

Declínio cognitivo e demência associados à doença de Parkinson: características clínicas e tratamento

Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: clinical characteristics and treatment

LUCIANO MAGALHÃES MELO¹, EGBERTO REIS BARBOSA², PAULO CARAMELLI³

¹ Médico neurologista colaborador do Grupo de Estudos dos Distúrbios do Movimento da Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

² Professor livre-docente do Departamento de Neurologia da FMUSP e chefe do Grupo de Estudos dos Distúrbios do Movimento da Clínica Neurológica do HC-FMUSP.

³ Professor adjunto de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e professor do Curso de Pós-Graduação em Neurologia da FMUSP.

Recebido: 13/10/2006 – Aceito: 20/12/2006

Resumo

Contexto: A doença de Parkinson (DP) é uma moléstia progressiva de causa desconhecida, com características motoras que incluem tremor de repouso, rigidez, bradicinesia e alterações posturais. Mas o comprometimento cognitivo é comum mesmo nos indivíduos não dementes. Somando-se a isso, a DP associa-se a um aumento de risco de desenvolver demência. **Objetivos:** Esta revisão analisa a perda cognitiva associada à DP, sobre seus aspectos, fatores de risco, fisiopatologia e tratamento. **Métodos:** Esta revisão incorporou artigos obtidos pelo Medline. **Resultados:** Pacientes com DP, com ou sem demência, têm desempenho reduzido em vários testes cognitivos. Essa redução cognitiva pode ser atribuída à disfunção dos circuitos conectores da região frontal aos núcleos da base. Distúrbio cognitivo leve pode progredir para demência em certos pacientes. Identificaram-se alguns fatores de risco para o desenvolvimento de demência e revelaram-se aspectos sobre a fisiopatologia. **Conclusão:** As características neuropsicológicas da DP, as quais refletem predominantemente disfunção frontal, podem ser atribuídas a anormalidades do circuito fronto-estriatal. Mas a fisiopatologia responsável pela demência associada à DP não está completamente compreendida. Anticolinesterásicos e memantina têm um modesto efeito contra sintomas cognitivos. Detecção precoce dos fatores de risco para o desenvolvimento de demência pode ajudar a criar estratégias preventivas.

Melo, L.M et al. / Rev. Psiq. Clín 34(4); 176-183, 2007

Palavras-chave: Demência, cognição, doença de Parkinson.

Abstract

Background: Parkinson disease (PD) is a progressive illness of undetermined cause with characteristic motor findings that include rest tremor, rigidity, bradykinesia, and postural disturbance. But cognitive impairment is common even in nondemented. In addition PD has been associated with an increased risk of developing dementia. **Objectives:** This review provides an analysis of the cognitive impairment associated with PD, about its aspects, risk factors, pathophysiology, and treatment. **Methods:** The current review incorporates articles obtained through Medline. **Results:** Non-demented and demented patients with Parkinson's disease are impaired in several cognitive tasks. These impairments may be attributed to dysfunction the circuits connecting the frontal cortical regions and the basal ganglia. Mild cognitive dysfunctions may progress to dementia in some patients. Some risk factors for the development of dementia were identified and aspects of pathophysiology were disclosed. **Conclusion:** Neuropsychological profile of PD, which predominantly reflects frontal dysfunction, may be attributed to disruption of the frontoestriatal circuitry. But the pathophysiology underlying dementia in PD is not completely understood. Cholinesterase inhibitors and memantine have a modest effect against cognitive symptoms. Early detection of risk factors for development of dementia may help to create preventive strategies.

Melo, L.M et al. / Rev. Psiq. Clín 34(4); 176-183, 2007

Key-words: Dementia, cognition, Parkinson's disease.

Introdução

A doença de Parkinson (DP) é tradicionalmente conhecida como moléstia com manifestações motoras e é a segunda doença neurodegenerativa mais comum em idosos, com prevalência estimada de 3,3% no Brasil, de acordo com o estudo de Barbosa *et al.* (2006). Sintomas e sinais motores dela são bem conhecidos na prática clínica e incluem: tremor de repouso, bradicinesia (lentidão de movimentos), rigidez e alterações do equilíbrio. Essas manifestações são responsáveis por incapacidades física e psíquica, mas existem outras manifestações dessa doença que não devem ser ignoradas, pois também acarretam prejuízo significativo à qualidade de vida dos indivíduos acometidos, como, por exemplo: psicose, transtornos cognitivos e depressão (Tabela 1) (Thanvi *et al.*, 2003). O objetivo deste artigo é revisar aspectos clínicos, fisiopatológicos e terapêuticos das alterações cognitivas associadas à DP.

Tabela 1. Sintomas e sinais não motores associados à doença de Parkinson

Principais sintomas não motores da doença de Parkinson
<ul style="list-style-type: none"> • Depressão • Demência • Ansiedade • Alucinações, ilusões, psicose • Perda de peso • Transtornos do sono • Disfunção autonômica • Disfunção sexual • Apatia

A presença de alterações cognitivas na DP foi ignorada por muito tempo. Isso ocorreu possivelmente por causa da descrição original dessa afecção feita por Parkinson (1817), na qual havia a afirmação de que o intelecto persistia inalterado e também pela menor sobrevivência dos doentes, antes da introdução da levodopa (precursora da dopamina) no tratamento da moléstia (Emre e Aarsland, 2004). Entretanto, a DP associa-se a várias manifestações neuropsiquiátricas que têm considerável impacto na vida dos doentes (Bronnick *et al.*, 2005; Weintraub *et al.*, 2004). Déficits cognitivos eventualmente ocorrem já nas fases iniciais da DP, e nessas circunstâncias podem não ser clinicamente aparentes, mas detectáveis apenas por testes específicos.

O termo demência associada à DP refere-se à demência que se desenvolve pelo menos 12 meses após a instalação das alterações motoras. Quando a demência desenvolve-se nos primeiros 12 meses de evolução da doença, preenche-se o critério para o diagnóstico de demência de corpos de Lewy (McKeith *et al.*, 2005).

Entre as alterações cognitivas, a demência associada à DP é a manifestação mais grave e que aumenta o risco de morte (De Lau *et al.*, 2005). A demência associada à

DP, assim como outras manifestações neuropsiquiátricas relacionadas a essa moléstia, também acarreta redução da qualidade de vida dos pacientes e até mesmo de seus cuidadores (Schrag *et al.*, 2000; Aarsland *et al.*, 1999). Além disso, a demência associada à DP é muito comum, com prevalência estimada por alguns estudos variando entre 20% e 40% (Cummings, 1988) e prevalência acumulada podendo chegar a 80%, de acordo com os resultados do estudo de Aarsland *et al.* (2003a). Vale ressaltar que a média da idade da população examinada neste estudo era superior a 70 anos, o que pode ter contribuído para prevalência tão alta. Barbosa *et al.* (1987) demonstraram prevalência de demência associada à DP de 18,7% em estudo realizado no Brasil.

A caracterização de fatores de risco para o desenvolvimento de demência e o conhecimento de alterações cognitivas precoces e das características da demência associada à DP constituem áreas de grande interesse atual, pois poderão ser úteis para a introdução de novas estratégias terapêuticas, inclusive de prevenção do declínio cognitivo. O tratamento atual da demência associada à DP é apenas sintomático e geralmente traz resultados modestos.

Materiais e métodos

A redação desta revisão teve como ponto inicial a leitura de livros-texto, que permitiu a identificação dos domínios cognitivos mais comprometidos em pessoas com DP, com ou sem demência, sendo estes: funções executivas, habilidades visuoespaciais, memória, atenção e linguagem (Dekosky *et al.*, 2004; Kavanagh e Marder, 2005). Os domínios cognitivos primeiramente identificados foram confirmados como os mais afetados na DP, pelos dados obtidos nos artigos revisados. Assim foram definidos os unitermos para a pesquisa, sendo os principais: demência, atenção, cognição, déficits cognitivos, funções executivas, fluência verbal, circuito fronto-estriatal, memória operacional, disfunções visuoespaciais, linguagem, inibidores da colinesterase, fisiopatologia, tratamento. Esses termos foram combinados com o unitermo doença de Parkinson. Assim, realizou-se revisão abrangente, embora de caráter não sistemático, que utilizou o Medline como base de busca de artigos.

Procuraram-se ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, caso-controle e revisões de literatura, com preferência por estudos datados a partir de 2000, porém estudos mais antigos foram incluídos conforme sua atual relevância.

Fisiopatologia da demência na doença de Parkinson

A modificação patológica mais marcante da DP encontra-se na substância negra *pars reticulata*. Esta se torna pálida a olho nu. Modificações microscópicas incluem perda de neurônios, gliose e os neurônios sobrevivem-

tes podem conter corpos de Lewy. Estes consistem em inclusões citoplasmáticas formadas principalmente por agregados protéicos. Mas a perda de neurônios, embora seletiva, não ocorre apenas na substância negra *pars reticulata*, abrangendo núcleos aminérgicos do tronco encefálico, núcleo basal de Meynert, núcleos hipotalâmicos e bulbo olfatório (Lang e Lozano, 1998). A causa da perda de neurônios não foi ainda definida, mas acredita-se que fatores genéticos, ambientais e acúmulo de proteínas estejam envolvidos.

O estudo de Braak *et al.* (2003) sugere uma ordem ascendente nas modificações patológicas da DP, que se desenvolve em células nervosas suscetíveis a essas alterações. Nesse estudo, os autores demonstraram que as lesões inicialmente ocorrem em certas áreas do tronco encefálico e no núcleo olfatório anterior. Na seqüência da evolução da moléstia, neurônios da substância negra são afetados e, posteriormente, áreas corticais passam a ser acometidas. Dessa forma, os autores admitem que a doença ascende, ao longo do tempo, do tronco encefálico às regiões corticais. O envolvimento cortical começa ântero-medialmente no mesocórtex temporal e, deste, para o neocórtex, atingindo os córtices associativos e áreas pré-frontais. Esse padrão de acometimento ascendente justificaria em parte a instalação mais tardia da demência na DP.

Pelo perfil dos déficits cognitivos provocados pela DP, comprometendo domínios de responsabilidade do lobo frontal, pode-se inferir que a disfunção desse lobo é causa de certas características das perdas cognitivas da DP, como déficit de memória operacional e queda de desempenho das funções executivas. Corroborando com essa teoria, estudos recentes de neuroimagem funcional demonstraram redução no metabolismo em áreas frontais durante recrutamento dos neurônios dessa região (Carbon e Marie, 2003). A disfunção do lobo frontal pode decorrer da perda de neurônios dopaminérgicos da substância negra, à medida que projeções da substância negra para o corpo estriado ficam comprometidas, reduzindo, assim, a atividade da alça fronto-estriatal, e também pela diminuição da atuação das projeções dopaminérgicas da área tegmental ventral para os lobos frontais e para o corpo estriado (Javoy-Agid e Agid, 1980; Pillon *et al.*, 2003).

Em interessante estudo, Cools *et al.* (2002) demonstraram que a administração de levodopa aumenta o fluxo sanguíneo no lobo pré-frontal dorsolateral direito e, assim, essa droga pode trazer melhora na cognição. Esses achados correlacionam-se com os resultados do estudo de Lange *et al.* (1992), que demonstraram piora no desempenho de funções cognitivas integradas no lobo frontal (memória operacional especial, planejamento no teste da Torre de Londres e paradigma de discriminação visual que inclui testes de mudança de atenção seletiva) após suspensão da terapia com levodopa.

A redução dopaminérgica também pode comprometer a atenção dos pacientes com DP. Corrêa (2006),

ao verificar redução na latência no tempo de reação simples e redução na variação do tempo de reação com escolha em pacientes com DP, sem demência, após administração de levodopa, demonstrou que a dopamina proporciona melhora na identificação de estímulos e/ou da resposta perante um estímulo. Assim sendo, a reposição de levodopa pode melhorar a atenção e/ou funções executivas, envolvidas nos ganhos cognitivos observados no estudo.

A associação de demência com gravidade do comprometimento motor sugere que mecanismos comuns são responsáveis pelas causas dessas manifestações da DP e que, portanto, contribui para a hipótese de que a disfunção dopaminérgica nigro-estriatal seja uma das causas do declínio cognitivo. Tal suposição é corroborada por um estudo de Holthoff-Detto *et al.* (1997), que utilizaram tomografia com emissão de pósitrons como forma de mensurar a relação da disfunção dopaminérgica com sintomas motores e declínio cognitivo em pacientes com DP. Entretanto, estudos de seguimento clínico de longo prazo mostram que o declínio cognitivo está apenas parcialmente relacionado ao comprometimento motor, indicando que outros mecanismos estão envolvidos, como veremos adiante (Marder *et al.*, 1995; Portin e Rinne, 1986).

As alterações nos núcleos do prosencéfalo basal encontradas na DP (por exemplo, núcleo basal de Meynert) podem diminuir a atividade cortical em um padrão mais difuso, porém por redução da ação da acetilcolina (Carbon e Marie, 2003). Essas alterações das projeções colinérgicas para o córtex cerebral também contribuem para as disfunções executivas e, subseqüentemente, para o desenvolvimento da demência associada à DP (Perry *et al.*, 1993). Degenerações, acometendo de modo marcante a região medial da substância negra, núcleos da base, amígdala, tálamo e *locus ceruleus*, também foram implicadas na gênese da demência da DP (Rinne *et al.*, 1989; de la Monte *et al.*, 1989; Perry *et al.*, 1985; Zweig *et al.*, 1993).

Apesar dos conhecimentos expostos anteriormente, os mecanismos neurobiológicos implicados na demência da DP ainda não estão por completo elucidados, tampouco são restritos à disfunção do lobo frontal, conforme referido. Dados anatomopatológicos sugerem que devem participar desses processos elementos neuropatológicos como os encontrados na doença de Alzheimer e a presença de corpos de Lewy no córtex cerebral (Becker *et al.*, 1997; Emre, 2003a e b). Mattila *et al.* (1998) e Hurtig *et al.* (2000) demonstraram relação entre achados de corpos de Lewy em córtex cerebral e perda cognitiva na DP.

Fatores de risco para o desenvolvimento de demência associada à doença de Parkinson

Os resultados do estudo de Aarsland *et al.* (2001) indicam que pacientes com DP têm chance quase seis vezes

maior de desenvolver demência do que a população de mesma idade. Em alguns estudos, avaliaram-se fatores de risco para o desenvolvimento de demência associada à DP e os resultados são por vezes conflitantes. Enumeramos a seguir fatores de risco encontrados em estudos mais recentes (Aarsland *et al.*, 2001; Aarsland, 2003b; Hobson e Meara, 2004; de Lau *et al.*, 2005; Huang *et al.*, 2006; Woods e Troster, 2003; Janvin *et al.*, 2006):

1. Pontuação na Escala de Hoehn e Yahr (empregada para estadiamento motor da DP) superior a 2 pontos.
2. Pontuação no Mini-Exame do Estado Mental (Folstein *et al.*, 1975) inferior a 29 pontos.
3. Idade avançada.
4. Alucinações induzidas por levodopa.
5. Parkinsonismo com predomínio de bradicinesia ou padrão misto: tremor e bradicinesia.
6. Disfunção do lobo frontal.
7. Disfunção cognitiva em domínios que não a memória ou em múltiplos domínios cognitivos.
8. Portadores de ao menos um alelo E4 do gene apolipoproteína E (APOE E4) e, especialmente, do alelo e2 (APOE e2).

Burn *et al.* (2006) sugerem que a instabilidade postural precoce possa ser fator de risco para perda cognitiva em doentes com DP. Instabilidade postural é um sintoma da DP que responde pouco ao tratamento com levodopa, o que indica que deficiências de outros neurotransmissores diferentes da dopamina estão implicadas em sua gênese. Essas outras deficiências podem estar relacionadas a mecanismos patogênicos também implicados no aparecimento da demência na DP, postulam esses autores. Assim, a instabilidade postural precoce pode ser marcador para o desenvolvimento de demência associada à DP.

Estudos prospectivos sugerem que os pacientes que desenvolveram DP em idade mais avançada têm maiores riscos de desenvolver demência do que os indivíduos que manifestaram a moléstia mais precocemente (Mahieux *et al.*, 1998; Caparros-Lefebvre *et al.*, 1995; Foltynie *et al.*, 2004). No entanto, essa relação não é confirmada por outros estudos (Hughes *et al.*, 2000; Marder *et al.*, 1995).

Alguns autores admitem que a depressão seja um fator de risco para o desenvolvimento de demência associada à DP (Mayeux *et al.*, 1992). Aarsland *et al.* (2003a) observaram que depressão grave foi diagnosticada com maior frequência nos pacientes que vieram a desenvolver demência. Porém, nesse mesmo estudo, a depressão não foi identificada como fator de risco independente para declínio cognitivo.

Outros possíveis fatores de risco encontrados em estudos da década de 1990 são: duração maior da DP (Biggins *et al.*, 1992), deficiência em desempenho verbal na escala de inteligência de Wechsler (Biggins *et al.*, 1992), doença cardiovascular (Salganik e Korczyn,

1990), história familiar de demência (Marder *et al.*, 1990) e baixo nível educacional (Marder *et al.*, 1994).

Alterações cognitivas na doença de Parkinson em indivíduos sem demência

Pode-se observar alterações em domínio cognitivo em pacientes com sintomas iniciais da DP, ou seja, em doentes sem demência e com manifestações motoras leves (Foltynie *et al.*, 2004). O estudo de Muslimovic *et al.* (2005) confirma essa idéia ao demonstrar que déficits cognitivos proeminentes nos domínios da memória e das funções executivas são encontrados em pessoas com DP sem demência e ainda nas fases iniciais da enfermidade. Janvin *et al.* (2003) demonstraram que mais de 50% dos pacientes com DP sem demência têm alguma forma de alteração cognitiva e 20% exibem predominantemente déficits de memória, 30% sofrem de disfunções executivas e 50% têm desempenho cognitivo globalmente prejudicado.

Os pacientes com DP sem demência demonstram dificuldade em compreensão de sentenças gramaticalmente complexas (Grossman *et al.*, 1991; Lieberman *et al.*, 1990). Grossman *et al.* (2003), em estudo com ressonância magnética funcional, demonstraram que os pacientes com DP, sem demência, ao responderem a questões escritas, têm menor atividade neural nas regiões do estriado, da área pré-frontal ântero-medial e do lobo temporal direito. A dificuldade na compreensão de frases, portanto, pode surgir por interrupção de redes neurais importantes para processos cognitivos (como memória operacional e velocidade de processamento de informação) (Grossman *et al.*, 2002; Lee *et al.*, 2003) implicados no entendimento de frases, pois as regiões encefálicas que integram esses processos são menos ativadas durante a compreensão gramatical. Algumas dessas regiões fazem parte do circuito fronto-estriato-talâmico e a deficiência de neurotransmissores, como a dopamina, diminui a atividade desse circuito.

Outro transtorno envolvendo comunicação, a fala repetitiva, semelhante à disritmolalia ou à palilalia, pode ser encontrado em pacientes sem demência. Fatores linguísticos com déficits no controle motor da fala podem produzir essa alteração na comunicação (Benke *et al.*, 2000).

Outra alteração cognitiva que pode estar presente em pacientes com DP sem demência é a diminuição da capacidade de simulação e de abstração, atribuível à disfunção do lobo frontal (McNamara *et al.*, 2003), possivelmente por redução do funcionamento do circuito fronto-estriato-talâmico.

Também se investigou a atenção em pacientes com DP, e estudos indicam que algumas áreas seletivas da atenção estão mais bem preservadas que outras. Como exemplo, a atenção sustentada e o desempenho no teste de extensão de dígitos (*digit span*) são normais. Por outro lado, o desempenho em testes de atenção, que depen-

dem da velocidade de processamento cognitivo ou que requeiram que o paciente guie seus recursos de atenção, parece estar prejudicado (Zgaljardic *et al.*, 2003).

Indivíduos com DP não medicados demonstram dificuldade em mudar o foco de atenção quando submetidos a diferentes estímulos visuais. Entretanto, drogas antiparkinsonianas reduzem esse déficit (Hayes *et al.*, 1998). O tempo para iniciar movimentos simples em resposta aos estímulos visuais está aumentado em pacientes com DP, quando esses estímulos surgem entre outros que os distraem (Oliveira *et al.*, 1998). Essas anormalidades sugerem que o controle voluntário da atenção nos parkinsonianos encontra-se comprometido em virtude da interrupção da ativação frontal exercida pelos núcleos da base, que é intermediada por projeções dopaminérgicas.

A visão também se encontra afetada em pacientes com DP. A deficiência dopaminérgica na retina provoca redução na percepção de contraste espacial. As alterações corticais também podem acarretar comprometimento visual e, em especial, déficits visuoespaciais podem ser diagnosticados em pacientes sem demência. Esses déficits podem ser atribuídos à disfunção executiva, motivados por interrupção dos sistemas frontoparietal e frontobasal, e não a uma genuína deficiência visual (Crucian *et al.*, 2000). Memória visual e habilidades visuoespaciais já tiveram seu comprometimento demonstrado na DP e foram correlacionadas com instabilidade postural e dificuldade à marcha (Uc *et al.*, 2005).

Demência na doença de Parkinson

O quadro demencial na DP instala-se em fases mais adiantadas da evolução da moléstia e tem como principais características a lentificação do processo cognitivo, a apatia, o comprometimento da memória e das funções executivas frontais (Bayles *et al.*, 1996; Emre, 2003a e b).

A identificação de alterações cognitivas na DP oferece algumas dificuldades, visto que as funções executivas, que representam os domínios cognitivos geralmente afetados na DP, habitualmente não são avaliadas. São, portanto, necessários testes específicos para examinar essas funções que compreendem: formação de conceitos, solução de problemas, capacidade (aptidão) para mudança de padrões e elaboração de estratégias.

Os critérios do DSM-IV (Manual de Diagnóstico e Estatística de Doenças Mentais) normalmente empregados para caracterizar demências estão mais voltados para o diagnóstico de doença de Alzheimer e desconsideram que uma grave dificuldade motora compromete a autonomia do parkinsoniano. As dificuldades motoras nos parkinsonianos levam a superestimar o comprometimento cognitivo.

De acordo com revisão realizada por Miyasaki *et al.* (2006), poucos estudos foram formulados para avaliar a eficiência de escalas cognitivas para fazer o diagnóstico

de demência em pacientes com DP. Segundo recomendações desses autores, o Mini-Exame do Estado Mental e o Exame Cognitivo de Cambridge (Cambridge Cognitive Examination [CAMCog]) são recursos úteis para rastreamento de demência em pacientes com DP. Nota-se que ambos têm sensibilidade equiparável, mas o CAMCog é mais específico por conter mais itens, embora requeira tempo maior para sua aplicação.

Algumas escalas foram desenvolvidas especialmente com o objetivo de avaliar demência associada à DP, levando-se em consideração as peculiaridades dessa complicação da doença. Entre essas, citamos a Escala para Resultados de Cognição na Doença de Parkinson (Scales for Outcomes of Parkinson's Disease-Cognition [SCOPA-COG]) (Marinus *et al.*, 2003) e o Teste Mini-Mental Parkinson (Mahieux *et al.*, 1995) que foram elaborados com a intenção de se verificar os domínios cognitivos mais comumente afetados pela DP.

A memória é secundariamente comprometida, e o armazenamento de novas informações está relativamente preservado, notando-se que os pacientes têm melhor desempenho em reconhecimento do que na lembrança sem pistas (Boller e Cappa, 2001). Esse é o protótipo da demência associada à DP, mas alguns pacientes podem apresentar-se com perda da memória como a principal alteração cognitiva. Nesses casos, presume-se que se trata de DP em associação com doença de Alzheimer.

A diferenciação da demência da DP deve ser feita em relação às seguintes condições: depressão, confusão mental, demência dos corpos de Lewy, hidrocefalia de pressão normal e doença de Alzheimer (Klatka *et al.*, 1996).

Tratamento da demência associada à doença de Parkinson

Uma consequência importante da demência na DP é a restrição quanto ao uso de drogas antiparkinsonianas, pois nessas circunstâncias são muito mais propensas a provocar efeitos colaterais neuropsiquiátricos. A implicação clínica decorrente é o controle precário das dificuldades motoras e a redução da sobrevivência. Dessa forma, o manejo do quadro demencial na DP envolve uma rigorosa seleção dos antiparkinsonianos a serem empregados, evitando-se o uso principalmente de fármacos com ação anticolinérgica.

Estudos recentes sobre o efeito de drogas de ação colinérgica empregadas no tratamento da doença de Alzheimer, tais como rivastigmina, donezepil e galantamina, têm mostrado resultados favoráveis sobre as alterações cognitivas da DP, sem piora do quadro motor. A droga memantina, antagonista do receptor de glutamato, também se mostra adequada para o tratamento da demência associada à DP (Bullock e Cameron, 2002; Aarsland *et al.*, 2003; Kurita *et al.*, 2003; Litvinenko *et al.*, 2005; Aarsland *et al.*, 2002; Ravina *et al.*, 2005; Emre, 2004; Aarsland, 2004).

A deficiência colinérgica na perda cognitiva da DP indica que os anticolinesterásicos podem ser usados e dados recentes sustentam essa hipótese. É importante mencionar que a rivastigmina foi aprovada pela FDA e pela Anvisa para o tratamento da demência associada à DP. Emre (2004), em artigo de revisão, afirma que as drogas anticolinesterásicas podem trazer melhora na fluência verbal, diminuição de alucinação, mais eficiência no desempenho de memória e também da atenção e da velocidade psicomotora.

A galantamina, em estudo não controlado com 16 pacientes, mostrou ser eficaz em proporcionar melhora cognitiva e em reduzir psicose, porém alguns pacientes apresentaram piora do tremor (Aarsland *et al.*, 2003a).

Em dois ensaios clínicos randomizados e controlados com placebo, o donepezil mostrou ser bem tolerado e não piorou o parkinsonismo em doentes com demência associada à DP, além de proporcionar melhora cognitiva discreta (Aarsland *et al.*, 2002; Ravina *et al.*, 2005). No entanto, vale ressaltar que esses estudos incluíram número reduzido de pacientes (22 e 14 pacientes, respectivamente), o que limita suas conclusões.

Em ensaio clínico duplo-cego que randomizou 541 pacientes com demência associada à DP (dos quais 410 completaram estudo), Emre e Aarsland (2004) compararam os efeitos de rivastigmina com placebo por 24 semanas e observaram que a droga produziu melhora moderada, mas significativa da cognição. Entretanto, o uso de rivastigmina associou-se à maior frequência de vômitos, náusea e tremor. Uma extensão desse trabalho foi recentemente publicada (Poewe *et al.*, 2006), demonstrando que os efeitos benéficos da terapia com rivastigmina prolongam-se por mais 24 semanas.

Wesnes *et al.* (2005) demonstram que a rivastigmina traz benefícios significantes e marcantes na atenção em pacientes com demência associada à DP. Essa conclusão sugere que, se analisarmos domínios específicos de cognição, poderemos encontrar melhoras cognitivas em maior escala.

Litvinenko *et al.* (2005) compararam os efeitos terapêuticos da memantina contra placebo em doentes com demência associada à DP por um período de 30 meses e concluíram que a droga traz benefícios cognitivos, diminui sintomas psicóticos e não afeta o desempenho motor dos doentes.

Conclusão

A DP não compromete apenas o sistema motor do paciente, mas, entre outras manifestações, provoca alterações cognitivas que podem estar presentes logo no início da doença. Essas alterações podem progredir com o avançar do tempo, configurando um quadro de demência. A demência associada à DP é altamente prevalente e causa significativa redução da qualidade de vida. O melhor conhecimento sobre fatores de risco e maior compreensão sobre os mecanismos biológicos

envolvidos na demência associada à DP poderão implicar alguma forma de prevenção do desenvolvimento das alterações cognitivas.

A fisiopatologia da demência associada à DP não está completamente elucidada, mas são creditadas como responsáveis para sua instalação: a diminuição da atividade do lobo frontal decorrente da diminuição de aferências dopaminérgicas, a degeneração de núcleos colinérgicos subcorticais, a presença dos corpos de Lewy corticais e de elementos neuropatológicos da doença de Alzheimer.

As alterações cognitivas marcantes da demência associada à DP são déficits visuoespaciais, alterações de memória e disfunção cognitiva associadas ao mau funcionamento do lobo frontal, traduzido como comprometimento da memória operacional e das funções executivas. Esse mosaico de deficiências neuropsicológicas gera um peculiar perfil de comprometimento cognitivo, que deve ser avaliado com instrumentos adequados. O tratamento da demência mediante a utilização de drogas anticolinesterásicas ou da memantina demonstra ser seguro, mas proporciona resultados apenas modestos. Efeitos adversos que podem ser comumente encontrados são piora de tremor, náuseas e vômitos.

Referências

- Aarsland, D.; Hutchinson, M.; Larsen, J.P. - Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 18:937-941, 2003a.
- Aarsland, D.; Laake, K.; Larsen, J.P.; Janvin, C. - Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72:708-712, 2002.
- Aarsland, D. *et al.* - Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. *Int J Geriatr Psychiatry* 14:866-874, 1999.
- Aarsland, D. *et al.* - Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 56:730-736, 2001.
- Aarsland, D. *et al.* - Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 60:387-392, 2003b.
- Barbosa ER, Lefèvre BH, Comerlatti LR, Scaff M, Canelas HM. - Disfunções neuropsicológicas na doença de Parkinson. Estudo de 64 casos. *Arq Neuro-Psiquiatr* 45:109-118, 1987.
- Barbosa, M.T. *et al.* - Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambui study). *Mov Disord* 21:800-808, 2006.
- Bayles, K.A. *et al.* - Change in cognitive function in idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol* 53:1140-1146, 1996.
- Becker, T. *et al.* - Parkinson's disease and depression: evidence for an alteration of the basal limbic system detected by transcranial sonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63:590-596, 1997.
- Benke, T.H.; Hohenstein, C.; Poewe, W.; Butterworth, B. - Repetitive speech phenomena in Parkinson's disease. *Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 69: 319-324, 2000.
- Biggins, C.A. *et al.* - A controlled, longitudinal study of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:566-571, 1992.
- Boller, F.; Cappa, S. Cognitive deficits and dementia in Parkinson's disease. *Handbook of neuropsychology*. 2nd ed. Elsevier Sciences BV, Amsterdam, pp. 311-337, 2001.
- Braak, H. *et al.* - Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24:197-211, 2003.
- Bronnick, K. *et al.* - Neuropsychiatric disturbances in Parkinson's disease clusters in five groups with different prevalence of dementia. *Acta Psychiatr Scand* 112: 201-207, 2005.

- Bullock, R.; Cameron, A. - Rivastigmine for the treatment of dementia and visual hallucinations associated with Parkinson's disease. *Curr Med Res Opin* 18: 258-264, 2002.
- Burn, D.J. et al. - Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:585-589, 2006.
- Caparros-Lefebvre, D. et al. - Which factors predict cognitive decline in Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58:51-55, 1995.
- Carbon, M.; Marie, R.M. - Functional imaging of cognition in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 16:475-480, 2003.
- Cools, R.; Stefanova, E.; Barker, R.A.; Robbins, T.W.; Owen, A.M. - Dopaminergic modulation of high-level cognition in Parkinson's disease: the role of the prefrontal cortex revealed by PET. *Brain* 125:584-594, 2002.
- Corrêa, Y. Flutuação da atenção na doença de Parkinson. Tese de doutorado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2006.
- Cummings, J.L. - Intellectual impairment in Parkinson's disease: clinical, pathologic, and biochemical correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1:24-36, 1988.
- Crucian, G.P. et al. - Cognitive and vestibulo-proprioceptive components of spatial ability in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2000; 38:757-767.
- De La Monte, S.M.; Wells, S.E.; Hedley-Whyte, E.T.; Growdon, J.H. - Neuropathological distinction between Parkinson's dementia and Parkinson's plus Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 26:309-320, 1989.
- De Lau, L.M.; Schipper, C.M.; Hofman, A.; Koudstaal, P.J.; Breteler, M.M. - Prognosis of Parkinson disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam Study. *Arch Neurol* 62:1265-1269, 2005.
- Dekosky, S.T.; Kaufer, D.I.; Loez, O.L. - The dementias. In: Bradley GW, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic, J (eds.) *Neurology in Clinical Practice*. Vol. II. Elsevier Inc, pp. 1924-1926, 2004.
- Emre, M. - Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2: 229-237, 2003a.
- Emre, M. - What cause mental dysfunction in Parkinson's disease? *Mov Disord* 18 (suppl 6): S63-S71, 2003b.
- Emre, M. - Dementia in Parkinson's disease: cause and treatment. *Curr Opin Neurol* 17: 399-404, 2004.
- Emre, M.; Aarsland, A. - Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 351: 2509-2518, 2004.
- Folstein, M.F.; Folstein, S.E.; Mchugh, P.R. - Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12:189-198, 1975.
- Foltnie, T.; Brayne, C.E.; Robbins, T.W.; Barker, R.A. - The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK: the CamPaIGN study. *Brain* 127:550-560, 2004.
- Grossman, M.; Carvell, S.; Gollomp, S.; Stern, M.B.; Vernon, G.; Hurtig, H.I. - Sentence comprehension and praxis deficits in Parkinson's disease. *Neurology* 41:1620-1626, 1991.
- Grossman, M. et al. - Information processing speed and sentence comprehension in Parkinson's disease. *Neuropsychology* 16: 174-181, 2002.
- Grossman, M. et al. - Grammatical and resource components of sentence processing in Parkinson's disease - An fMRI study. *Neurology* 60:775-781, 2003.
- Hayes, A.E.; Davidson, M.C.; Keele, S.W.; Rafal, R.D. Toward a functional analysis of the basal ganglia. *J Cogn Neurosci* 10:178-198, 1998.
- Hobson, P.; Meara, J. - Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord* 19:1043-1049, 2004.
- Holthoff-Detto, V.A. et al. - Functional effects of striatal dysfunction in Parkinson disease. *Arch Neurol* 54:145-150, 1997.
- Huang, X.; Chen, P.; Kaufer, D.I.; Troster, A.I.; Poole, C. - Apolipoprotein E and dementia in Parkinson disease: a meta-analysis. *Arch Neurol* 63(2):189-193, 2006.
- Hughes, T.A. et al. - A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 54:1596-1602, 2000.
- Hurtig, H.I. et al. - Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 54:1916-1921, 2000.
- Jacobs, D. M. et al. - Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 45:1691-1696, 1995.
- Janvin, C.; Aarsland, D.; Larsen, J.P.; Hugdahl, K. - Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 15: 126-131, 2003.
- Janvin, C.C.; Larsen, J.P.; Aarsland, D.; Hugdahl, K. - Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord* 23: 2006.
- Javoy-Agid, F.; Agid, Y. - Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson's disease? *Neurology* 30:1326-1330, 1980.
- Kavanagh, P.; Marder, K. - Dementia. In: Pfeiffer, R.F.; Bodis-Wollner, I. (eds.). *Parkinson's disease and non motor dysfunction*. Humana Press, New Jersey, pp. 35-45, 2005.
- Klatka, L.A.; Louis, E.D.; Schiffer, R.B. - Psychiatric features in diffuse Lewy body disease: a clinicopathologic study using Alzheimer's disease and Parkinson's disease comparison groups. *Neurology* 47:1148-1152, 1996.
- Kurita, A.; Ochiai, Y.; Kono, Y.; Susuk, M.; Inoue, K. - The beneficial effect of donepezil in visual hallucinations in three patients with Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 16:184-188, 2003.
- Lang, A.E.A.M.; Lozano, A.M. - Parkinson's disease - First of two parts. *N Engl J Med* 339: 1044-1053, 1998.
- Lange, K.W.; Robbins, T.W.; Marsden, C.D.; James, M.; Owen, A.M.; Paul, G.M. - L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)* 107:394-404, 1992.
- Lee, C.; Grossman, M.; Morris, J.; Stern, M.B.; Hurtig, H.I. - Attentional resource and processing speed limitations during sentence processing in Parkinson's disease. *Brain Lang Brain Lang* 85:347-356, 2003.
- Lieberman, P.; Friedman, J.; Feldman, L.S. - Syntax comprehension in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis* 178:360-366, 1990.
- Litvinenko, I.V.; Odinak, M.; Mogilnaya, V.I.; Shatova, A.V. - Therapy by memantine in demented patients with Parkinson's disease improves cognitive functions and preserves of motors functional abilities for 30 months period. *Europ J Neurology Suppl*.122:111, 2005.
- Mahieux, F.; Michelet, D.; Manificier, M.; Boller, F.; Fermanian, J.; Guillard, A. - Mini-mental Parkinson: first validation study of a bedside test constructed for Parkinson's disease. *Behav Neurol* 8: 15-22, 1995.
- Mahieux, F. et al. - Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:178-183, 1998.
- Marder, K.; Cote, L.; Tang, M. - The risk and predictive factors associated with dementia in Parkinson's disease. In: Korczyn, A. *Dementia in Parkinson's disease*. Monduzzi, Bologna, pp. 51-54, 1994.
- Marder, K.; Flood, P.; Cote, L.J.; Mayeux, R. - A pilot study of risk factors for dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 5:156-161, 1990.
- Marder, K. et al. - The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 52:695-701, 1995.
- Marinus, J.; Visser, M.; Verwey, N.A.; Verhey, F.R.; Middelkoop, H.A.; Stigebout, A.M.; van Hilten, J.J. - Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology* 61:1222-1228, 2003.
- Mattila, P.M. et al. - Cortical Lewy bodies and Alzheimer-type changes in patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 95:576-582, 1998.
- Mayeux, R.; Denaro, J.; Hemeneildo, N.; Tang, M.X.; Stern, Y. - A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia. *Arch Neurol* 49:492-497, 1992.
- McKeith, I.G. et al. - Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 65:1863-1872, 2005.
- McNamara, P.; Durso, R.; Brown, A.; Lynch, A. - Counterfactual cognitive deficit in persons with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1065-1070, 2003.
- Miyasak, I.J.M. et al. - Practice parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 66:996-1002, 2006.
- Muslimovic, D. et al. - Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 65:1239-1245, 2005.
- Oliveira, R.M.; Gurd, J.M.; Nixon, P.; Marshall, J.C.; Passingham, R.E. - Hypometria in Parkinson's disease. Automatic versus controlled processing. *Mov Disord* 13:422-427, 1998.
- Parkinson, J. An essay on the shaking palsy. Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely and Jones, London, 1817.
- Perry, E.K. et al. - Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48:413-421, 1985.
- Perry, E.K. et al. - Cholinergic transmitter and neurotrophic activities in Lewy body dementia: similarity to Parkinson's and distinction from Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 7:69-79, 1993.

- Pillon, B.; Czernecki, V.; Dubois, B. - Dopamine and cognitive function. *Curr Opin Neurol* 16 (Suppl 2):S17-22, 2003.
- Poewe, W.; Wolters, E.; Emre, M.; Onofrj, M.; Hsu, C.; Tekin, S.; Lane, R. - Long-term benefits of rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease: an active treatment extension study. *Mov Disord* 2006; 21:456-461, 2006.
- Portin, R.; Rinne, U.K. - Predictive factors for cognitive deterioration and dementia in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 45:413-416, 1986.
- Ravina, B.; Putt, M.; Siderowf, A.; Farrar, J.T.; Gillespie, M.; Crawley, A.; Fernandez, H.H.; Trieschmann, M.M.; Reichwein, S.; Simuni, T. - Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:934-939, 2005.
- Rinne, J.O.; Rummukainen, J.; Paljarvi, L.; Rinne, U.K. - Dementia in Parkinson's disease is related to neuronal loss in the medial substantia nigra. *Ann Neurol* 26:47-50, 1989.
- Salganik, L.; Korczyn, A. - Risk factors for dementia in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 53:343-347, 1990.
- Schrag, A.; Jahanshahi, M.; Quinn, N. - What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:308-312, 2000.
- Thanvi, B.R.; Munshi, S.K.; Vijaykumar, N.L.O.T.C. - Neuropsychiatric non-motor aspects of Parkinson's disease. *Postgrad Med J* 79:561-565, 2003.
- Uc, E.Y. et al. - Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology* 65:1907-1913, 2005.
- Weintraub, D.; Moberg, P.J.; Duda, J.E.; Katz, I.R.; Stern, M.B. - Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 52:784-788, 2004.
- Wesnes, K.A.; McKeith, I.; Edgar, C.; Emre, M.; Lane, R. - Benefits of rivastigmine on attention in dementia associated with Parkinson disease. *Neurology* 65:1654-1656, 2005.
- Woods, S.P.; Troster, A.I. - Prodromal frontal/executive dysfunction predicts incident dementia in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 9:17-24, 2003.
- Zgaljardic, D.J.; Borod, J.; Foldi, N.S.; Mattis, P. - A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cog Behav Neurol* 16:193-210, 2003.
- Zweig, R.M.; Cardillo, J.E.; Cohen, M.; Giere, S.; Hedreen, J.C. - The locus ceruleus and dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 43: 986-991, 1993.