

DISTÚRBIOS COGNITIVOS NA DOENÇA DE PARKINSON

CORRELAÇÕES ELETRENEFALOGRÁFICAS

JOÃO SANTOS PEREIRA, MARIA LÚCIA VELLUTINI PIMENTEL**, PAULO LUCIANO H. GOMES****

RESUMO - 62 pacientes com diagnóstico de doença de Parkinson idiopática e 30 pacientes controle foram avaliados quanto a distúrbios mnemônicos e psíquicos, utilizando-se os critérios do DSM III-R, o mini-mental e a escala de Hamilton para depressão. Todos foram submetidos a eletrencefalograma (EEG) com fotoestimulação intermitente. Dos pacientes parkinsonianos, 24,2% apresentavam depressão psíquica, 14,5% ansiedade, 12,9% distímia, 3,2% demência e 45,2% não apresentavam quaisquer alterações de acordo com os critérios dos DSM III-R. Nos EEG evidenciavam-se ondas teta bilaterais com predomínio fronto-temporal ou temporal, com maior comprometimento à esquerda, em 58,1% desses pacientes. Em apenas 16 (7%) dos pacientes controle tais achados foram observados, porém, em nenhum dos dois grupos ocorreram alterações no EEG pela fotoestimulação. As alterações do EEG foram estatisticamente significantes quando se compararam pacientes parkinsonianos com pacientes controle ($p < 0,001$); o mesmo não ocorreu quando se compararam pacientes parkinsonianos que apresentavam distúrbio psíquico com aqueles que não o apresentavam.

PALAVRAS-CHAVE: doença de Parkinson, depressão, distúrbios cognitivos, alterações eletrencefalográficas.

Mental impairment in Parkinson disease: clinical and electroencephalographic correlations

SUMMARY - Sixty-two patients with idiopathic Parkinson disease and 30 patients of a control group were clinically evaluated in the light of cognitive and/or psychic impairments according to DSM III-R, mini-mental state examination and Hamilton rating scale for depression. These patients were also submitted to electroencephalogram registration (EEG) with photic stimulation. From the parkinsonian group, 45.2% did not have mental manifestations as classified in the DSM III-R. Other 24.2% had depression, 14.5% had anxiety, 12.9% had dysthymic disorder and 3.2% had dementia. Considering the EEG, 58.1% of the parkinsonian patients had theta waves bilaterally, with predominance in frontal temporal or temporal areas, though more frequent on the left hemisphere than on the right one. Only 16.7% of the patients from the control group had these same findings in the EEG but neither of the two groups had their EEG modified by photic stimulation. The EEG findings were statistically significant when both groups were compared. However, these findings were not significant comparing parkinsonian patients with psychic impairment with the ones who did not have such impairments.

KEY WORDS: Parkinson disease, depression, cognitive impairment, electroencephalographic findings.

Na descrição original da doença que leva o seu nome, James Parkinson (1817) não menciona comprometimento intelectual e/ou cognitivo nesses pacientes. Somente no final do século XIX

Estudo realizado no Ambulatório de Distúrbios do Movimento da Disciplina de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) com o apoio CNPq: *Professor Adjunto da FCM-UERJ, Doutor em Neurologia pela Escola Paulista de Medicina; **Médica Neurologista; ***Professor Auxiliar-Ensino da FCM-UERJ, responsável pelo setor de eletrencefalografia. Aceite: 8-julho-1994.

Dr. João Santos Pereira - Serviço de Neurologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto - Rua 28 de setembro 77/ 2º andar - 20551-030 Rio de Janeiro RJ - Brasil.

surgiram alguns artigos relatando alterações mentais e de personalidade na doença de Parkinson. Alguns desses autores (Ball, 1882; Parant, 1883; Compin, 1902; Malie, 1908) fizeram referência à irascibilidade, comprometimento de memória, melancolia e demência nesses pacientes¹⁷. Em 1949, Mjones observou distúrbios mentais do tipo reativo e orgânico, com predomínio desse último, em 40% dos pacientes com doença de Parkinson avaliados¹⁵. Tune e col. encontraram alta incidência de depressão, psicose e distúrbios cognitivos em pacientes parkinsonianos²³. Eles também concluíram haver relação entre doença de Parkinson e depressão, embora não existisse unanimidade quanto à associação entre a gravidade da doença e a incidência e severidade da depressão¹¹. Alguns autores basearam-se nessa correlação para dar apoio à teoria das alterações das catecolaminas no locus ceruleus¹⁹. Na doença de Parkinson idiopática parece ocorrer degeneração do sistema mesocortical dopaminérgico, pois a atividade da tirosina hidroxilase e os níveis de catecolaminas estão diminuídos no tegmento mesencefálico ventral^{6,10}. Acredita-se que os níveis reduzidos de dopamina no córtex occipital na doença de Parkinson possam ser evidenciados pela eletrencefalografia (EEG) através da fotoestimulação intermitente⁴.

Com essas observações e com os conhecimentos de que as mudanças no traçado eletrencefalográfico podem ser encontradas em vários distúrbios mentais dos idosos, resolvemos elaborar este estudo, correlacionando as alterações cognitivas dos pacientes parkinsonianos e os achados de EEG.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliados 62 pacientes caracterizados clínica e radiologicamente, através de tomografia computadorizada cerebral, como tendo doença de Parkinson idiopática, independentemente de sexo, raça, tempo de doença e medicação utilizada, com idade variando de 42 a 81 anos e estando a maioria dos pacientes na faixa etária compreendida entre 51 e 70 anos (apenas um tinha idade abaixo de 50 anos) no período de 1989 a 1992, no Ambulatório de Distúrbios do Movimento, da Disciplina de Neurologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE/UERJ).

O grupo controle foi composto de 30 pacientes com idade variando de 50 a 79 anos, escolhidos aleatoriamente entre os pacientes de ambulatório que procuravam espontaneamente o hospital e que não apresentavam doenças neurológicas, cardiovasculares, traumatismo cranioencefálico, distúrbios metabólicos e que não faziam uso de qualquer medicação que pudesse interferir com a atividade cortical normal, assim como não tinham história familiar de doença de Parkinson.

Todos os pacientes foram submetidos individualmente a avaliação de distúrbios psíquicos e depressão utilizando-se o mini-mental, a escala de Hamilton para depressão e os critérios do DSM III-R, sendo considerado para o mini-mental o valor mínimo de 24 para a normalidade.

Em seguida, em todos os pacientes foi realizado EEG com fotoestimulação intermitente, utilizando-se aparelho Alvar TR XVI com 12 canais, com mimeógrafo e fotoestimulador. Os pacientes, após tomarem ciência do estudo em andamento e concordarem com a metodologia empregada, foram orientados a suspender a medicação dopaminérgica 24 horas antes da realização do exame e a procurar o Serviço ou retomar a medicação no caso de piora do quadro clínico e/ou outra intercorrência.

RESULTADOS

Dos 62 pacientes parkinsonianos avaliados, 35 (56,4%) apresentaram alterações do EEG caracterizadas principalmente pelo aparecimento de ondas pontiagudas e bilaterais, variando de 6 a 15 Hz, com predomínio em áreas fronto-temporais, ou ondas teta de predomínio nessas regiões, sendo o hemisfério esquerdo mais comprometido que o direito. Esses traçados não se modificaram com a fotoestimulação intermitente.

Na avaliação pelo mini-mental verificamos que 21 pacientes (33,8%) apresentaram valores inferiores a 24, valor mínimo considerado para distúrbio mnemônico. Na avaliação pela escala de

Tabela 1. Percentagem de alterações eletrencefalográficas encontradas nos pacientes parkinsonianos e no grupo controle.

Pacientes	Eletrencefalograma	
	com alteração	sem alteração
Parkinsonianos (n=62)	35 (56,4%)	27 (43,6%)
Grupo controle (n=30)	5 (16,7%)	25 (83,3%)

Hamilton para depressão encontramos valores elevados (entre 20 e 30) em 10 pacientes (16,13%). Quando foram aplicados os critérios de DSM III-R, 9 pacientes (14,5%) classificaram-se como ansiedade, 8 (12,9%) como distímia, 15 (24,2%) como depressão (5 com depressão maior) e apenas 2 (3,2%) como demência.

Dos 30 pacientes do grupo controle, 5 (16,7%) apresentaram alterações de EEG caracterizadas pela presença de ondas de 5 a 15 Hz, de localização difusa e bilateral, com predomínio fronto-temporal ou temporal, sem modificar-se com a fotoestimulação intermitente. O mini-mental de todos os pacientes-controle encontrava-se com valores acima de 24. Não encontramos qualquer distúrbio aplicando-se os critérios do DSM III-R e/ou a escala de Hamilton para depressão.

Comparando-se os achados de EEG dos pacientes parkinsonianos e do grupo controle (Tabela 1) e aplicando-se o teste do qui quadrado, verificamos ser estatisticamente significativa a diferença entre os dois grupos quanto às alterações de EEG ($p < 0,001$).

Comparando-se ainda os achados de EEG dos pacientes parkinsonianos, com e sem alterações psíquicas e aplicando-se o teste do qui quadrado, verificamos não existir associação entre esses atributos ($p = 0,357$), o mesmo ocorrendo ao compararmos os parkinsonianos com e sem alterações psíquicas com as diferentes regiões de acomentimento ao EEG ($p = 0,126$) (Tabela 2). A correlação entre cada tipo de distúrbio psíquico e as alterações de EEG pode ser observada na Tabela 3.

Tabela 2. Alterações nos EEG dos pacientes parkinsonianos com e sem distúrbios psíquicos.

Pacientes parkinsonianos (n=62)	Eletrencefalograma			
	Alterações difusas e bilaterais	Alterações fronto-temporais	Alterações temporais	Normal
com distúrbios psíquicos (n=34)	13 (38,2%)	1 (3,0%)	3 (8,8%)	17 (50,0%)
sem distúrbios psíquicos (n=28)	10 (35,7%)	6 (21,5%)	2 (7,1%)	10 (35,7%)

Tabela 3. Achados eletrencefalográficos nos diferentes distúrbios psíquicos nos pacientes parkinsonianos.

Pacientes parkinsonianos (n=34)	Eletrencefalograma			
	Alterações difusas e bilaterais	Alterações fronto-temporais	Alterações temporais	Normal
Ansiedade (n=9)	1 (11,1%)	3 (33,3%)	1 (11,1%)	4 (44,5%)
Distímia (n=8)	1 (12,5%)	-	2 (25,0%)	5 (62,5%)
Depressão (n=15)	4 (26,7%)	3 (20,0%)	-	8 (53,3%)
Demencia (n=2)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	-	-

COMENTÁRIOS

Estudos anteriores fazem referência à ação de drogas dopaminérgicas sobre a atividade cortical, interferindo portanto com os resultados do EEG^{4,10}. Assim sendo, nesses estudos a medicação era suspensa 72 horas antes da realização do exame. Como no nosso estudo não foi possível manter esse período de supressão da droga, optamos por suspender a medicação 24 horas antes do exame, período bem aceito pelos pacientes.

Em nosso estudo as alterações do EEG encontradas tanto no grupo parkinsoniano como no grupo controle não diferiram muito quanto às suas características, sendo no primeiro grupo a porcentagem de EEG alterados (56,4%) superior à do grupo controle (16,7%). Essas alterações de EEG, difusas e lentas porém com predomínio fronto-temporal, fazem-nos deduzir que o comprometimento do córtex cerebral é mais evidente nos pacientes parkinsonianos, independentemente de apresentarem ou não distúrbios psíquicos.

Hughes descreveu alterações de EEG em 40% dos pacientes parkinsonianos, caracterizadas por ritmo de base lento, ondas lentas difusas e ausência de atividade epileptiforme⁵. Gautier e Quesney analisando o EEG de 25 pacientes com doença de Parkinson idiopática encontraram traçados anormais em 55% dos casos, caracterizados por atividade lenta posterior e/ou ondas lentas difusas⁴. Garcia Mas e col. analisaram o EEG de pacientes parkinsonianos com e sem deteriorização cortical³. Eles concluíram que existem dois padrões eletrofisiológicos na doença de Parkinson. Um deles corresponderia ao padrão observado na doença de Alzheimer, caracterizado por ondas teta e delta difusas superpostas por descargas de ondas lentas ritmadas intermitentes, e o outro reforçaria a hipótese de comprometimento dos lobos frontais como fundamento para as alterações cognitivas encontradas na doença de Parkinson sem comprometimento cortical.

O tempo de doença desses pacientes era de 1 a 20 anos de evolução; entretanto, não encontramos correlação entre a duração e a gravidade do quadro clínico, bem como entre o tempo de doença e a intensidade das alterações cognitivas encontradas. Assim, aqueles pacientes com depressão e/ou ansiedade não tinham quadro parkinsoniano mais severo, o mesmo sendo observado naqueles pacientes com depressão que não apresentavam os menores valores de mini-mental.

Apesar de haver relatos de que a depressão na doença de Parkinson possa ser acompanhada de comprometimento intelectual⁸, não encontramos em nosso estudo uma relação entre a gravidade da depressão e a severidade do comprometimento intelectual.

A depressão é sintoma muito comum em pacientes com doenças crônicas como a doença de Parkinson e nesses pacientes é observada entre 39% e 90% dos casos^{10,14}. Alguns autores acreditam haver um mesmo substrato anatômico para a depressão e a doença de Parkinson. No entanto, não observamos relação entre a intensidade dos distúrbios psíquicos, em especial a depressão, e a severidade do parkinsonismo, de acordo também com os achados de outros autores⁸⁻¹⁰. A diminuição da dopamina e as alterações degenerativas na substância negra e locus ceruleus não devem ser a causa da depressão e das alterações cognitivas encontradas, porque nem todos os pacientes parkinsonianos apresentavam esses sintomas.

Encontramos apenas 2 casos de demência (3,2%) entre os pacientes parkinsonianos avaliados em nosso estudo. Infelizmente, este achado não é suficiente para que possamos analisar esse distúrbio na doença de Parkinson, devido ao reduzido número de casos. No entanto, estudos realizados mostram que pacientes mais idosos tendem a desenvolver demência; as manifestações motoras surgem mais tardiamente e evoluem rapidamente para a incapacidade física, ocorrendo pouca resposta ao tratamento com levodopa e maior incidência de efeitos colaterais^{12,18}.

Mais recentemente, a tomografia por emissão de positrons (PET) tem demonstrado os padrões de interrupção dos sistemas neurotransmissores dopaminérgico e outros nos pacientes parkinsonianos,

assim como as anormalidades do metabolismo cerebral regional e do fluxo sanguíneo². Com observações desse tipo, poderíamos avaliar melhor as anormalidades encontradas em pacientes parkinsonianos com e sem comprometimento psíquico.

Agradecimento - Ao professor Adriano Caldeira de Araújo, Professor Adjunto do Instituto de Biologia da UERJ, por sua colaboração na análise estatística.

REFERÊNCIAS

1. Bieliauskas LA, Klawans HL, Glantz RH. Depression and cognitive changes in Parkinson's disease: a review. *Adv Neurol* 1986, 45: 437-438.
2. Brooks DJ. PET studies on the early and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Neurology* 1993, 43 (Suppl. 6): S6-S16.
3. Garcia-Mas A, Far AR, Bennasar MR, Llinas J, Mir JR. Afectación frontal y deterioro cortical y subcortical en la enfermedad de Parkinson valorado mediante electroencefalografía cuantificada. *Arch Neurobiol* 1991, 54: 303-310.
4. Gautier S, Quesney LF. Assesment of cortical dopaminergic activity in Parkinson's disease by EEG. *Adv Neurol* 1984, 40: 399-402.
5. Hughes HR. The electroencephalogram in Parkinsonism. *J Neurosurg* 1966, 24: 369-376.
6. Javoy-Agid F, Agid Y. Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson's disease? *Neurology* 1980, 30: 1326-1330.
7. Lieberman A, Dziatolowski M, Coopersmith M et al. Dementia in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1979, 6: 355-359.
8. Mayeux R, Stern Y, Rosen J, Leventhal J. Depression, intellectual impairment and Parkinson's disease. *Neurology* 1981, 31: 645-650.
9. Mayeux R. Depression and dementia in Parkinson's disease. In Marsden CD, Fahn S (eds). *Movement disorders*. London: Butterworth, 1982, p 75-95.
10. Mayeux R, Stern Y, Cote L, Williams JBW. Altered serotonin metabolism in depressed patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1984, 34: 642-646.
11. Mayeux R, Stern Y, Williams JBW, Sano M, Cote L. Depression and Parkinson disease. *Adv Neurol* 1986, 45: 451-455.
12. Mayeux R, Stern Y, Rosenstein R, Marder K, Hauser A, Cote L, Fahn S. An estimate of the prevalence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1988, 45: 260-262.
13. McCarthy R, Gresty M, Findley LJ. Parkinson's disease and dementia. *Lancet* 1985, 1: 407.
14. Mindham RHS. Psychiatric symptoms in parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970, 33: 188-191.
15. Mjones SH. Paralysis agitans: clinical and genetic study. *Acta Psychiatr Neurol* 1949, (Suppl) 54: 1-195.
16. Oyeboode JR, Barker WA, Blessed G, Dick DJ, Britton PG. Cognitive functioning in PD in relation to prevalence of dementia and psychiatric disorders. *Br J Psychiatry* 1986, 149: 720-725.
17. Pollock M, Hornabrook RW. The prevalence, natural history and dementia of Parkinson's disease. *Brain* 1966, 89: 429-448.
18. Rajput AH, Offord KP, Beard CM et al. A case-control study of smoking habits, dementia and other illnesses in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1987, 37: 226-232.
19. Robins AA. Depression in patients with parkinsonism. *Br J Psychiatry* 1976, 128: 141-145.
20. Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, Preziosi TJ, Robinson RG. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992, 55: 377-382.
21. Todes CJ. Idiopathic PD and depression: a psychosomatic view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984, 47: 298-301.
22. Torack RM, Morris JC. The association of ventral tegmental area histopathology with adult dementia. *Arch Neurol* 1988, 45: 497-501.
23. Tune L et al. Familial manic depressive illness and familial PD. *Johns Hopkins Med J* 1982, 151: 65-70.