA, proteínas Tau hiperfosforiladas formam emaranhados neurofibrilares intracelulares inicialmente em neurônios de projeção do córtex e hipocampo. Da mesma forma, o beta amiloide ($A\beta$) se forma em placas extracelulares em estruturas cerebrais corticais e profundas, e lesões microvasculares podem ocorrer em todo o cérebro. Apesar dos enormes esforços, nenhuma terapia anti-tau ou anti-amilóide foi bem sucedida (Miller et al., 2017).

3.2 Doença vascular (DV)

A DV é a segunda causa mais frequente de demência nos países ocidentais, respondendo por cerca de 10% dos casos, com prevalência de 1,2% a 4,2% na população senil. Além disso, a associação DV com AD ocorre em cerca de 15% dos casos de demência (Caramelli; Barbosa, 2002).

O termo doença vascular está relacionado aos quadros de demência causados por doenças cerebrovasculares que atuam como fatores desencadeantes para a evolução das demências. A DV é definida por mudanças neuronais e dendro-sinápticas significativas, resultando em disfunção executiva e déficits cognitivos relacionados. Alterações difusas da matéria branca a partir de doenças cerebrovasculares, envolvendo perda de mielina e anormalidades axonais, além da atrofia cerebral global e degeneração cerebral focal, incluindo atrofia de lobos temporais medial, também são características de DV semelhantes à DA (Kalaria, 2018).



A característica essencial da demência da etiologia vascular são os déficits cognitivos com provável interferência com atenção complexa, como velocidade de processamento de informações e capacidade executiva, que são atribuídos a uma interrupção de circuitos cortico-subcorticais. Também podem ser observadas mudanças de personalidade e humor, abulia, depressão e oscilação emocional (Gonçalves et al., 2020).

O envelhecimento é a variável de risco mais significativa para a ocorrência de um evento cerebrovascular e está diretamente relacionado à hipertensão arterial, arritmias, infarto do miocárdio, doença vascular periférica, alterações lipídicas, diabetes mellitus, vasculitides autoimunes e infecciosos e tabagismo (Gonçalves et al., 2020).

Assim, os DVs estão associados a uma ampla gama de fatores, sendo principalmente associados aos efeitos de grandes lesões tromboembolônicas, como lesões tromboembolônicas, mas também ocorrem devido a estados de lacunas em lesões únicas de sítios cerebrais, demências associadas a lesões extensas de matéria branca, angioplastia amiloide e demência devido a hemorrágicos (Araújo e Nicoli, 2010).

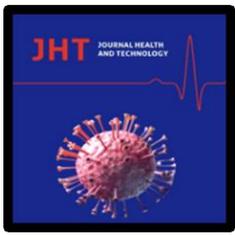
Segundo Gonçalves et al. (2020), existe atualmente uma epidemia de DV no Brasil. Os autores trazem dados que mostram o país como o nono em prevalência de demência, tendo maior proporção de DV do que em outros locais. Algumas das possibilidades levantadas são fatores de risco associados ao DV, que podem ter maior ocorrência no Brasil, podendo ser genéticos, metabólicos, tóxicos, relacionados à pressão alta, eventos cardíacos, menopausa, idade, sedentarismo, uso de anestesia geral, inflamação, estresse, infecção, depressão. Além disso, estudos têm demonstrado maior neuroplasticidade em pacientes com ensino médio, demonstrando menor risco para a DV, indicando a educação como forma de prevenção.

O diagnóstico preciso do DV baseia-se em medidas clínicas, neuropsicológicas e neuroimagem. Os fatores que definem os subtipos da DV incluem a natureza e extensão das patologias vasculares, o grau de envolvimento de vasos extra e intracraniano, e a localização anatômica das alterações teciduais, bem como o tempo após o evento vascular inicial. Doenças ateroscleróticas e cardioembólicas combinadas aparecem como os subtipos mais comuns de lesão cerebral vascular. Nos últimos anos, a doença cerebral de pequenos vasos ganhou destaque como uma importante causa de DV (Kalaria, 2018).

Embora seja uma doença muito semelhante à da DA, a apresentação e anormalidades presentes nos tecidos diferem. O DV pode ser repentino, porém apresenta-se com mais frequência um curso gradual, com sintomas neurológicos focais relacionados às áreas de infarto. Assim como os déficits cognitivos podem ocorrer após déficits neurológicos focais agudos, ou podem seguir um curso sequencial, com episódios distintos de comprometimento e incapacidade (Gonçalves et al., 2020).

3.3 Demência Frontotemporal (DFT)

As demências frontotemporais (DFT) são um grupo heterogêneo de distúrbios neurodegenerativos caracterizados clinicamente por mudanças de personalidade, comprometimento



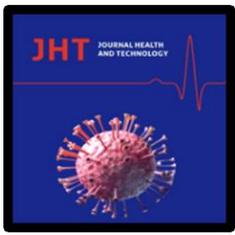
da linguagem e, ocasionalmente, distúrbios do movimento extrapiramidal. Os sintomas podem ser variáveis. Enquanto alguns pacientes apresentam principalmente sinais de lobo frontal, com mudanças de personalidade, outros apresentam principalmente disfunção do lobo temporal, causando comprometimento da linguagem. Os pacientes podem apresentar características indistinguíveis da doença de Alzheimer ou podem apresentar anormalidades de movimento semelhantes às observadas na doença de Parkinson (Mott et al., 2005).

Esta patologia foi descrita pela primeira vez em 1892 por Arnold Pick, que descreveu casos de deterioração cognitiva, notadamente de linguagem, associados à atrofia cerebral focal ou circunscritas aos lobos temporal e frontal. Cerca de 20 anos depois, Alois Alzheimer avaliou o quadro histopatológico desses pacientes, descrevendo-os com a ausência de placas senil e emaranhados neurofibrilares, e a presença de inclusões neuronais (corpos de Pick) e células inchadas. Apenas um século depois, na década de 1990, foram os critérios clínicos e neuropatológicos para o diagnóstico do DFT proposto, reconhecendo que apenas 25% dos indivíduos exibem os achados típicos de corpos de Pick e Células Pick como descrito originalmente. O padrão mais observado é o tipo microvacuolar (60%), caracterizado pela perda neuronal e degeneração microvacuolar. Nos demais pacientes (15%), há concomitância de achados patológicos de degeneração microvacuolar com os da doença do neurônio motor. Em termos clínicos, foi postulado que, além da DFT, a demência semântica e a afasia progressiva não fluente seriam manifestações clínicas do espectro da degeneração do lobar frontotemporal. Assim, o quadro de demência mudou de "doença de Pick" para "demência frontotemporal" (Teixeira-Jr; Salgado, 2006).

Historicamente, o diagnóstico e classificação dos DFTs, especialmente no que diz respeito ao estabelecimento de um consenso sobre o diagnóstico neuropatológico, tem sido desafiador. No entanto, sabe-se que cerca de 40% dos pacientes têm histórico familiar de demência, sugerindo um importante papel de fatores genéticos no desenvolvimento do DFT. Os DFTs levam os indivíduos à morte após um curso da doença que varia de cinco a dez anos (Mott et al., 2005), e manifestam-se principalmente no período pré-senil, entre 45 e 65 anos de idade, ocorrendo na mesma proporção em homens e mulheres (Teixeira-Jr; Salgado, 2006).

DFT é a terceira demência neurodegenerativa mais comum, atrás da demência corporal de DA e Lewy. Embora esse grupo de demências neurodegenerativas não seja incomum, um sistema de classificação simplificado ainda não foi bem definido (Mott et al., 2005). O diagnóstico de DFT é geralmente proposto para classificar aproximadamente 15% a 20% das síndromes de demência. Segundo critérios patológicos, estima-se que 3% a 10% dos casos diagnosticados após a morte correspondem a DFTs, e esse número é maior (20%) em casos de demência degenerativa pré-ólida (de Paula et al., 2009).

Estudos relacionados à bioquímica comparativa de agregados tau em doenças neurodegenerativas, como DFTs e Alzheimer, fornecem uma visão importante sobre a patogênese dessas doenças. A proteína tau desempenha um papel importante na patogênese dessas doenças. Anormalidades conformais estão presentes em até 50% dos casos esporádicos de DFT. Do ponto de



vista neuropatológico, os DFTs podem ser classificados em Tau negativo e Tau positivo, este último também classificado entre as tauopatias (Mott et al., 2005).

A proteína Tau desempenha um papel fundamental na patogênese de DFTs e outras doenças neurodegenerativas. Um dos principais marcadores de degeneração em DFTs é a inclusão e agregação de filamentos de proteína Tau em neurônios e células gliais, preferencialmente da substância nigra, que parece posterior ao colapso do citoesqueleto neuronal. A proteína Tau, associada a microtúbulos, participa de diversas funções essenciais, como polimerização, estabilização e modulação da dinâmica dos microtúbulos (de Paula et al., 2009).

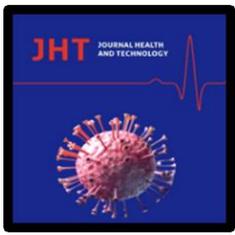
O gene da proteína Tau humana está localizado no braço longo do cromossomo 17 (17q21) e tem 16 exons. No cérebro humano, Tau é uma proteína solúvel, apresentando em seis isóformes derivados de emendas alternativas de mRNA. A emenda alternativa dos exons 2, 3 e 10 resulta na presença de seis isóformes diferentes que contêm, respectivamente, nenhuma, uma ou duas inserções no segmento amino-terminal. A emenda alternativa de exons 10 produz isoformas 4R ou 3R de Tau, dependendo, respectivamente, da presença ou ausência da sequência de aminoácidos codificada por ele. A expressão de tau isoformas é regulada durante o desenvolvimento. No cérebro adulto todos os isoformas Tau são expressos. A razão entre os isoformas 3R e 4R de Tau é geralmente 1:1, uma vez que alterações nesta razão estão relacionadas a certos mecanismos de neurodegeneração. Em humanos com tauopatias, a proteína Tau está presente na forma de filamentos anormais hiperfosforilados insolúveis (de Paula et al., 2009).

3.4 Demência com corpos de Lewy (ou corpúsculos) (DCL)

DCL é uma síndrome clinicopatológica considerada parte de um espectro maior de doenças que apresentam diversas apresentações clínicas, incluindo doença de Parkinson, falha do sono autônomo primário e REM e transtorno comportamental. A característica central dessa demência é a perda de habilidades relacionadas a percepções visuais, de atenção e executivas, cognição flutuante, alucinações visuais recorrentes e sintomas motores extrapiramidais, que ocorrem como resultado de uma combinação de danos cortical e subcortical (McKeith, 2007). Atenção, funções executivas e habilidades visuoespaciais são os domínios cognitivos mais comprometidos nos estágios iniciais, com relativa preservação da memória. Este é talvez o mais relevante para o diagnóstico diferencial com AD (Caramelli; Barbosa, 2002).

A CDL é clinicamente caracterizada por um quadro de demência no qual ocorrem: flutuação de déficits cognitivos em questão de minutos ou horas, alucinações visuais muito detalhadas, vívidas e recorrentes e sintomas parkinsonianos, geralmente do tipo rígido-cinético, de distribuição simétrica. Duas dessas manifestações são necessárias para um provável diagnóstico de CLP (Caramelli; Barbosa, 2002).

DCL é uma demência com início insidioso, geralmente ocorrendo em pacientes com mais de 60 anos de idade, e com uma prevalência ligeiramente maior em homens. Apesar de ter certas semelhanças clínicas e/ou patológicas com DA e Doença de Parkinson, a CDL é cada vez mais



considerada uma entidade nosológica distinta com características únicas (Couto, 2013), representando até 20% de todos os casos de demência em idosos que chegam ao exame post mortem. Na autópsia, é neuropatologicamente indistinguível da demência tardia da doença de Parkinson (McKeith, 2007).

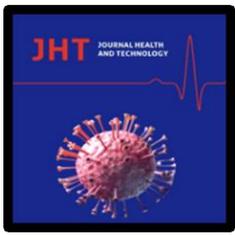
Até mesmo os corpos de Lewy foram descritos pela primeira vez por Foster e Lewy em 1912 no tronco cerebral de pacientes com parkinsonismo, mas foi só em 1961 que Okazaki discutiu a possibilidade de os corpos de Lewys estarem associados à demência. DCL foi descrito pela primeira vez em 1960. Até meados da década de 1980 era considerada uma entidade rara, já que poucos casos haviam sido notificados até então. No entanto, o desenvolvimento da anti-ubiquidade e, mais recentemente, técnicas de imunohistoquímica alfa-sinucleína tornaram mais fácil visualizar corpos cortical de Lewys, o que levou a doença a ser reconhecida e valorizada como uma importante causa de demência e, como tal, mais diagnosticada (Couto, 2013).

Os corpos de Lewys são estruturas intracytoplasmáticas localizadas, eosinofilias, esféricas com uma complexa composição bioquímica. Histologicamente, eles podem ser classificados em clássicos e cortical. Os corpos clássicos de Lewys têm um centro denso cercado por um halo claro de filamentos irradiados, geralmente vistos em neurônios da substantia nigra e locus cereleus. Os corpos de Cortical Lewys são estruturas mal definidas, com uma forma mais arredondada ou alongada, e raramente mostram os filamentos irradiadores ao redor do centro. Os corpos de Lewys são compostos de proteínas que têm um efeito citoprotetor, ou seja, ubiquitina e alfa-beta-cristalina, proteínas de neurofilamento, e a proteína pré-sináptica alfa-sinucleína. Suspeita-se que este último esteja envolvido principalmente na formação de corpos de Lewy, agregando-se para formar inclusões intracelulares. Essas inclusões ocorrem em oligodendrócitos e fazem parte de doenças degenerativas como atrofia DCL e doença de Parkinson. Os corpos de Lewys, além de representar neurônios que sofreram degeneração, possivelmente exercem um efeito neurotóxico regional (Couto, 2013).

Avanços substanciais nos critérios clínicos e na tecnologia de neuroimagem nos últimos 30 anos permitiram grandes avanços na detecção e diagnóstico diferencial desses transtornos. A agregação de alfa-sinucleína é uma característica neuropatológica de muitas doenças neurodegenerativas, incluindo doença de Parkinson, doença de Parkinson com demência, e DLB, coletivamente denominada α -sinucleinopatias. No entanto, embora a variedade de diferentes modalidades de imagem no uso clínico permita um diagnóstico robusto de α -sinucleinopatias em comparação com indivíduos saudáveis, não há um marcador de imagem diagnóstico claro que forneça um diagnóstico diferencial confiável entre as diferentes formas de Lewy, ou que possa facilitar o rastreamento da progressão da doença. Vernon et al. (2010).

Com base nisso, Vernon et al. (2010) levantam a necessidade de neuroimagem biomarcadores para corpos de Lewy positivos para α -sinucleína, a ser usado tanto para a detecção precoce da doença quanto para sua progressão.

As técnicas utilizadas para identificar corpos de Lewys são hematoxylin-eosin para corpos de Lewys localizados nas técnicas basais de gânglios e ubiquitina e imunohistoquímica alfa-sinucleína para localizar corpos cortical de Lewys. Esta última técnica só é eficaz nos casos em que a DA pode



ser descartada, uma vez que a ubiquitina também é encontrada nos fusos neurofibrilares, às vezes levando à confusão. Propõe-se o uso de técnicas de imunohistoquímica alfa-sinucleína, mais sensíveis à detecção de DCL em qualquer circunstância (Couto, 2013).

Além do diagnóstico diferencial com da DA, devem ser excluídas condições como delírio e demência vascular, que podem ser traçadas com flutuações. Pacientes com SLD geralmente apresentam episódios frequentes de quedas ou síncope. A resposta dos sintomas parkinsonianos (rigidez e akinesia) à levodopa é geralmente ruim na LDL, ao contrário do que ocorre na doença idiopática de Parkinson. Outro aspecto importante é a hipersensibilidade ao uso de neurolépticos, que agravam os sintomas de parkinsonismo, muitas vezes sem melhora dos sintomas psicóticos (Caramelli; Barbosa, 2002).

4. DISCUSSÃO

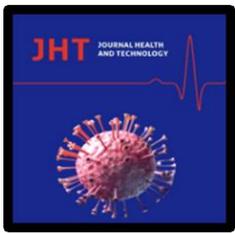
As patologias da demência são um problema extremamente importante que ocorre em todo o mundo. O envelhecimento da população é um dos principais fatores que levam ao aumento da prevalência de demências, que ocorrem principalmente na população senil.

No entanto, há uma cascata de eventos fisiopatológicos que atuam diretamente no nível molecular, que levam a déficits neurotransmissores, consequentemente causando a patologia da demência. A maioria das demências tem um início insidioso e um curso de deterioração progressiva, com comprometimento na memória de fixação. Durante o curso da doença há uma deterioração progressiva no desempenho das atividades funcionais e do cotidiano. Com o passar do tempo, o quadro se torna progressivo e irreversível, e sinais e sintomas neurológicos, deterioração corporal e outras patologias associadas podem aparecer. O diagnóstico diferencial das demências baseia-se no histórico clínico, exames laboratoriais e de imagem, exame neuropatológico, diferenciação do perfil característico da avaliação neuropsicológica.

No entanto, a identificação de fatores biológicos e ambientais críticos à etiologia e à progressão dos processos neurodegenerados é peça fundamental para o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas no cérebro envelhecido.

Na pesquisa realizada, ficou evidente que a maioria dos tipos de demência envolve uma doença de pequenos vasos subjacente ou disfunção cerebrovascular em algum momento durante a progressão da doença. No entanto, o dilema da causalidade ainda existe na identificação da causa circular e das consequências entre a disfunção vascular e as assinaturas clínicas de diferentes demências, que é um importante tema exploratório para futuras pesquisas.

As demências ainda precisam ser bem estudadas e conhecidas pela sociedade, pois embora existam estudos em várias áreas dessas patologias, a maioria delas não está totalmente completa. Em ampla pesquisa bibliográfica conduzida por Araújo e Nicoli (2010), os autores relatam uma limitação de informações sobre o número de publicações, acesso livre e aberto, socializando explicações mais abrangentes e exaustivas dessas patologias preocupantes, altamente incidente na sociedade contemporânea com uma crescente população idosa.



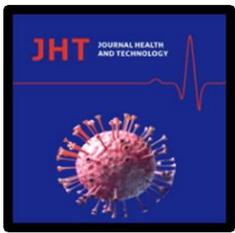
O estudo da neuropatogênese das demências é de extrema importância, pois influencia diretamente no diagnóstico precoce, tratamento e qualidade de vida dos pacientes. Quanto ao estudo de proteínas relacionadas a diferentes demências, sabe-se que a fosforilação excessiva de tau isoformas leva à agregação patológica dentro dos neurônios e da glia. Doenças neurodegenerativas caracterizadas pela agregação de tau, como DFTs e Alzheimer diferem na composição relativa dos seis isoformas. No entanto, embora o sistema de classificação atual seja útil e reproduzível, novas revisões provavelmente serão necessárias no futuro, particularmente no que diz respeito a subtipos neuropatológicos que carecem de patologia tau claramente perceptível

Pesquisa da Raz et al., 2017 traz à tona a necessidade de criar modelos básicos de ciência animal para abordar os mecanismos neurobiológicos subjacentes ao TEA e demências relacionadas e desenvolver novos biomarcadores para ensaios clínicos. O autor apresenta os objetivos prioritários reconhecidos no campo: modelos animais para compreender a ligação mecanicista entre disfunção cerebrovascular e declínio cognitivo e investigar o curso do tempo neuropatológico dos danos neuronais e da matéria branca; modelos de doença de pequenos vasos imitando demências humanas relacionadas à DA; biomarcadores capazes de detectar demência pré-clínica são necessários, pois a detecção precoce é fundamental para futuras intervenções terapêuticas; estabelecendo limites patológicos entre o envelhecimento normal e as demências relacionadas à DA utilizando melhores critérios diagnósticos.

Miller, 2017, em seu estudo de coorte sobre envelhecimento, demência e lesão cerebral traumática, traz o debate relacionado às análises de expressão genética mapeadas em todo o genoma para identificar vias moleculares afetadas pelo envelhecimento e demência. O autor relata que o envelhecimento cerebral mostra maior variabilidade nesta padronização transcricional em comparação com cérebros mais jovens. Comparando cérebros de pessoas que morreram com diagnóstico clínico de DA com cérebros de pessoas que morreram sem demência, vários estudos identificaram disfunção de vias e processos biológicos, incluindo transmissão sináptica, metabolismo energético, inflamação, dinâmica citoesquelética, transdução de sinais, fatores de transcrição e proliferação celular. Muitas dessas mesmas vias mostram expressão genética interrompida em indivíduos mais velhos em comparação com indivíduos mais jovens não diagnosticados com demência.

5. CONCLUSÃO

DA é a forma de demência com maior prevalência na sociedade, seguida por DV, DFT e DCL. As causas da demência podem ser diagnosticadas por histórico médico, exame físico e cognitivo, testes laboratoriais e imagens cerebrais. A gestão deve incluir abordagens não farmacológicas e farmacológicas, embora a eficácia dos tratamentos disponíveis permaneça limitada. O controle dos fatores de risco e a detecção do transtorno em estágios iniciais podem ser importantes na tentativa de amenizar as perdas, diminuindo o número de casos.

**6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ARAÚJO, C. L. O.; NICOLI, J. S. Uma revisão bibliográfica das principais demências que acometem a população brasileira. *Revista Kairós Gerontologia*, Vol. 13, n. 1, 2010. pp. 231-44.

ARVANITAKIS, Z.; SHAH, R.C.; BENNET, D.A. Diagnóstico e Gerenciamento da Demência: Revisão. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, Vol. 322, 2019. pp 1589-1599

CARAMELLIA, P.; BARBOSA, M. T. Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demência? *Revista Brasileira de Psiquiatria*. Vol. 24, Supl. 1, 2002. pp. 7-10

COUTO, M. J. C. Demência com Corpos de Lewy Aplicabilidade dos critérios de diagnóstico. *Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Medicina*. Covilhã, 2013. p. 29.

DE PAULA, V. J. R.; GUIMARÃES, F. M.; FORLENZA, O. Papel da proteína Tau na fisiopatologia da demência frontotemporal. *Rev Psiq Clín.*, Vol, 36, n. 5, 2009. pp. 197-202

DUCHOUWNY, Aléxia Teles. *Pelas veredas da etimologia*. São Paulo, NEHILP / FFLCH / USP, 2016. 138f.

GONÇALVES, L. F.; OLIVEIRA, J. S.; GUIMARÃES, A. C. R. C.; GUIMARÃES, B. E. S. M.; SOARES, C. E. M.; GOMES, H. S.; QUEIROZ, T. C. C. A problemática da epidemia de demência vascular no Brasil: uma revisão bibliográfica. *Brazilian Journal of health Review*, Vol. 3, n. 5, 2020. pp. 15451-15459

KALARIA, R.N. A patologia e a fisiopatologia da demência vascular. *Neurofarmacologia*, Vol. 134, Parte B, 2018. pp. 226-239

McKEITH, eu. *Manual de Neurologia Clínica*. Elsevier, Vol. 84, 2007.

MILLER, J.A.; GUILLOZET-BONGAARTS, A.; GIBBONS, L.; POSTUPNA, N.; RENZ, A.; BELLER, A.E.; SUNKIN, S.M.; et al. A neuropatologia e os mecanismos cerebrovasculares da demência. *Journal Cereb Blood Flow Metab*, Vol. 36, 2016. pp. 172-186

MOTT, R.T.; DICKSON, D.W.; TROJANOWSKI, J. Q.; ZHUKAREVA, V.; LEE, V. M.; FORMAN, M.; DEERLIN, V. V.; ERVIN, J. F.; WANG, D.; SCHMECHEL, D.E.; HULETTE, C. M. Caracterização Neuropatológica, Bioquímica e Molecular das Demências Frontotemporais. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, Vol. 64, Edição 5, 2005. pp. 420-428

Instituto Nacional de Saúde – NIH (2002). Estimativas específicas da doença de custos diretos e indiretos de doenças e suporte ao NIH – NINDS. Disponível em: <http://www.ninds.nih.gov/news_and_events/congressional_testimony/2002_appropriation_justificativa.htm>. Consulta em 13/06/2022

NOGUEIRA, D.; PEREIRA, L. Perspectivas da morte de acordo com a religiosidade: estudo comparativo. *O portal dos psicólogos www.psicologia.com.pt.*, 2006. pp. 1-71.

O'NEILL, C.; NESTOR, T. Sistema neurológico. In: COYNE, I.; NEILL, F; TIMMINS, F. *Habilidades Clínicas em Enfermagem Infantil*. Bolsa oxford, 2010. PP. 259-285

RAZ, L.; KNOEFEL, J.; BHASKAR, K. A neuropatologia e os mecanismos cerebrovasculares da demência. *Journal Cereb Blood Flow Metab*, Vol. 36, 2016. pp. 172-86.

TEIXEIRA-JR, A. L.; SALGADO, J. V. Demência frontotemporal: características clínicas e terapêuticas. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, Vol. 28, n. 1, 2006. pp. 69-76

VENTURA, D. F. Um Retrato da Área de Neurociência e Comportamento no Brasil. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, vol. 26 n. especial, 2010. pp. 123-129

VERNON, A.C.; BALLARD, C.; MODO, M. Neuroimagem para doença corporal de Lewy: A imagem molecular in vivo da neuropatologia α -sinucleína é necessária e viável? *Brain Research Reviews*, Vol. 65, Edição 1, 2010. pp. 28-55