

DEMÊNCIA NA DOENÇA DE PARKINSON

AVALIAÇÃO CRÍTICA DA LITERATURA

LUCIANA DE ABREU E LIMA PAMPLONA*, JAMES PITÁGORAS DE MATTOS**

RESUMO - Nos últimos trinta anos, avançou-se muito nos conhecimentos sobre a doença de Parkinson. A maioria dos pacientes consegue ter uma vida com qualidade por maior período de tempo com a moderna terapêutica oferecida. No entanto, a demência que pode ocorrer no processo evolutivo ainda não tem os aspectos neuropatológicos totalmente definidos. Sabemos que há alterações nos núcleos da base, na área ventral do tegmento mesencefálico, no tálamo, na substância negra e no córtex frontal. A presença dos corpúsculos de Lewy corticais tem sido associada à demência, da mesma forma que as alterações neuropatológicas da doença de Alzheimer, em alguns casos. O mais provável é que sua base seja multifatorial. Neurotransmissores diferentes, como a serotonina, a acetilcolina e a dopamina ou, ainda, hormônios como o cortisol, estão alterados quantitativamente em grande número de parkinsonianos demenciados. Encontrada em até 40% dos pacientes, a depressão do parkinsoniano já foi relacionada como fator predisponente à demência, presente em aproximadamente 25% destes. Pesquisas nessa área continuam conflitantes, afirmando, alguns, que há relação entre depressão, atrofia cortical, hipercortisolemia e doença de Parkinson. Os estudos neuropsicológicos indicam que a demência na doença de Parkinson é do tipo subcortical ou fronto-límbica. Sabe-se, também, que parkinsonianos sem distúrbios cognitivos clinicamente expressivos apresentam deficiências quando submetidos a testagens neuropsicológicas mais rígidas. Admite-se que os distúrbios cognitivos fazem parte do quadro clínico dessa doença, variando sua expressão entre os pacientes. Para o diagnóstico da demência, recomendam-se os critérios estabelecidos pela Associação Americana de Psiquiatria, publicados no seu manual de estatística e doenças mentais, assim como os métodos de neuroimagem. No que se refere ao tratamento, o quadro demencial parkinsoniano, até o momento, não reconhece agentes eficazes.

PALAVRAS-CHAVE: doença de Parkinson, demência, doença de Alzheimer.

Dementia in Parkinson's disease: a critical review of literature

ABSTRACT - In the last 30 years, Parkinson's disease has been object of great progress. The majority of patients reaches a longer life with quality because of the modern therapeutic approach. However, dementia that can occur in the evolutive process, has its neuropathology not completely defined until now. There are lesions in the basal ganglia, in the ventral area of the mesencephalic tegmentum, in the thalamus, in the substantia nigra and in the frontal cortex. The presence of Lewy bodies in the cortex is associated with dementia, in the same way that the anatomopathological features of Alzheimer's disease, in many cases. Dementia should have a multifactorial basis. Different types of neurotransmitters, like serotonin, acetylcholine and dopamine, or even hormones, like cortisol, may be altered in a great number of demented parkinsonians. Depression, found in up to 40% of patients, have been related as a risk factor for dementia, present approximately in 25% of cases. Studies in this area are still conflicting, with some confirming the relation among depression, cortical atrophy, hypercortisolemia and Parkinson's disease. Neuropsychologic studies show that the dementia in Parkinson's disease is of subcortical type. It is also known that parkinsonians, even those without cognitive deficiencies

Estudo realizado no Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) (Chefia: Prof. Dr. Sérgio Novis): *Mestranda, **Professor Adjunto e Chefe do Setor de Doenças Extrapiramidais. Aceite:3-junho-1996.

Dra. Luciana de Abreu e Lima Pamplona - Rua Conde de Bonfim 897/101/bl 2 - 20530-000 Rio de Janeiro RJ - Brasil.

clinically significant, present deficits if submitted to more detailed neuropsychological tests. It is assumed, so, that cognitive impairments are intrinsic to the disease, varying its expression among patients. Dementia shall be diagnosed based on the criteria established in the diagnostic and statistical manual of mental disorders of the American Psychiatry Association, as well as computed tomography and magnetic resonance. For treatment, parkinsonian dementia does not recognize efficacious agents until now.

KEY WORDS : Parkinson's disease, dementia, Alzheimer's disease.

Demência é uma síndrome cerebral orgânica que é caracterizada pela diminuição adquirida das capacidades intelectuais, suficientemente grave para prejudicar os desempenhos social e profissional¹⁷. A sua prevalência na doença de Parkinson varia entre 10 e 50%^{3,8,10,19,20}, e a razão dessa variabilidade está na aplicação do conceito de demência. Em geral, aceita-se que a prevalência média esteja perto dos 25%⁵. Os mais propensos são aqueles com início após os 70 anos, resposta intermediária à levodopaterapia, quadro de predomínio rígido-acinético e evolução clínica mais grave³³. A ocorrência antes dos 40 anos é rara (0,8%)^{10,11,14,23}, sugerindo que há necessidade de alterações cerebrais próprias da idade para a existência de demência. Quanto à patogênese, sabemos que de 85 a 90% dos pacientes com síndrome rígido-acinética-tremulante têm corpos de Lewy nos neurônios pigmentados do núcleo estriado¹². A formação desses corpos e a sua consequência funcional são incertas, podendo ser, apenas, substâncias acumuladas por defeitos nos processos dependentes de energia, que mantêm o citoesqueleto funcionante³⁴. Vários processos neuropatológicos podem ser responsáveis pelo distúrbio cognitivo, destacando-se disfunção serotoninérgica e colinérgica neuronais e dopaminérgica mesolímbica, e, ainda, hipercortisolemia com atrofia cerebral³⁰.

O núcleo caudado recebe aferências multissensoriais, tais como visuais e do córtex de associação, demonstrando, assim, a sua participação nas atividades cognitivas^{16,18}. Em 1982, Ruberg e col.²⁵ determinaram o déficit de acetilcolina e o aumento do número dos receptores muscarínicos colinérgicos no córtex frontal de parkinsonianos com distúrbios cognitivos, o que pode explicar a ocorrência de estados confusionais transitórios por uso de anticolinérgicos. A tentativa de explicar a demência na doença de Parkinson pela presença de alterações anatomopatológicas similares às que ocorrem na doença de Alzheimer não é correta. É certo que há maior incidência de doença de Alzheimer entre os parkinsonianos¹³, porém, a maioria destes últimos estudados por Chui e col.⁷ não tem neurofibrilas e placas neuríticas em quantidade suficiente para que seja feito o diagnóstico. O sistema dopaminérgico está alterado tanto na depressão como na doença de Parkinson²⁴. Admite-se, atualmente, que o sítio patológico possa estar na área ventral do tegmento mesencefálico, de onde projetam-se neurônios dopaminérgicos para o córtex pré-frontal, para o núcleo amigdalóide, para o hipocampo e para o núcleo acumbens³¹.

No que se refere ao diagnóstico da demência, devemos seguir as normas definidas no manual de estatística e doenças mentais III-r², considerando como moderados, aqueles casos que necessitam de supervisão e como severos, aqueles que necessitam de supervisão contínua e de ajuda nas atividades da vida diária. A demência é de origem subcortical ou frontolímbica. Há atraso na produção de respostas verbais apropriadas num indivíduo capaz, inabilidade para mudar conceitos mentais, e inadequação tanto da atenção como da motivação¹. Mesmo nos pacientes parkinsonianos não demenciados, as funções visuoespaciais, no entanto, podem estar alteradas²¹. Essa disfunção decorre do déficit na memória visual, que pode ser consequência da deficiência do núcleo caudado (acinesia comportamental), ou de interferência neuronal dos núcleos da base⁴. Essa última disfunção sugere que a deficiência de dopamina faça o paciente agir como se estivesse realizando duas tarefas ao mesmo tempo, uma interna (interferência) e outra externa (real). A perda da memória nos parkinsonianos está mais comprometida em suas funções verbal e visual, e, preservada no reconhecimento, desprendendo-se a idéia de registro e armazenamento corretos das informações, com acesso espontâneo prejudicado⁶. Por fim, as relações entre as doenças de Parkinson, de Alzheimer e a do corpo de Lewy difuso são extremamente difíceis de serem abordadas. Sabemos que pode

ocorrer demência em 20% dos pacientes com a doença de Parkinson, sendo este acontecimento tardio²⁸. Por outro lado, parkinsonismo pode ocorrer em 30% dos casos no processo evolutivo da doença de Alzheimer. Há, ainda, a doença do corpo de Lewy difuso, considerada, por alguns, como variante da doença de Alzheimer ou uma forma intermediária entre as doenças de Alzheimer e de Parkinson. A doença do corpo de Lewy difuso é hoje bem reconhecida, porém, os critérios clínicos e anatomopatológicos não estão, ainda, bem definidos²⁸.

Exames complementares são indispensáveis para o processo de investigação do diagnóstico, sobretudo com o parkinsonismo secundário. Os de neuroimagem (tomografia computadorizada e ressonância magnética do crânio) podem mostrar lesões vasculares, traumáticas e inflamatórias, entre outras^{9,15,28,29}. A tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), medindo o fluxo sanguíneo cerebral regional, poderá ser muito útil no futuro, quando os padrões estiverem bem estabelecidos²⁷. Os testes neuropsicológicos em parkinsonianos devem ser feitos de forma bastante criteriosa, desejando-se o completo domínio do especialista sobre eles, para saber qual ou quais utilizar e como interpretar os resultados. Cabe ainda lembrar que esses testes podem ser prejudicados pela bradicinesia, pela fadiga física e mental, pela depressão, pelas discinesias e pelos efeitos colaterais dos medicamentos⁶. O estudo do líquido cefalorraquidiano deverá ser realizado quando houver suspeita de processo infeccioso ou de distúrbio circulatório. As dosagens mais sofisticadas, como a concentração dos ácidos 5-hidroxiindolacético e homovanílico, ainda não estão estabelecidas como indicadoras dos diagnósticos de doença de Parkinson, de demência ou de depressão²⁶.

O tratamento da doença de Parkinson com demência é o mesmo da sem demência, excetuando-se evitar o emprego de anticolinérgicos no primeiro caso, pela tendência desses em desencadear quadros de confusão mental. Os distúrbios cognitivos devem ser tratados com as mesmas estratégias comportamentais adotadas em outros grupos de doentes³². Nos quadros de agitação psicomotora podem ser utilizados neurolépticos, de preferência os considerados atípicos como a clozapina e a risperidona, que têm poucos efeitos extrapiramidais²². A depressão deve ser prontamente reconhecida e controlada³⁰. Não havendo resposta satisfatória aos antidepressivos tricíclicos e aos de segunda geração, há, como alternativa, o emprego da eletroconvulsoterapia que poderá melhorar, também, a função motora³.

CONCLUSÕES

1. A prevalência da demência na doença de Parkinson iniciada após os 40 anos é de aproximadamente 25%, o dobro do que ocorre na população geral, sendo rara abaixo dessa idade.
2. A demência que ocorre nas doenças de Parkinson e de Alzheimer são diferentes, tanto qualitativa quanto quantitativamente.
3. A redução dos estímulos colinérgicos secundária à depleção de dopamina pode causar amnésia, mas é insuficiente para provocar demência, sendo necessárias alterações corticais adicionais.
4. A presença de demência na doença de Parkinson só poderá ser aceita como integrante da mesma quando causas alternativas forem excluídas.
5. Alguns testes neuropsicológicos têm utilidade limitada para o diagnóstico do tipo de demência e devem ser usados com parcimônia.
6. A separação dos pacientes com a doença de Parkinson em formas rígido-acinética e tremulante poderá ajudar a prever a demência, no primeiro grupo.

REFERÊNCIAS

1. Albert M, Feldman RG, Willis AL. The subcortical dementia of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37:121-130.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Ed3 revised. Washington DC: American Psychiatric Association; 1987.
3. Baldwin RC, Byrne EJ. Psychiatric aspects of Parkinson's disease. *Br Med J* 1989;299:3-4.
4. Bloxham CA, Dick DJ, Moore M. Reaction times and attention in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:1178-1183.
5. Brown RG, Marsden CD. How common is dementia in Parkinson's disease?. *Lancet* 1984;1:1262-1265.

6. Brown RG, Marsden CD. Neuropsychology and cognitive function in Parkinson's disease: an overview. In Marsden CD, Fahn S (eds.) *Movement disorders 2*. London: Butterworth, 1987;99-123.
7. Chui HC, Mortimer JA, Slager U, Zarow C, Bondareff W, Webster DD. Pathologic correlates of dementia in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1986;43:991-995.
8. De Smet Y, Ruberg M, Serdaru M, Dubois B, Lhermitte F, Agid Y. Confusion, dementia, and anticholinergics in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:1161-1164.
9. Drayer BP. Imaging of the aging brain. Part II: pathologic conditions. *Radiology* 1988;166:797-806.
10. Gibb WRG. Dementia and Parkinson's disease. *Br J Psychiatry* 1989;154:596-614.
11. Gibb WRG, Lees AJ. A comparison of clinical and pathological features in young and old-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1988;38:1402-1406.
12. Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. In Marsden CD. *Parkinson's disease*. *Lancet* 1990;335:948-952.
13. Hakim AM, Mathieson G. Dementia in Parkinson's disease: a neuropathological study. *Neurology* 1979;29:209-214.
14. Hornykiewicz O. Dopamine and brain function. In Marsden CD. *Parkinson's disease*. *Lancet* 1990;335:948-952.
15. Huber SJ, Shuttleworth EC, Christy JA, Chakeres DW, Curtin A, Paulson GW. Magnetic resonance imaging in dementia of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:1221-1227.
16. Johnson TN, Rosvold H, Mishkin M. Projections from behaviorally defined sectors of the pre-frontal cortex to the basal ganglia, septum, and diencephalon of the monkey. In Lichter DG, Corbett AJ, Fitzgibbon GM, et al. *Cognitive and motor disfunction in Parkinson's disease: clinical, performance, and CT correlations*. *Arch Neurol* 1988;45:854-860.
17. Kaplan HI, Sadock BJ. *Perturbações organometais*. In *Compêndio de Psiquiatria Dinâmica*. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 1986:342-377.
18. Kemp JM, Powell TPS. The cortico-striate projections in the monkey. *Brain* 1970;262:441-457.
19. Mayeux R, Chen J, Mirabello E, Marder K, Bell K, Dooneief G, Cote L, Stern Y. An estimate of the incidence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1990;40:1513-1517.
20. Mayeux R, Stern Y, Rosental R et al. An estimate of the prevalence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1988;45:260-263.
21. Mohr E, Juncor J, Cox C, Litvan I, Fedio P, Chase TN. Selective deficits in cognition and memory in high-functioning parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:603-606.
22. Oliveira IR. *Neurolépticos*. In Oliveira IR. *Manual de psicofarmacologia clínica*. Rio de Janeiro: MEDSI, 1994:71-99.
23. Quinn NP, Rossor MN, Marsden CD. Dementia and Parkinson's disease: pathological and neurochemical considerations. *Br Med Bull* 1989;299:3-4.
24. Rogers D, Lees AJ, Smith E, et al. Bradyphrenia in Parkinson's disease and psychomotor retardation in depressive illness. *Brain* 1987;110:761-776.
25. Ruberg M, Ploska A, Javoy-Agid F, et al. Muscarinic binding and choline acetyltransferase activity in parkinsonian patients with reference to dementia. In Gibb WRG. *Dementia and Parkinson's disease*. *Br J Psychiatry* 1989;154:596-614.
26. Sahakian BJ, Morris RG, Evenden JL, Heald A, Levy R, Philpot M, Robbins TW. A comparative study of visuospatial memory and learning in Alzheimer-type dementia and Parkinson's disease. *Brain* 1988;111:695-718.
27. Spampinato U, Habert MO, Mas JL, et al. (99mTc)-HM-PAO-SPECT and cognitive impairment in Parkinson's disease: a comparison with dementia of the Alzheimer type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:878-892.
28. Stacy M, Jankovic J. Differential diagnosis of Parkinson's disease and the parkinsonism plus syndromes. *Neurol Clin* 1992;10:341-359.
29. Starkstein SE, Leiguardo R. Neuropsychological correlates of brain atrophy in Parkinson's disease: a Ct scan study. *Mov Dis* 1993;8:51-55.
30. Starkstein SE, Preziosi TJ, Robinson RG. Depression in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:27-31.
31. Torack RM, Morris JR. The association of ventral tegmental area histopathology with adult dementia. *Arch Neurol* 1988;45:497-501.
32. Wilson BA, Moffat N. Clinical management of memory problems. In Marsden CD, Fahn S, (eds). *Movement disorders 2*. London: Butterworth, 1987:99-123.
33. Wilson JA, Smith RG. Dementia in Parkinson's disease. *Lancet* 1987:861.
34. Yoshimura M. Cortical changes in parkinsonian brain: a contribution to the delineation of diffuse Lewy body disease. In Gibb WRG. *Dementia and Parkinson's disease*. *Br J Psychiatry* 1989;154:596-614.