



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Faculdade de Ciências da Saúde



Mestrado Integrado em Medicina

**AS ALTERAÇÕES COGNITIVAS NA DOENÇA DE
PARKINSON:**

Défice Cognitivo, Demência e Aspectos Neuropsiquiátricos Associados

Emanuel José Gouveia

Covilhã, 2008



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Faculdade de Ciências da Saúde



**AS ALTERAÇÕES COGNITIVAS NA DOENÇA DE
PARKINSON:
Défice Cognitivo, Demência e Aspectos Neuropsiquiátricos Associados**

Emanuel José Gouveia

Dissertação para obtenção do grau de mestre em Medicina

Mestrado Integrado em Medicina

Orientadora: Prof. Dra. Maria Luiza Constante Rosado

Covilhã, 2008

Agradecimentos

Neste momento em que chega ao fim tão importante etapa do meu percurso académico gostaria de deixar expresso o meu agradecimento a todos aqueles que, de forma directa ou indirecta, me apoiaram.

À Professora Doutora Luiza Rosado, pela disponibilidade manifestada na orientação deste trabalho.

À Magda, pelo companheirismo, pelas palavras e pelos gestos sempre presentes.

Por fim, à minha família, pelo apoio em todos os momentos.

Resumo

O envelhecimento populacional crescente e o inerente aumento da incidência de doenças neurodegenerativas que lhe estão associadas, como a Doença de Parkinson (DP) são uma realidade cada vez mais frequente na prática clínica. A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum nos idosos, afectando cerca de 1% da população mundial. Além dos sintomas motores clássicos (tremor, rigidez, bradicinésia e instabilidade postural), a DP acompanha-se de alterações cognitivas que têm sido objecto de grande produção científica nas últimas décadas. São habituais alterações em diversos domínios cognitivos como as funções executivas, a linguagem, as habilidades visuo-perceptivas e a memória, mesmo em estádios iniciais da doença e em doentes não demenciados. Apesar da demência associada à DP (PDD) ser menos frequente, sabe-se que o risco relativo de desenvolver demência nos doentes de Parkinson é superior ao da população em geral. Clinicamente, a PDD caracteriza-se por uma síndrome disfuncional executiva predominante, associando-se frequentemente a várias alterações psiquiátricas como a depressão, a ansiedade e os sintomas psicóticos.

As alterações cognitivas da DP e as alterações psiquiátricas associadas complicam o tratamento dos sintomas motores, conduzindo a uma disfunção progressiva. Além de aumentarem a morbidade e a mortalidade dos doentes, constituem um factor de risco para a institucionalização e têm implicações na qualidade de vida dos doentes e dos seus cuidadores. Este trabalho constitui uma revisão das bases neuroquímicas e neuropatológicas, da epidemiologia, dos factores de risco, das características clínicas, do diagnóstico e do tratamento da disfunção cognitiva e da demência na Doença de Parkinson (PDD). Revê-se, igualmente, as alterações psiquiátricas e os aspectos sociais ligados à disfunção cognitiva na DP. Para tal, procedeu-se a uma pesquisa da literatura publicada sobre a temática, recorrendo à base de dados PubMed/MEDLINE e a alguns livros publicados nas áreas da Neurologia, da demência e da doença de Parkinson.

Palavras-chave: *doença de Parkinson, alterações cognitivas, demência, alterações psiquiátricas e aspectos sociais.*

Abstract

Growing ageing population and related neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease (PD) are realities increasingly common in clinical practice. PD is the second most common neurodegenerative disorder among elderly, affecting 1% of world population. In addition to motor symptoms (tremor, rigidity, bradykinesia and postural instability), DP is frequently associated with cognitive dysfunction. In recent decades this aspect was the subject of several studies. Impairment in different cognitive domains such as executive functions, language, visuoperceptive skills and memory occurs frequently in the early stages of the disease and in nondemented patients. Although Parkinson disease dementia (PDD) is less frequent, risk for developing dementia is greater than the prevalence rate in general population. Clinically, dementia in PD is characterised by a predominant dysexecutive syndrome accompanied frequently by neuropsychiatric symptoms such as depression, anxiety and psychosis.

Cognitive dysfunction and neuropsychiatric related symptoms often limit effective treatment of motor symptoms and lead to progressive disability. These clinical features increase morbidity and mortality of patients, constitute a risk factor for nursing home admission and have been associated with reduced patient and caregiver quality of life. In this work, the characteristics of cognitive dysfunction in PD are reviewed including neurochemical deficits, neuropathology, epidemiology, risk factors, clinical features, diagnosis and treatment. Related neuropsychiatric symptoms and social aspects are also reviewed. For literature review the PubMed/MEDLINE database was searched. Some Neurology, dementia and Parkinson disease books were consulted.

Key-words: “*Parkinson disease*”, “*cognitive impairment*”, “*Parkinson disease dementia*”, “*neuropsychiatric symptoms*”, “*social aspects*”.

Índice Geral

Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract	v
Índice Geral	vi
Índice de quadros	viii
Índice de figuras	ix
Lista de siglas	x
1. Introdução: enquadramento teórico e relevância do tema	1
1.1. Enquadramento do Tema	1
1.2. Objectivos	10
1.3. Metodologia	11
2. Bases Neuroquímicas e Neuropatológicas: fisiopatologia da disfunção	12
2.1. Bases Neuroquímicas	12
2.2. Bases Neuropatológicas	18
3. Alterações cognitivas comuns na Doença de Parkinson sem demência	25
4. Demência na Doença de Parkinson	29
4.1. Epidemiologia e Factores de Risco	29
4.2. Características clínicas	32
4.2.1. Alterações das funções executivas	34
4.2.2. Alterações das funções visuo-espaciais	35
4.2.3. Alterações da atenção	35
4.2.4. Alterações da linguagem e das funções instrumentais (construção e praxias)	35
4.2.5. Alterações da memória	36
4.3. Diagnóstico	40
4.4. Exames Complementares de Diagnóstico	49
4.4.1. Neuroimagem estrutural	50
4.4.2. Neuroimagem funcional	50
4.4.3. Metabolismo da glicose	53
4.4.4. Cintigrafia cardíaca com metaiodobenzilguanidina (MIBG)	53
4.4.5. Electroencefalograma (EEG)	53

4.4.6. Avaliação laboratorial	55
4.5. Diagnóstico diferencial	56
4.6. Tratamento	59
4.6.1. Medidas não-farmacológicas	60
4.6.2. Terapêutica farmacológica	60
4.6.2.1. Inibidores da acetilcolinesterase	60
4.6.2.2. Antagonistas do N-metil-D-aspartato	66
4.6.2.3. Anti-parkinsonianos	68
4.6.2.4. Agonistas noradrenérgicos	69
4.6.2.5. Neuroprotecção	70
4.6.2.6. Perspectivas futuras na terapêutica farmacológica	71
4.6.3. Outras terapêuticas	72
4.6.3.1. Cirurgia ablativa	72
4.6.3.2. Estimulação cerebral profunda	72
4.6.3.3. Estimulação magnética transcraniana repetitiva	73
5. Aspectos Psiquiátricos	74
5.1. Depressão	75
5.2. Ansiedade	79
5.3. Apatia	79
5.4. Sintomas psicóticos	80
5.5. Perturbações do sono	82
6. Aspectos Sociais	83
7. Conclusões e Perspectivas Futuras	88
8. Bibliografia	93
9. Anexos	106

Índice de quadros

Quadro 1 – Características clínicas da demência associada à Doença de Parkinson

Quadro 2 – Critérios de diagnóstico do DSM-IV-TR para Demência Secundária a outros estados físicos gerais

Quadro 3 – Critérios de diagnóstico de PDD da *Movement Disorders Society Task Force on Dementia*

Quadro 4 – Algoritmo recomendado pela *Movement Disorders Society Task Force on Dementia* para o diagnóstico de PDD (nível I)

Quadro 5 – Resumo do Algoritmo para o diagnóstico de PDD (nível I)

Quadro 6 – Folha de quantificação para PDD provável recomendada pela *Movement Disorder Society Task Force on Dementia*

Quadro 7 – Sumário dos testes recomendados pela *Movement Disorder Society Task Force on Dementia* no Nível II do diagnóstico de PDD

Quadro 8 – Painel de avaliação laboratorial no estudo da Demência

Quadro 9 – Principais patologias a considerar no diagnóstico diferencial da demência da doença de Parkinson

Quadro 10 – Características distintivas entre a demência da doença de Parkinson (PDD) e as demências de corpos de Lewy (DCL) e de Alzheimer (DA).

Quadro 11 – Características clínicas a considerar no diagnóstico diferencial entre demência e depressão no idoso

Índice de figuras

Figura 1 – Localização da neurodegenerescência e vias neuroquímicas atingidas na Doença de Parkinson.

Figura 2 – Espectro de alterações neuropatológicas e de alterações cognitivas e psiquiátricas da demência associada à doença de Parkinson (PDD).

Figura 3 – Modelo proposto por Galvin (2006) para as alterações cognitivas observadas na PDD, DCL e DA.

Figura 4 – Corpo de Lewy típico

Figura 5 – Tranças neurofibrilares e placas senis, alterações neuropatológicas características da patologia do tipo Doença de Alzheimer

Figura 6 – SPECT cerebral com Tc-99m HMPAO em doente com PDD documentada, observando-se hipoperfusão temporal posterior e parietal bilateral. Cortes axiais em escala de verdes.

Figura 7 – SPECT cerebral com Tc-99m HMPAO em doente com PDD documentada, observando-se hipoperfusão temporal posterior e parietal bilateral. Cortes sagitais em escala de vermelhos.

Lista de siglas

AAN – *American Academy of Neurology*

AChE – Acetilcolinesterase

AChEI – Inibidores da Acetilcolinesterase

ADAS-cog – *Alzheimer Disease Assessment Scale-cognitive subscale*

AMS – Atrofia de múltiplos sistemas

AVD – Atividades da Vida Diária

BChE – Butirilcolinesterase

BDI – *Beck Depression Inventory*

CAMCog – *Cambridge Cognitive Examination*

CL – Corpos de Lewy

COMT – catecol-*O*-metil transferase

DA – Doença de Alzheimer

DBS – Estimulação cerebral profunda (do inglês *Deep Brain Stimulation*)

DCB – Degenerescência cortico-basal

DCL – Demência com corpos de Lewy

DP – Doença de Parkinson

DRS – *Dementia Rating Scale*

DSM-IV-TR – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition (Text Revision)*

DTI – Ressonância Magnética com tensor de difusão (do inglês *diffusion tensor imaging*)

EEG – electroencefalograma

GDS – *Geriatric Depression Scale*

HDRS – *Hamilton Depression Rating Scale*

RMep – Ressonância Magnética por espectroscopia de prótons

LCR – Líquido céfalo-raquidiano

MADRS – *Montgomery and Asberg Depression Rating Scale*

MAO – Monoamina oxidase

MCI – Déficit Cognitivo Ligeiro (do inglês *Mild Cognitive Impairment*)

MDS – *Movement Disorders Society*

MIBG – metaiodobenzilguanidina

MMSE – *Mini-Mental State Examination*

MPTP – 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

NA – noradrenalina

NAA – N-acetil aspartato

NMDA – N metil-D-aspartato

NPI – *Neuropsychiatric Inventory*

PDD – Demência associada à Doença de Parkinson

PDQ-39 – *Parkinson's Disease Questionnaire*

PDQL – *Parkinson's Disease Quality of Life Measure*

PET – Tomografia por emissão de prótons (do inglês *Positron Emission Tomography*)

PPQ – *Parkinson Psychosis Questionnaire*

PSP – Paralisia Supranuclear Progressiva

QQS – *Quality Standards Subcommittee*

QV – Qualidade de Vida

RM – Ressonância Magnética

rTMS – Estimulação magnética transcraniana repetitiva (do inglês *repetitive transcranial magnetic stimulation*)

SPECT – Tomografia por emissão de próton único (do inglês *Single Proton Emission Computerised Tomography*)

UPDRS – *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

1. Introdução: enquadramento teórico e relevância do tema

1.1. Enquadramento do tema

Nas últimas décadas tem-se assistido a mudanças profundas na estrutura etária da população mundial, caracterizadas por uma diminuição progressiva da população jovem e, inversamente, por um aumento crescente da proporção do número de idosos. O declínio da mortalidade e o declínio simultâneo dos níveis de fertilidade têm contribuído para o fenómeno global de envelhecimento da população. A transição demográfica tem fortes implicações, não só a nível económico e social mas também na área da saúde (Organização Mundial de Saúde, 2002). Durante a última metade do século XX, a população idosa mundial triplicou. Segundo as projecções demográficas da Organização Mundial de Saúde (OMS), o aumento irá continuar ao longo deste século e, desta forma, em 2050, o número de pessoas idosas (com idade igual ou superior a 60 anos) atingirá o de jovens (com idade inferior a 15 anos) (OMS, 2002). Inclusive, além de apresentar uma taxa de crescimento superior à da população total (crescimento previsto para 2025-2050 - 3,5 vezes mais rápido), a população de idosos está a envelhecer, registando-se uma elevada taxa de crescimento do grupo etário de idade superior a 80 anos (OMS, 2002).

Em Portugal, o índice de envelhecimento (IE) ultrapassou pela primeira vez, em 1999, os 100 idosos por cada 100 jovens. Em 2001, à data dos censos, o IE português fixava-se nos 103 idosos por cada 100 jovens. A proporção de população idosa, que representava 8% do total da população em 1960, mais que duplicou nas últimas quatro décadas, sendo de 16,4% em 2001 (Instituto Nacional de Estatística, 2002). Até 2050, a população de todas as regiões do país envelhecerá, podendo o IE fixar-se nos 398 idosos por cada 100 jovens (INE, 2004). De acordo com os censos de 2001, a taxa de incidência de deficiência é mais elevada entre a população idosa (INE, 2002).

Perante o cenário de envelhecimento da população, e com a deterioração do estado de saúde, os idosos estão mais vulneráveis ao aparecimento de determinadas doenças degenerativas para as quais o envelhecimento é um factor de risco conhecido.

A Doença de Parkinson é claramente um desses casos, sendo uma doença neurodegenerativa com uma prevalência crescente (Levy & Ferreira, 2003).

Aspectos Históricos

A Doença de Parkinson (DP) será conhecida pelo Homem desde a antiguidade. São conhecidas referências a esta patologia no sistema médico indiano ancestral *Ayurveda* sob a denominação de *Kampavata*. Na literatura médica ocidental foi descrita por Galeno em 175 D.C. No entanto, nunca terá sido detalhadamente documentada até 1817, data em que James Parkinson publicou o seu trabalho *An essay on the Shaking Palsy*. O clínico britânico descreveu a doença pela primeira vez nesta monografia baseada na observação de doentes das ruas de Londres. Parkinson considerou-a uma doença eminentemente do movimento, definindo-a como *paralysis agitans* e identificou os sinais mais importantes: rigidez, tremor, marcha acelerada e postura inclinada. De forma notável, descreveu a progressão da doença com uma acuidade que ainda hoje permanece perene. James Parkinson foi também responsável pela introdução da ideia de uma entidade nosológica específica, ideia corroborada mais tarde por Gowers e Charcot nas suas investigações. Foi Charcot, inclusive, o primeiro a reconhecer verdadeiramente o trabalho de Parkinson, tendo sido responsável pela introdução do termo Doença de Parkinson (*la maladie de Parkinson*) na literatura médica, em homenagem ao clínico britânico. Deve-se a Charcot a definição da presença dos quatro sinais cardinais da doença (tremor, bradicinésia, rigidez e instabilidade postural), a apresentação de critérios para o diagnóstico diferencial e a sugestão do primeiro tratamento para a doença.

No início do século XX foram descritas, pela primeira vez, as alterações neuropatológicas da *substantia nigra* características da DP e, na década de cinquenta deste século, foram

identificadas as principais alterações neuroquímicas da doença. Em 1967, graças aos avanços conseguidos no conhecimento da neuroquímica da doença é introduzida na prática clínica a *levodopa* e, logo em 1968, são publicados os primeiros resultados positivos desta terapêutica.

Definição

Actualmente, entende-se a DP como uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada clinicamente por tremor, rigidez e bradicinésia. Patologicamente, caracteriza-se pela perda neuronal da *substantia nigra* e pela presença de inclusões intraneuronais de corpos de Lewy. No entanto, segundo Emre (2003) apesar da definição de DP se tratar de uma definição clínico-patológica, existe uma série de outras doenças que podem mimetizar a DP sem que haja um “*gold standard*” para o diagnóstico clínico ou patológico (Emre, 2003).

Epidemiologia da DP

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum nos idosos, a seguir à Doença de Alzheimer (DA), com uma prevalência de cerca de 360 por 100.000 e uma incidência de 18 por 100.000, sendo responsável por 80% dos parkinsonismos (Shannon, 2004, p. 2132). É uma doença do envelhecimento, com uma prevalência gradualmente maior a partir dos sessenta anos de idade. A doença atinge aproximadamente 1% da população mundial com idade superior a 65 anos e prevê-se que os valores da incidência e da prevalência tendam a aumentar significativamente, nas próximas décadas, com o envelhecimento da população (Levy & Ferreira, 2003).

A DP é, aproximadamente, duas vezes mais frequente nos homens e tanto as razões da evidente variação da prevalência entre grupos étnicos como as razões da disparidade da sua distribuição geográfica permanecem pouco claras. A variação geográfica mais marcante é a diferença entre os valores de prevalência encontrados nos continentes europeu e norte-americano e os encontrados na Ásia (China e Japão) e em África (Levy & Ferreira, 2003).

Em Portugal, um estudo populacional transversal sobre a prevalência da doença mostrou uma prevalência corrigida para a idade de 1,4 por 1000 para os homens e de 1,3 por 1000 para as mulheres. No grupo específico dos 75 anos e mais anos, a prevalência mostrou ser mais alta em ambos os sexos, atingindo os 9 por 1000 (Dias *et al.*, 1994). Segundo a Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson estima-se que, em termos globais, entre 12000 a 15000 pessoas sejam afectadas pela doença em Portugal.

Etiopatogenia da DP

A hipótese que é consensualmente melhor aceite, actualmente, corroborada por estudos com grande número de pacientes, é de que a DP é uma doença multifactorial com determinantes genéticos, ambientais e relacionados com o envelhecimento (Shannon, 2004, p. 2133).

Embora a DP de causa estritamente genética seja uma ocorrência bastante rara, verifica-se uma tendência para a agregação familiar de casos. A evidência acerca da existência de uma componente genética na DP é crescente. Os estudos feitos com gémeos demonstraram que, se tivermos em conta a população geral, a hereditariedade desempenha um papel etiológico pouco relevante. No entanto, se um dos gémeos tiver um início precoce da doença, nomeadamente antes dos 50 anos de idade, a componente hereditária representa um papel mais relevante (Tanner *et al.*, 1999). A evidência para as causas genéticas é, portanto, maior no caso de haver um início precoce da doença. Contudo, apesar destas evidências, a DP herdada de forma dominante não representará mais de 5% dos casos no contexto da população em geral. Estas famílias bem delimitadas apresentam características distintas e atípicas de apresentação da doença: início precoce; tremor pouco significativo ou ausente; e algumas mutações genéticas identificadas (gene da alfa-sinucleína no cromossoma 4 e gene *parkin* no cromossoma 6).

As mutações da alfa-sinucleína não foram, ainda, identificadas na DP esporádica. Muita da investigação actual nesta área vai no sentido de compreender de que forma estas mutações

estão implicadas no processo neuropatológico e na morte neuronal que conduzem às manifestações clínicas da DP.

Vários estudos populacionais demonstraram que existe um risco aumentado, de duas a três vezes, de desenvolver Parkinson nos familiares de primeiro grau do paciente (Shannon, 2004, p. 2133).

Está descrita a implicação da neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) (contaminante em usuários de drogas parentéricas) no desenvolvimento de parkinsonismo. Este é, na verdade, o único agente ambiental cuja implicação no desenvolvimento de parkinsonismo está perfeitamente documentada. Esta descoberta constituiu um marco na compreensão da DP e permitiu o redireccionamento da investigação no sentido de uma série de toxinas ambientais potencialmente envolvidas na etiologia da forma esporádica da doença. Contudo, e apesar de se ter reproduzido uma série de modelos animais para o MPTP, o seu papel na forma humana da doença está reduzido a um grupo bem delimitado de usuários de drogas parentéricas (Shannon, 2004, p.2133).

Existe uma série de associações epidemiológicas entre certas exposições ambientais, ocupacionais e estilos de vida e o desenvolvimento de DP. Estudos epidemiológicos confirmam que a exposição a alguns metais pesados ou toxinas orgânicas está associada ou a um risco aumentado de DP ou a um início mais precoce da doença (Tsai *et al.*, 2002). Foi sugerido um maior risco em trabalhadores agrícolas expostos a pesticidas, em indivíduos que sofreram traumatismos crânio-encefálicos significativos e em indivíduos expostos a manganês. Por outro lado, um papel protector foi sugerido para as dietas ricas em anti-oxidantes bem como para a cafeína e para os fumadores (Shannon, 2004, p.2133).

Neuropatologia da DP

A neuropatologia da DP é complexa e a sua descrição pormenorizada ultrapassa o âmbito deste trabalho. No entanto, é essencial compreender as suas bases para melhor entender a neuropatologia implicada nas alterações cognitivas da doença.

A característica central da neurodegenerescência da DP é a agregação de alfa-sinucleína, seja por influência de factores genéticos envolvidos no controlo da síntese, processamento ou degradação proteica, seja por influência de factores ambientais como o envelhecimento, o aumento do stress oxidativo ou a exposição a determinadas toxinas. A agregação de alfa-sinucleína desencadeia o mecanismo celular que conduz à morte progressiva de determinadas populações neuronais.

A alteração neuropatológica mais marcante da DP ocorre na *pars compacta* da *substantia nigra*, origem da via nigroestriada dopaminérgica para o núcleo caudado e para o *putamen*. A degenerescência desta via é responsável pelos caracteres clínicos motores da doença. Estima-se que a perda neuronal na *pars compacta* ascenda os 60 a 70% por altura do início dos sintomas (Lang & Lozano, 1998).

As perdas neuronais, embora selectivas, não ocorrem apenas na *pars compacta* da *substantia nigra*. Abrangem, igualmente, outras populações neuronais: núcleos aminérgicos do tronco cerebral (catecolaminérgicos e serotoninérgicos); núcleo basal de Meynert; neurónios hipotalâmicos; pequenos neurónios corticais (sobretudo no giro cingulado e córtex entorrinal); bulbo olfactivo; gânglios simpáticos; e neurónios parassimpáticos (Lang & Lozano, 1998). O papel específico das alterações neuropatológicas e neuroquímicas destas vias, na génese precisa dos vários aspectos não-motores da DP continua, em grande parte, por definir.

Sabe-se que o padrão de perda neuronal é relativamente específico da DP, sendo o oposto do que é observado no processo de envelhecimento normal. Por outro lado, difere também do que é identificado na degenerescência cortico-basal (DCB) e na paralisia supranuclear

progressiva (PSP). O padrão observado na DP é, contudo, mais próximo do observado na demência de corpos de Lewy (DCL) difusos e na atrofia de múltiplos sistemas (AMS), constituindo o grupo de doenças agrupado segundo definição neuropatológica como alfa-sinucleinopatias.

As alterações microscópicas observadas na DP incluem, além da perda neuronal acentuada, a gliose e a presença de pigmentos extra-celulares. Os neurónios sobreviventes podem apresentar inclusões citoplasmáticas características. Os corpos de Lewy (CL) são inclusões eosinofílicas hialinas observadas de forma consistente em populações neuronais vulneráveis. Contêm fragmentos de neurofilamentos proteicos hiperfosforilados, lípidos, ferro, ubiquitina e alfa-sinucleína (Jellinger, 2002).

Embora sejam parte integrante da definição clínico-patológica da DP de Forno (citado por Emre, 2003), “*a distinctive progressive disorder characterised clinically by tremor, rigidity and bradykinesia; and pathologically by nerve cell loss in the substantia nigra and the presence of Lewy intraneuronal inclusion bodies (LB)*”, os CL não são específicos da DP e são encontrados em outras doenças neurodegenerativas. Permanece controverso, assim, o mecanismo de formação dos CL na DP, bem como o seu papel preciso no processo neurodegenerativo e na patogénese da doença. Se, por um lado, a sua presença pode indicar um processo de defesa contra o processo degenerativo (por sequestração de proteínas tóxicas pelo neurónio), por outro lado podem, eles próprios, constituir uma alteração das funções estruturais dos neurofilamentos axonais, conduzindo a um processo de morte neuronal retrógrada (desde a *pars compacta* da *substantia nigra* até o estriado) (Lang & Lozano, 1998).

Se a degeneração dos neurónios dopaminérgicos da *substantia nigra* constitui a base da disfunção neuroquímica da DP, foi sugerido que é à interrupção das conexões estriadopalidotalâmicos-dorsolaterais-frontais que se deve a maior parte das alterações cognitivas (Emre, 2003). Estarão também envolvidos, potencialmente, outras estruturas sub-

corticais (tais como o núcleo basal de Meynert e o *locus ceruleus*) e estruturas corticais (como o córtex entorrinal). No entanto, este aspecto será objecto de discussão mais alargada no decurso deste trabalho.

Estão documentadas uma série de outras alterações neuropatológicas relevantes na DP, com as quais é possível estabelecer uma série de correlações clínico-patológicas: a degenerescência do bulbo olfactivo, que causa anosmia; a degenerescência dos cordões intermédio-laterais da medula espinhal, gânglios simpáticos e parassimpáticos (e, possivelmente, do núcleo amigdalóide), que conduzem à disfunção autonómica; e a degenerescência dos núcleos noradrenérgicos e serotoninérgicos do tronco cerebral, que estarão na origem das alterações comportamentais (Lang & Lozano, 1998).

Manifestações clínicas da DP e relevância das alterações cognitivas

Clinicamente, a DP inicia-se e progride de forma gradual. Constituem sintomas cardinais da doença o tremor de repouso, a rigidez e a bradicinésia. O aparecimento de um tremor de repouso, assimétrico e unilateral é bastante característico. Geralmente começa num dos membros superiores e consiste num tremor grosseiro das extremidades descrito, caracteristicamente, como de “enrolar cigarros” ou “contar dinheiro”. O tremor pode envolver os lábios e o queixo e associa-se, não raras vezes, a dores ou a dormência dos membros superiores.

Os sintomas iniciais da DP são frequentemente inespecíficos e podem incluir fadiga, depressão, obstipação e alterações do sono. Ao longo do tempo os doentes desenvolvem, progressivamente, bradicinésia, rigidez e dificuldade na marcha, com desequilíbrio e instabilidade postural crescentes. O aparecimento de uma marcha característica, a marcha festinada, é outra característica da doença. A DP permanece frequentemente assimétrica durante a maior parte do seu curso e, à medida que avança, os sintomas de instabilidade postural e de desequilíbrio da marcha ocupam uma posição mais eminente no quadro clínico,

aumentando o risco de ocorrer quedas. Os bloqueios motores ou *freezing* vão-se tornando cada vez mais frequentes. Inicialmente ocorrem no começo da marcha, generalizando-se, mais tarde, a todos os movimentos do doente.

Além da sintomatologia motora que caracteriza a DP existe uma série de aspectos não-motores que contribuem para grande parte da morbidade da doença. Os sintomas não-motores incluem os sintomas autonómicos, os sintomas cognitivos e comportamentais, as perturbações da ansiedade e do humor, as perturbações do sono e a fadiga. Revestem-se de grande importância porque, apesar de serem extremamente comuns na DP, podem ser facilmente negligenciados se não forem devidamente procurados. Por outro lado, estão profundamente implicados no agravamento da qualidade de vida dos pacientes e dos cuidadores podendo, em alguns casos, preceder os sintomas motores (Thanvi *et al.*, 2003).

Quando descreveu pela primeira vez a doença, em 1817, Parkinson postulou que o senso e o intelecto estariam poupados até os estádios mais avançados da doença. Na verdade, durante muitos anos a DP foi descrita como uma perturbação do movimento, confirmando-se uma tendência para negligenciar a disfunção mental associada à doença (Emre, 2003). Não obstante, nas últimas duas décadas tem-se assistido a um crescente interesse na disfunção cognitiva da DP, generalizando-se a ideia de que o espectro clínico da doença será mais vasto do que foi considerado inicialmente (Chaudhuri *et al.*, 2006). É consensual, presentemente, que as perturbações dos domínios não-motores, como a cognição e o comportamento constituem aspectos importantes da DP. As alterações cognitivas envolvidas na patologia parkinsónica variam desde o défice cognitivo ligeiro (do inglês *Mild Cognitive Impairment*) que pode passar despercebido até demência estabelecida. Da mesma forma, várias alterações psiquiátricas complicam a DP, sendo a depressão e a ansiedade as mais frequentes (Aarsland *et al.*, 1999a).

A sintomatologia cognitiva e as alterações psiquiátricas associadas constituem um desafio para o clínico, tanto no que concerne ao diagnóstico como no que diz respeito ao tratamento. Estes aspectos da doença dificultam o tratamento dos sintomas motores e conduzem a uma disfunção crescente, o que diminui a qualidade de vida dos doentes, aumenta a mortalidade (Levy *et al.*, 2002a) e tem fortes implicações na qualidade de vida dos cuidadores (Schrag, 2004). Constituem, por outro lado, um factor de risco para a institucionalização dos doentes (Aarsland *et al.*, 2000) com as consequências sociais que daí advêm.

1.2. Objectivos

A presente monografia pretende-se constituir como uma revisão alargada acerca das alterações cognitivas associadas à Doença de Parkinson (DP). São discutidas as bases neuroquímicas e neuropatológicas das alterações cognitivas da DP tanto em doentes demenciados como em doentes não demenciados, incluindo as controvérsias existentes à volta desta temática. Em capítulo próprio, é discutida a epidemiologia, a clínica, o diagnóstico (incluindo exames auxiliares relevantes) e o tratamento da demência associada à Doença de Parkinson (PDD). Discute-se a sua importância no contexto epidemiológico da DP (e no contexto geral das doenças neurodegenerativas), o seu perfil clínico distintivo e a necessidade de um diagnóstico diferencial adequado. São abordadas as opções terapêuticas disponíveis, actualmente, para o tratamento da demência e as perspectivas futuras de investigação nesta área. Existe a evidência crescente de que as alterações psiquiátricas da DP terão origens fisiopatológicas imbricadamente relacionadas com as alterações cognitivas. A deterioração cognitiva é frequentemente acompanhada de uma série de alterações psiquiátricas, pelo que se achou de extrema relevância abordar estes aspectos em capítulo próprio. Por fim, reservou-se um espaço próprio para a discussão dos aspectos sociais, nomeadamente no que diz respeito à qualidade de vida dos doentes e dos seus cuidadores.

1.3. Metodologia

Procedeu-se a uma revisão da literatura publicada sobre a temática, recorrendo para tal à base de dados PubMed/MEDLINE. Originalmente foram pesquisados artigos de 2000 a 2007, em língua inglesa, utilizando as seguintes palavras-chave na pesquisa: “*Parkinson disease*”, “*cognitive impairment*”, “*cognitive dysfunction*”, “*Parkinson disease dementia*”, “*neuropsychiatric symptoms*”, “*behavioral symptoms*”, “*depression*”, “*quality of life*” e “*caregiver burden*”. Procedeu-se, posteriormente, a uma selecção dos artigos mais relevantes para cada uma das vertentes do tema do trabalho, tendo-se utilizado ainda artigos referenciados pelos artigos originalmente escolhidos, mesmo que publicados anteriormente às datas utilizadas na pesquisa inicial. Foram incluídos: artigos de revisão, estudos prospectivos, ensaios clínicos e artigos de *Task Force*. Recorreu-se, por fim, a alguns livros publicados na área da Neurologia, da demência e da doença de Parkinson.

2. Bases Neuroquímicas e Neuropatológicas: fisiopatologia da disfunção

Ao longo dos anos, as alterações cognitivas e comportamentais (e em grande medida todos os aspectos não-motores) da Doença de Parkinson (DP) foram, de certa forma, negligenciadas em detrimento da ênfase dada aos sintomas motores da doença. Após a caracterização da disrupção do sistema dopaminérgico como a base da disfunção motora e, com a consequente instituição da terapia de suplementação da dopamina como base da terapêutica da doença, generalizou-se a ideia de que a patogenia da doença estaria centrada no sistema dopaminérgico e de que a sintomatologia cognitiva poderia responder positivamente a esta linha terapêutica.

Os dados que hoje temos da profícua investigação feita a este nível sustentam que as bases neuroquímicas e neuropatológicas da DP serão bem mais complexas. Na verdade, além do sistema dopaminérgico, também os sistemas neurotransmissores serotoninérgico, noradrenérgico e colinérgico estarão alterados na DP e serão contribuidores major para a disfunção cognitiva e comportamental (Zgaljardic *et al.*, 2004).

A figura 1 representa, esquematicamente, as principais vias nervosas e sistemas neurotransmissores atingidos pela neurodegenerescência da DP.

2.1. Bases Neuroquímicas

O papel da dopamina nas alterações cognitivas da DP foi sugerido a partir da observação de que a bradicinésia, sintoma motor mais directamente relacionado com a perda neuronal dopaminérgica (e consequente depleção de dopamina) será, porventura, aquele que melhor se relaciona com as alterações cognitivas (Emre, 2003).

Foi documentado, num estudo recente, que os pacientes que apresentam um fenótipo inicial com instabilidade postural e acinesia dominantes têm uma resposta cognitiva inferior aos que têm um fenótipo inicial com tremor dominante (Verbaan *et al.*, 2007).

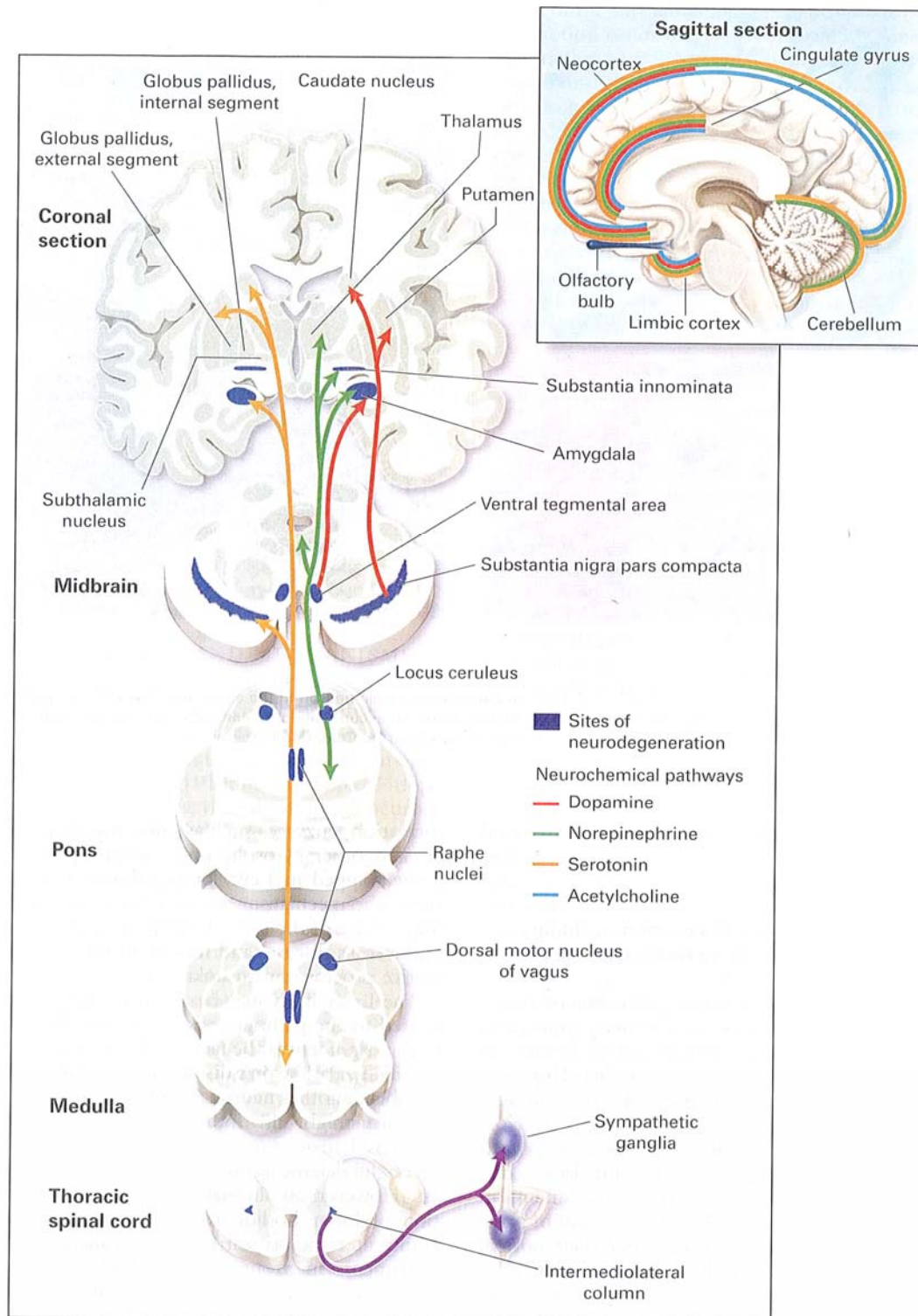


Figura 1 – Localização da neurodegenerescência e vias neuroquímicas atingidas na Doença de Parkinson.

As alterações neuropatológicas estão assinaladas a azul escuro. As vias neuroquímicas atingidas estão indicadas pelas setas coloridas: o vermelho indica as vias dopaminérgicas; o verde, as vias noradrenérgicas; o laranja, as vias serotoninérgicas; e o azul turquesa, as vias colinérgicas.

Fonte: Lang & Lozano (1998)

Sugeriu-se, assim, que as alterações cognitivas pudessem ter na sua origem as mesmas bases neuroquímicas da patologia sub-cortical que é responsável pela sintomatologia não-motora da doença, envolvendo a deterioração dos circuitos nigro-estriato-frontais e mesocortico-límbicos (Girotti & Soliveri, 2003).

O circuito estriadopalidotalâmico-dorsolateral-frontal estaria, desta forma, na base das alterações cognitivas observadas na maioria dos pacientes com DP. A corroborar estas hipóteses, estudos realizados com N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) por Stern e Langston e por Stern *et al.* (cit. por Emre, 2003) demonstraram que a depleção dopaminérgica avançada provocada por este agente em humanos e primatas conduziu a disfunção cognitiva. Foram descritas, por Stern e Langston e por Stern *et al.* (cit. por Emre, 2003), alterações do desempenho nas funções executivas, nas habilidades visuo-espaciais e na fluência verbal de doentes com parkinsonismo induzido por MPTP (sintomáticos e não-sintomáticos).

Em 1998, Growdon e colaboradores estudaram os efeitos da administração de dopamina no desempenho motor e cognitivo de doentes de Parkinson não demenciados com doença leve a moderada, por um período de seis meses. Estes doentes demonstraram, como esperado, uma melhoria na sintomatologia motora e uma pequena melhoria nos testes das funções executivas e da sintomatologia depressiva (Growdon *et al.*, 1998). Noutro estudo, Kulisevsky *et al.* (2000) demonstraram alterações positivas em vários registos neuropsicológicos após terapêutica com dopamina (a longo-prazo). Contudo, o seu efeito foi pouco duradouro, tendo sido mesmo registado um decremento no desempenho passados alguns meses.

Pillon *et al.* (cit. por Emre, 2003) postularam que os sintomas motores que melhor respondem à suplementação dopaminérgica (como a rigidez, a bradicinésia e a acinésia) não se relacionam, de forma significativa, com o desempenho cognitivo. Ao contrário, os sintomas que respondem menos (ou mesmo nada) a esta suplementação, como a instabilidade postural e a instabilidade da marcha, estão mais fortemente ligados ao declínio cognitivo. Deve-se depreender, portanto,

deste estudo a importante contribuição dos sistemas não-dopaminérgicos na patogenia das alterações cognitivas da DP.

A prática clínica tem vindo a demonstrar, com a larga experiência na utilização da levodopa, que o seu papel na disfunção cognitiva será deveras limitado (Emre, 2003).

Não obstante estas observações, e se à dopamina não foi atribuído um papel principal nos aspectos não-motores da DP, o seu papel indirecto poderá ser assaz importante. Vários padrões de degeneração neuronal nigroestriada, de disfunção dos circuitos fronto-estriados e de perda de neurónios dopaminérgicos podem contribuir, de uma forma mais ou menos balanceada, para as alterações cognitivas e comportamentais da DP. Estão descritas por Rinne *et al.* (1989) maiores perdas neuronais dopaminérgicas em regiões delimitadas da *substantia nigra* com projecções específicas para o caudado em doentes severamente demenciados. Por outro lado, foram documentados, por Scatton *et al.* (1983), maiores níveis de perda dopaminérgica em áreas neocorticais de doentes demenciados quando comparados com os não-demenciados, sugerindo o papel da degenerescência do sistema dopaminérgico mesocortical no desenvolvimento de demência em doentes de Parkinson.

A variabilidade observada na literatura no que diz respeito aos efeitos da terapêutica dopaminérgica pode estar relacionada com o padrão da perda de neurónios dopaminérgicos no estriado. Nos estágios iniciais da DP, as regiões mais extensivamente afectadas pela deplecção dopaminérgica (como o *putamen*) terão as funções mais compensadas pela terapêutica, nomeadamente as funções motoras. Já as regiões mais poupadas inicialmente, como o caudado e o estriado ventral, sofrerão disrupção progressiva à medida que a função dopaminérgica se torna supra-ótima com a continuação da terapêutica (Zgaljardic *et al.*, 2004).

Outros sistemas monoaminérgicos foram implicados na fisiopatologia da disfunção cognitiva e comportamental da DP. As vias noradrenérgicas, serotoninérgicas e colinérgicas

foram implicadas, de uma forma mais ou menos evidente, nos componentes não-motores da doença. Avaliações cognitivas realizadas em doentes de Parkinson, com e sem terapêutica de suplementação dopaminérgica demonstraram que certos aspectos do funcionamento não-motor da doença estarão mais relacionados com a transmissão nervosa não-dopaminérgica (Dubois & Pillon, 1997).

A transmissão noradrenérgica está afectada em pacientes com DP que apresentam alterações cognitivas. O *locus ceruleus*, principal responsável pela produção de noradrenalina, está severamente afectado na DP. Segundo Cash *et al.* (cit. por Emre, 2003), a perda neuronal e a depleção de noradrenalina no *locus ceruleus* são mais acentuadas em pacientes com DP demenciados. Um estudo de Zweig *et al.* (1993) mostrou que a extensão da perda neuronal no *locus ceruleus* parece ser proporcional à gravidade da disfunção cognitiva na DP. Por outro lado, Scatton *et al.* (1983) documentaram concentrações mais reduzidas de noradrenalina no neocórtex cerebral e hipocampo, embora sem diferenças significativas entre pacientes demenciados e não demenciados. Para Bédard *et al.* (1998) a depleção noradenérgica parece ser responsável por alterações do processo da atenção, contribuindo para uma maior distractibilidade. Também num estudo realizado por Stern *et al.* (cit. por Emre, 2003), o desempenho obtido por doentes com DP não demenciados em vários testes da atenção pareceu correlacionar-se com a concentração de MHPG (produto do metabolismo da noradrenalina) no líquido cefalo-raquidiano (LCR), evidenciado o papel, pelo menos parcial, da degenerescência das vias noradrenérgicas na síndrome de disfunção executiva da DP.

O sistema serotoninérgico está igualmente afectado na DP e foi implicado em alterações do comportamento e do controlo inibitório. Esta observação é corroborada pelo facto de se observar diminuição dos sítios de ligação da serotonina no córtex frontal e nos gânglios da base

e por se documentarem níveis consistentemente baixos de 5-HIAA (produto do metabolismo da serotonina) no LCR (Zgaljardic *et al.*, 2004). A via dopaminérgica mesocortical, que se projecta da área tegmental ventral para o córtex orbito-frontal, parece ter um impacto indirecto no sistema serotoninérgico, tendo sido reportada a sua disrupção em pacientes sem DP deprimidos por Mayberg e Solomon (cit. por Zgaljardic *et al.*, 2004). Por outro lado, foram documentadas perdas neuronais aumentadas no núcleo da rafe dorsal (neurónios de conteúdo serotoninérgico) e concentrações reduzidas de serotonina no complexo *estriatopalidal*, embora sem diferenças entre doentes demenciados e não demenciados (Scatton *et al.*, 1983).

A função colinérgica tem, como é amplamente reconhecido, um papel central no processo cognitivo humano. É relativamente forte a evidência de que os défices colinérgicos, consequência da degenerescência das vias colinérgicas ascendentes, contribuem de forma significativa para as alterações cognitivas e para a demência nos doentes com DP (Emre, 2003). Foi descrito, por Candy *et al.* e por Nakano *et al.* (citados por Emre, 2003), uma diminuição da inervação colinérgica do córtex cerebral e perda neuronal significativa no núcleo basal de Meynert em doentes de Parkinson. Em outros estudos, demonstrou-se que a gravidade dos défices da acetilcolina e a perda neuronal são maiores em doentes demenciados, correlacionando-se com o nível de disfunção cognitiva (Dubois *et al.*, 1983; Perry *et al.*, 1985 cit. por Emre, 2003). Um estudo de Perry *et al.* (1991) demonstrou que as alterações cognitivas da DP estão mais proximamente ligados com os défices colinérgicos e não outros monoaminérgicos nas áreas temporal e arquicortical.

Os ensaios clínicos com inibidores da acetilcolinesterase demonstram que o aumento da disponibilidade de acetilcolina pode resultar numa melhoria do funcionamento cognitivo de doentes de Parkinson com demência (Aarsland *et al.*, 2002). Assim sendo, os défices

colinérgicos devem desempenhar um papel importante nas alterações cognitivas e na demência da DP.

Portanto, no que diz respeito às bases neuroquímicas das alterações cognitivas e comportamentais da DP é sugerido que os défices das várias vias de neurotransmissores descritas devem contribuir, de uma forma mais ou menos ponderada, nos vários aspectos clínicos: os défices dopaminérgicos estarão implicados em parte da disfunção executiva; os défices de serotonina nas alterações comportamentais e do humor; os défices noradrenérgicos nos distúrbios de atenção; e os défices colinérgicos nas alterações da memória e da atenção e na disfunção do lobo frontal. Uma vez que a terapêutica de suplementação dopaminérgica se demonstrou ineficaz na resolução das alterações cognitivas (tanto nos doentes demenciados, como nos não demenciados), é fundamental a caracterização precisa dos défices aminérgicos, de modo a estabelecer intervenções farmacológicas (não-dopaminérgicas) eficazes no controlo destes sintomas. É de relevar que a evidência actual é mais sólida no que diz respeito à disfunção colinérgica.

2.2. Bases Neuropatológicas

A neuropatologia das alterações cognitivas e da demência da DP (PDD) é complexa e tem sido matéria de grande controvérsia, tanto no que diz respeito ao tipo de alterações patológicas encontradas como em relação à sua localização. Relativamente à localização das alterações, tem sido sugerido o envolvimento da *substantia nigra* e dos núcleos da base, de estruturas límbicas e do córtex cerebral. No que se refere ao tipo de patologia, a dificuldade permanece em estabelecer qual o papel relativo da degenerescência do tipo-Corpos de Lewy (CL) em relação à patologia do tipo-Alzheimer no desenvolvimento das alterações cognitivas da DP. Foi sugerido,

contudo, que ambas possam desempenhar um papel importante na neuropatologia da doença, associando-se a perdas celulares neuronais e de sinapses nas regiões afectadas.

Muitos dos estudos publicados nos últimos anos têm incidido nesta temática, sustentando cada uma das hipóteses. Tem-se tentado estabelecer uma correlação clínico-patológica entre a neuropatologia e a clínica das alterações cognitivas. As hipóteses formuladas incluem: correlação da demência com patologia predominante sub-cortical; degenerescência do tipo-CL cortical e/ou límbica predominante; e patologia do tipo-Alzheimer predominante (Emre, 2003). Ainda que a perda de neurónios dopaminérgicos da *substantia nigra* e o consequente défice no circuito nigroestriado constituam a base neuropatológica e neuroquímica da DP, não parece que sejam os principais determinantes das alterações cognitivas. A patologia da *substantia nigra* pode, contudo, correlacionar-se com a demência se algumas regiões específicas estiverem afectadas: a perda neuronal é mais acentuada na *substantia nigra* medial, correlacionando-se melhor com a demência; foi documentada disfunção do sistema dopaminérgico mesocortical e lesões do tipo-Alzheimer mais severas no isocórtex e hipocampo destes doentes (Rinne *et al.*, 1989; Emre, 2003).

Uma outra linha de investigação tem vindo a defender que a patologia do tipo-Alzheimer tem um importante papel na etiopatogenia das alterações cognitivas. Vários estudos histológicos *post-mortem* têm sido feitos em pacientes com DP demenciados e não-demenciados. Foi sugerido que a patologia do tipo-Alzheimer possa ser um determinante major do declínio cognitivo em muitos doentes; os CL corticais estão presentes em todos os doentes, demenciados ou não-demenciados (de Vos *et al.*, 1995) e a patologia do tipo-Alzheimer demonstrou ser a principal causa do declínio intelectual observado na DP (Braak *et al.*, 1996).

Num estudo de grandes dimensões com 610 doentes com parkinsonismo, por Jellinger (1997), foi documentada demência, retrospectivamente, em 35%. Nos doentes com “DP do tipo-CL” a

prevalência de demência foi de 30% associando-se, na maior parte dos casos, com outras alterações patológicas (sobretudo do tipo-Alzheimer). Apenas 3,5% com DP sem outras alterações patológicas apresentaram demência.

Uma teoria interessante, veiculada por Perl *et al.* (1998) sugere que a Doença de Alzheimer (DA) e a Doença de Parkinson possam constituir dois extremos de um mesmo espectro de *neurodegenerescência* e, deste modo, repercutir mecanismos neuropatológicos comuns em populações neuronais vulneráveis. A corroborar esta teoria estaria por um lado o facto dos dois tipos de achado neuropatológico (tipo-CL e tipo-Alzheimer) coexistirem frequentemente e, por outro, o facto de existir uma sobreposição de caracteres motores e cognitivos nos estádios mais avançados das duas doenças.

Classicamente, na definição patológica de DP, considera-se a presença de corpos de Lewy (CL) intraneuronais na *substantia nigra* como uma das características fundamentais da doença. Embora os corpos de Lewy corticais possam ser detectados, virtualmente, em todos os doentes com DP, permanece por esclarecer o quanto é necessário para se poder instalar a demência. Segundo Galvin (2006) deverá existir uma inter-relação que permanece por esclarecer entre a DA, a DP e a doença por CL, no que diz respeito ao desenvolvimento das alterações cognitivas e ao estabelecimento da demência.

Alguns estudos comprovaram que os CL corticais (sobretudo a nível do neocórtex temporal) se correlacionam significativamente com as alterações cognitivas dos doentes com DP, independentemente de se associarem ou não a patologia do tipo-Alzheimer; o número total de CL corticais foi considerado preditivo de disfunção cognitiva (Mattila *et al.*, 1998). Noutro estudo, realizado pelo mesmo grupo com alfa-sinucleína, marcador mais sensível para identificar patologia do tipo-CL, comprovou-se que os CL corticais (sobretudo frontais) se associam com disfunção cognitiva independentemente da patologia do tipo-Alzheimer (Matilla

et al., 2000). Inclusive, noutro estudo mais recente, Apaydin *et al.* (2002) documentaram que doentes com DP demenciados têm um aumento de cerca de dez vezes no número de inclusões de CL no neocórtex e na região límbica quando comparados com aqueles que não têm demência ($p < 0,002$). Curiosamente, embora se tivesse concluído, neste estudo, que a ocorrência de patologia do tipo-Alzheimer é baixa, constatou-se que está fortemente relacionada com a patologia do tipo-CL. Existe, de facto, correlação entre os CL neocorticais e as placas senis e tranças neurofibrilares sugerindo ou origens comuns ou uma potenciação de um tipo de patologia em relação ao outro.

Um estudo prospectivo recente, por Aarsland *et al.* (2005a), demonstrou que o substrato neuropatológico principal da demência da DP é do tipo-CL, com baixos níveis concorrentes de patologia do tipo-Alzheimer. Neste estudo, o *score* de CL foi a única medida patológica significativamente associada com o declínio anual nos resultados do *Mini Mental State Examination* (MMSE), mesmo após controlar outros factores, como a idade, o sexo e os anos de educação.

No que diz respeito à neuropatologia das alterações cognitivas da DP importa reter que, por si só, a patologia da *substantia nigra* não será suficiente para explicar o desenvolvimento de demência. Nos últimos anos, estudos clínico-patológicos realizados têm assinalado a importância primordial da patologia dos CL na neurodegenerescência das estruturas corticais e límbicas. Estes achados foram corroborados, recentemente, por estudos com anticorpos contra a alfa-sinucleína, marcador sensível dos CL. A patologia do tipo-Alzheimer associa-se-lhe frequentemente, permanecendo controverso o seu papel como potenciador do desenvolvimento de demência e a existência de um espectro de neurodegenerescência com bases patogénicas comuns. A existir, esse espectro atingiria populações neuronais específicas e incluiria as Doenças de Parkinson, Alzheimer (DA) e Corpos de Lewy (DCL).

Não obstante a controvérsia, parece ser certo que as alterações cognitivas e comportamentais na DP advêm da extensão das alterações neuropatológicas da *substantia nigra* para os gânglios da base adjacentes, para o sistema límbico e para o córtex cerebral.

Na figura 2 apresenta-se, esquematicamente, o espectro de alterações neuropatológicas que estão na origem da disfunção cognitiva e das alterações psiquiátricas da DP.

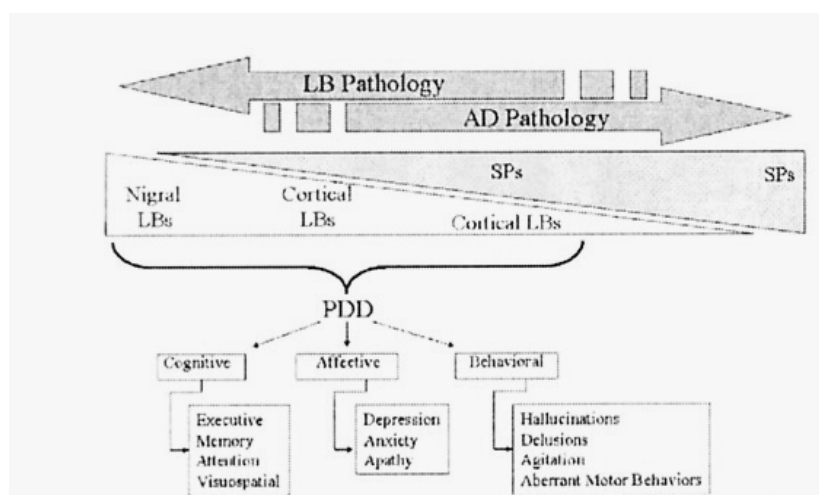


Figura 2 – Espectro de alterações neuropatológicas e de alterações cognitivas e psiquiátricas da demência associada à doença de Parkinson (PDD).

O substrato neuropatológico da PDD pode incluir corpos de Lewy (LB) corticais, uma combinação de patologia do tipo-Alzheimer (placas senis, SP) com corpos de Lewy ou, ainda, corpos de Lewy (LB) na *substantia nigra*.

Fonte: Galvin (2006)

Numa revisão recente, Galvin (2006) propôs um modelo para as alterações cognitivas que ocorrem na DP, DA e DCL no sentido de estabelecer que questões são mais importantes na investigação futura sobre a demência na DP (conforme esquematizado na figura 3). Segundo este autor será importante, por um lado, definir os défices clínicos, cognitivos e funcionais que diferenciam a demência da DP (DPP) e a demência com corpos de Lewy (DCL) da demência de Alzheimer (DA). Por outro lado, continua Galvin, é fundamental estabelecer se existem

correlatos patológicos destas doenças, o limiar necessário para causar demência e a significância clínica das diferenças neuropatológicas.

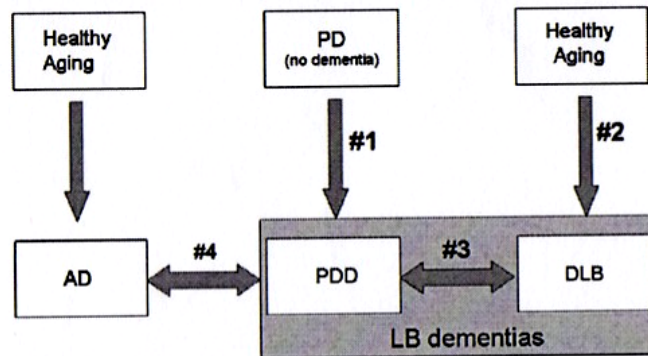


Figura 3 – Modelo proposto por Galvin (2006) para as alterações cognitivas observadas na PDD, DCL e DA.

Trata-se de uma aproximação analítica que poderá, segundo o autor, ser de grande utilidade no esclarecimento de algumas questões na investigação futura nesta área. São vias a explorar:

- #1 – DP e PDD (características clínicas e cognitivas da progressão de DP sem demência para PDD)
- #2 – Envelhecimento saudável e DCL (características do início e progressão da DCL em doentes idosos)
- #3 – DCL versus PDD
- #4 – PDD/DCL versus DA

Fonte: Galvin (2006)

Noutro estudo já citado, Aarsland *et al.* (2005a) referem que, embora o papel preciso dos CL na patogénese da demência de Parkinson permaneça por esclarecer, importa, em estudos futuros, estabelecer estratégias para delimitar o processo patogénico que leva à formação dos CL (nomeadamente o processamento da alfa-sinucleína, inibição dos proteossomas e défices de neurotransmissores associados).

A figura 4 representa um corpo de Lewy e a figura 5 representa tranças neurofibrilares e placas senis, alterações típicas da patologia do tipo-Alzheimer.

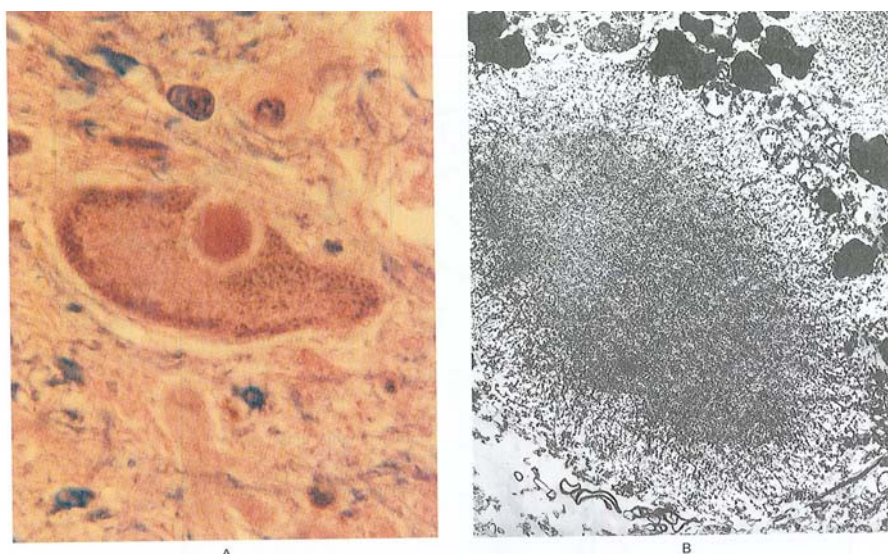


Figura 4 – Corpo de Lewy típico

A imagem A representa um corpo de Lewy no citoplasma de um neurónio dopaminérgico pigmentado na substantia nigra (H&E a azul de luxol, x100).

A microscopia ultraestrutural (imagem B) mostra a acumulação de filamentos e material granular com uma região central densa e filamentos periféricos esparsos.

Fonte: Lang & Lozano (1998)

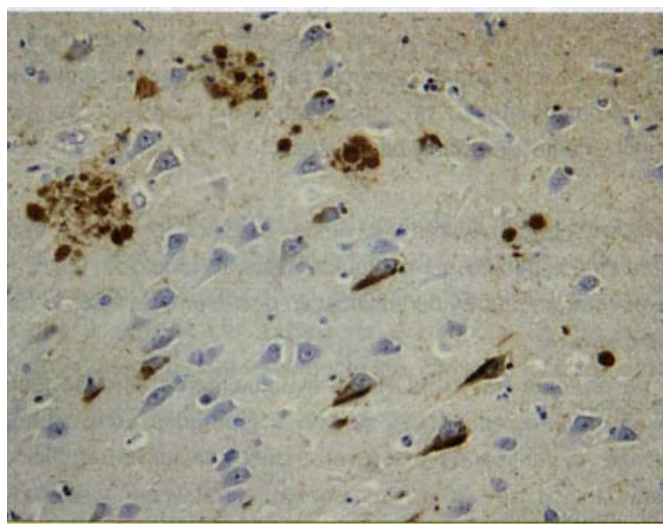


Figura 5 – Tranças neurofibrilares e placas senis, alterações neuropatológicas características da patologia do tipo Doença de Alzheimer

Fonte: Santana & Cunha (2005)

3. Alterações cognitivas comuns na Doença de Parkinson sem demência

Foram descritas alterações em diferentes domínios cognitivos nos doentes com DP em estádios iniciais, não demenciados e com manifestações motoras leves, nomeadamente nas funções executivas, na linguagem, na memória e nas habilidades visuo-espaciais (Caballol *et al.*, 2007). O estudo de Muslimovic *et al.* (2005) corrobora esta ideia ao relatar que são comuns défices cognitivos proeminentes na memória e nas funções executivas de doentes recentemente diagnosticados de DP.

De acordo com Dubois e Pillon (cit. por Caballol *et al.*, 2007), as alterações das funções executivas, referentes aos processos mentais envolvidos na elaboração e controlo das respostas cognitivas, constituem a pedra de toque da maior parte das alterações cognitivas na DP. Alguns estudos demonstraram, igualmente, alterações da linguagem na DP, incluindo défices na fluência semântica, na nomeação verbal e na alternância verbal (Caballol *et al.*, 2007). Por outro lado, foram relatadas diferenças significativas nos testes de recuperação entre doentes de DP e controlos, designadamente na recuperação imediata e na recuperação de lista de palavras (Caballol *et al.*, 2007). Segundo Grossman *et al.* (1991), os doentes com DP sem demência evidenciam alguma dificuldade na compreensão de sentenças gramaticalmente complexas. Num estudo com ressonância magnética funcional (RMf), Grossman *et al.* (2003) demonstraram que doentes com DP sem demência têm menor actividade nas regiões do estriado, área pré-frontal anteromedial e lobo temporal direito quando respondem a questões escritas. A aprendizagem é menos afectada nestes doentes e o reconhecimento está preservado, sugerindo que os défices ocorrem sobretudo a nível da codificação e da recuperação da informação e que o armazenamento é relativamente poupado. No entanto, e como quase nada é consensual nesta matéria, foram relatados défices de memória em doentes com DP não demenciados (Weintraub *et al.*, 2004).

Estão também descritas alterações nas habilidades visuo-espaciais, nomeadamente nas tarefas de reconhecimento facial e na construção visuo-motora (Levin *et al.*, 1991).

A prevalência dos vários défices cognitivos em doentes com DP não demenciados continua, em grande medida, por esclarecer (Janvin *et al.*, 2003). Janvin e colaboradores, em estudo de 2003, avaliaram a prevalência das alterações cognitivas em doentes com DP não demenciados e as variáveis relacionadas com a disfunção cognitiva. O estudo teve como amostra uma população de 103 doentes, recrutados de um estudo epidemiológico que foram comparados com um grupo controlo com 38 indivíduos idosos saudáveis. Foi aplicada uma bateria de testes neuropsicológicos, o *Mini-Mental State Examination* (MMSE) e a *Dementia Rating Scale* (DRS), tendo sido diagnosticada demência em 27 doentes. Entre os indivíduos sem demência, 45% não apresentaram alterações cognitivas e a 55% foi diagnosticado défice cognitivo ligeiro – (MCI do inglês *mild cognitive impairment*). Os indivíduos com MCI tiveram resultados abaixo de dois desvios-padrão em pelo menos um dos três testes neuropsicológicos que avaliavam a memória visual de curta duração, as habilidades visuo-espaciais, as funções executivas e a atenção. Estes indivíduos eram mais velhos, com um início mais tardio da DP e apresentavam sintomas motores mais graves que os indivíduos cognitivamente intactos. Encontrou-se, neste estudo, diferentes perfis neuropsicológicos: défice em apenas algumas funções executivas; disfunção limitada às habilidades visuo-espaciais; e um terceiro grupo de indivíduos, com défices cognitivos mais generalizados e mais acentuados (Janvin *et al.*, 2003).

Noutro estudo publicado recentemente, Foltynie *et al.* (2004) encontraram uma prevalência de 36% de MCI numa *coorte* representativa de doentes recém diagnosticados de DP. Estes doentes foram seguidos por um período de dois anos e foram aplicados testes neuropsicológicos sensíveis para a disfunção do lobo temporal e para o planeamento que requer memória de trabalho. Noventa e dois por cento dos doentes permaneceram

cognitivamente intactos ao longo do acompanhamento, verificando-se que estes doentes tinham DP de início mais precoce quando comparados com os doentes com défices cognitivos. Por outro lado, os pacientes com défices cognitivos do tipos global ou frontal tinham *scores* motores mais altos na *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) mas duração semelhante relativamente ao início dos sintomas motores da doença. Este estudo permitiu concluir que um vasto leque de alterações cognitivas pode ser identificado nos estádios iniciais da DP.

Um outro estudo recente por Louis *et al.* (2005) estudou a associação entre sinais parkinsonianos ligeiros (MPS, do inglês *mild parkinsonian signs*) – tais como rigidez, alterações na função axial e tremor de repouso – e o défice cognitivo ligeiro (MCI). Foi documentada uma associação entre MPS (sobretudo a rigidez) e o MCI, sugerindo-se que estas alterações possam apresentar um mecanismo patogénico comum. Por esclarecer continua o tipo de patologia envolvida: tipo-Alzheimer, tipo-CL ou vascular.

Green *et al.* (2002) estudaram os défices cognitivos em pacientes com DP avançada sem demência. Neste estudo foram documentados piores desempenhos nos testes neuropsicológicos relacionados com os maiores défices motores (conforme medido pelo UPDRS), com a idade mais avançada, com a maior duração da doença e com níveis educacionais mais baixos. Uma conclusão interessante deste estudo é que, mesmo na ausência de demência ou de depressão, os doentes com DP mais avançada apresentam défices clinicamente significativos nos testes neuropsicológicos. Estes défices são mais acentuados nos testes sensíveis para as alterações nas regiões pré-frontais dorso-laterais associadas aos circuitos gânglio-talamo-corticais.

Numa revisão recente sobre o assunto, Levin e Katzen (2005) referem que as alterações cognitivas precoces da DP são frequentemente subtis e influenciadas por factores que interagem com o processo da própria doença como a idade aquando do início da doença, a

medicação e a constelação de sintomas motores observada em cada doente. De acordo com estes autores, existe uma evidência alargada de que determinadas alterações cognitivas ocorrem precocemente no curso clínico da DP. Estas não são, muitas vezes, nem clinicamente evidentes nem facilmente detectáveis, mesmo quando aplicada uma bateria de testes neuropsicológicos. A disfunção executiva é a mais frequente e, visto que o desempenho noutras habilidades depende muito desta função, são observados défices subtis em outros domínios cognitivos, como a memória de trabalho e as habilidades visuo-espaciais. Já a apraxia e os défices de processamento da linguagem ocorrem de forma menos frequente (Levin & Katzen, 2005).

Alguns estudos longitudinais encontraram alguma relação entre os défices mais prevalentes em doentes com DP não demenciados (como a disfunção executiva e os défices visuo-espaciais) e o desenvolvimento posterior de demência (Levy *et al.*, 2002b). Um estudo prospectivo por Aarsland *et al.* (2004) avaliou a taxa de declínio cognitivo anual (baseada no MMSE) em pacientes com DP inicialmente não-demenciados. Foi encontrado um declínio médio anual de 1 ponto no MMSE. A idade mais avançada, a ocorrência de alucinações e a sintomatologia motora mais “pesada”, não relacionada com os sistemas motores dopaminérgicos (alterações da marcha, alterações do discurso e instabilidade postural) mostraram ser factores preditivos de declínio cognitivo mais acelerado na DP (Aarsland *et al.*, 2004).

4. Demência na Doença de Parkinson

4.1 Epidemiologia e Factores de Risco

A prevalência estimada de demência na Doença de Parkinson (PDD) é bastante variável em vários estudos e depende de múltiplas variáveis, nomeadamente de diferenças na definição de demência, dos métodos de avaliação aplicados e da variabilidade na população estudada. Por exemplo, os critérios de diagnóstico da *American Psychiatric Association - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fourth edition Text Revision* (DSM-IV-TR) podem não captar a essência da PDD designadamente no que diz respeito aos critérios estabelecidos para a perda de memória ou na desrinça entre as dificuldades nas Actividades da Vida Diária (AVD) que se devem à disfunção cognitiva e as que se devem à disfunção motora.

Embora, como já discutido, os défices cognitivos sejam frequentes (embora por vezes subtis) na DP, a demência atinge uma proporção inferior de doentes. Uma revisão de 27 estudos por Cummings (1988) mostrou uma prevalência média de demência clinicamente comprovada de cerca de 40% nos doentes com DP. Vários estudos populacionais transversais documentaram prevalências de PDD entre 27% e 29% dos doentes com DP (Marttila & Rinne, 1976; Aarsland *et al.*, 1996). No entanto, as prevalências relatadas nestes estudos dizem respeito a populações específicas de doentes de Parkinson referenciados a serviços hospitalares de Neurologia e podem não ser representativas das populações não seleccionadas de doentes com DP. Por outro lado, a prevalência da PDD na população geral permanece, em grande parte, desconhecida.

Recentemente, foi publicada uma revisão sistemática da literatura acerca da prevalência da PDD por Aarsland *et al.* (2005b). Esta revisão incluiu 36 estudos de prevalência da demência e sugere que 25% a 30% dos doentes com DP tenham demência. Estima-se que 4% dos casos de demência na população geral possam ser atribuídos à PDD. Ao extrapolar os

dados do estudo para a população geral prevê-se que a prevalência de PDD seja de cerca de 30 por 100.000 habitantes e de 150 a 500 por 100.000 habitantes acima dos 65 anos de idade (Aarsland *et al.*, 2005b). Infelizmente, não existem dados respeitantes à prevalência da PDD em Portugal.

De acordo com Emre (2003), os estudos de incidência podem fornecer uma estimativa mais acurada do risco de demência nos doentes com DP, dada a sua natureza prospectiva e a independência do viés de sobrevivência. As incidências relatadas em vários estudos foram consistentemente altas, variando entre 1.7 vezes superior aos controlos aos 2 anos (Marder *et al.*, 1995) e 4 a 6 vezes superior aos controlos aos 5 anos de *follow-up* (Aarsland *et al.*, 2001). Num estudo prospectivo, Mayeux *et al.* (1992) documentaram uma taxa de incidência de 69 por 1000 pessoas-anos de observação, com a incidência cumulativa a aumentar com a idade. Aos 85 anos, os doentes apresentavam um risco de demência de 65%. No entanto, a maior subida no risco de demência ocorreu entre os 65 e os 75 anos (Mayeux *et al.*, 1992).

Recentemente, num estudo prospectivo populacional (baseado na comunidade), Aarsland *et al.* (2003a) examinaram a prevalência-base de demência e a prevalência aos 4 e 8 anos de *follow-up*. A prevalência documentada foi de 26% à partida, 52% aos 4 anos e 78% aos 8 anos de *follow-up*, indicando um aumento da prevalência de demência com relação à duração da doença. Um outro estudo longitudinal, em indivíduos com DP não demenciados seguidos por um período de 4 anos, demonstrou o desenvolvimento de 42% novos casos de demência (Janvin *et al.*, 2005). Vários estudos mostraram que o risco relativo de desenvolver demência nos doentes com DP é cinco a seis vezes superior ao da população geral (Aarsland *et al.*, 2001; Hobson & Meara, 2004).

Foram documentados diversos factores de risco para o desenvolvimento de demência na literatura médica, embora os resultados relatados sejam muitas vezes conflitantes. Os factores mais consistentemente associados com o aumento do risco de demência incluem a idade

avançada (Hobson & Meara, 2004; Aarsland *et al.*, 2001) e a gravidade dos sintomas motores, nomeadamente a maior incapacidade motora de base (Marder *et al.*, 1995; Hughes *et al.*, 2000; Aarsland *et al.*, 2001).

Num estudo longitudinal, Levy *et al.* (2002c) avaliaram os efeitos da idade e da gravidade da sintomatologia motora no risco de demência, separada e combinadamente. Estes autores concluíram que o risco de demência na DP aumenta consideravelmente com a idade e com o aparecimento de sintomas extrapiramidais; tal achado parece remeter mais para uma combinação de efeitos, do que para a sua actuação isolada.

Outros factores de risco associados com risco aumentado de demência, documentados em vários estudos (Levy *et al.*, 2000; Hughes *et al.*, 2000; Aarsland *et al.*, 2001; Aarsland *et al.*, 2003a; Woods & Troster, 2003; Locascio *et al.*, 2003; Hobson & Meara, 2004; Janvin *et al.*, 2005), incluem:

- sintomas da DP há mais tempo e rápida progressão da doença;
- DP com predomínio da forma bradicinético-rígida;
- disfunção axial;
- presença de alucinações e psicose;
- pontuações mais baixas no Mini-Mental (MMSE) à partida;
- pontuação mais alta na Escala de Hoehn e Yahr (estadiamento motor da DP) > 2 pontos;
- disfunção em vários domínios cognitivos como a fluência verbal, funções executivas e habilidades visuo-espaciais.

Mais recentemente, Burn *et al.* (2006) sugeriram que a instabilidade postural precoce poderá ser também um factor de risco para demência na DP, por associar-se a maiores taxas de declínio cognitivo. A instabilidade postural é um sintoma que responde mal ao tratamento com

levodopa, pelo que deverá estar relacionada com défices de outros neurotransmissores implicados no aparecimento da demência, como já discutido previamente.

Estudos recentes apontam para uma associação entre a presença dos alelos ApoE2 e ApoE4 e uma maior incidência de demência na DP (De Lau *et al.*, 2005; Pankratz *et al.*, 2006).

O papel da depressão como factor de risco para o desenvolvimento de demência na DP é controverso. Num estudo clássico, Starkstein *et al.* (1989) demonstraram maiores défices cognitivos em doentes com DP e depressão major, quando comparados com doentes com DP não deprimidos. De acordo com Lieberman (2006) a depressão pode ser ou um factor de risco ou, até mesmo, um precursor de demência. O autor fundamenta tal hipótese no número significativo de doentes com DP deprimidos com demência, quando testados inicialmente e no número significativo de doentes deprimidos que desenvolveram demência, após cinco anos de estudo. O mesmo havia sido sugerido no estudo de Giladi *et al.* (2000). Contrariamente, no seu estudo de 2004, Hobson e Meara afirmam que os sintomas depressivos não parecem ser factores de risco independentes para o desenvolvimento de demência, apesar de haver uma associação com maiores défices cognitivos (Hobson & Meara, 2004). O que parece acontecer, mais provavelmente, é que a depressão coexiste com a demência ao invés de contribuir para o seu desenvolvimento. A depressão e a sua relação com as alterações cognitivas na DP serão abordadas, mais à frente, neste trabalho.

4.2. Características clínicas

A demência da DP (PDD) caracteriza-se por ter um início insidioso e por conduzir a um declínio cognitivo lento e progressivo. É habitual os doentes e os seus familiares queixarem-se de dificuldades na concentração e no acesso à lembrança de eventos recentes. São, também, habituais as dificuldades em manter uma conversação normal, seja pela lentificação do processo cognitivo seja por dificuldades no campo semântico. Progressivamente, os doentes

sentem dificuldades crescentes nas diversas tarefas do dia-a-dia, nomeadamente nas actividades laborais, familiares e financeiras; demoram mais tempo para cumprir as tarefas que lhe são confiadas e são, muitas vezes, incapazes de terminá-las. As consequências destas dificuldades evidenciam-se pelo alheamento dos doentes em relação às actividades familiares e sociais, bem como na evitação da tomada de decisões. O discurso torna-se, gradualmente, mais incoerente e incompreensível e, muito frequentemente, o doente tem paragens no meio de uma sentença, como se tivesse esquecido do resto. Outros achados frequentes são a sonolência diurna e as alterações comportamentais (como por exemplo, a agitação psicomotora).

A demência progride inexoravelmente e, nos estádios mais avançados, sobressai a dependência dos doentes na realização das actividades da vida diária (AVD). Os doentes vão necessitar de ajuda para se alimentar, para realizar a higiene diária e para se vestir. A sobreposição com a sintomatologia motora da doença torna, muitas vezes, difícil distinguir a parte da incapacidade que se deve aos aspectos motores da doença da que se deve às alterações da demência. Nos estádios muito avançados os doentes estarão completamente dependentes, severamente disártricos (ou em mutismo), incontinentes e confinados à cama ou à cadeira de rodas.

A literatura publicada descreve um vasto leque de alterações das funções cognitivas, mesmo no curso inicial da DP, incluindo: alterações da memória; alterações das habilidades visuo-espaciais; e disfunção executiva (Emre *et al.*, 2007). A PDD é uma demência do tipo sub-cortical, com alterações predominantemente na esfera executiva. Não obstante, existe evidência de alguma heterogeneidade clínica da demência; alguns pacientes apresentam um perfil predominantemente amnésico enquanto outros apresentam um perfil preponderante de disfunção executiva ou misto (Emre, 2003). Posteriormente, no curso clínico, evidenciam-se défices nas habilidades visuo-espaciais, na memória e na linguagem.

A maior parte dos estudos publicados sobre as alterações cognitivas na PDD incluem doentes com demência ligeira a moderada. Existe pouca evidência publicada acerca dos doentes que se encontram em estádios avançados da demência (Emre *et al.*, 2007). Segue-se uma breve descrição dos domínios cognitivos primários alterados na PDD.

4.2.1. Alterações das funções executivas

As alterações das funções executivas são as alterações mais precoces e, também, mais características dos doentes com PDD. De acordo com Pillon *et al.* (2001), as “funções executivas” referem-se aos processos mentais envolvidos na delineação de estratégias para atingir objectivos, expressos em actos mentais ou motores. A disfunção executiva traduz-se, portanto, na dificuldade em planear, organizar e desenvolver estratégias para atingir objectivos. A concretização dos objectivos requer tanto a integração de diversos detalhes num todo coerente como a utilização de múltiplas fontes de informação.

Foram documentados défices a nível da formação de conceitos, no estabelecimento de regras, na resolução de problemas, no planeamento, na alternância e na manutenção de conceitos. Estes défices, demonstrados também em indivíduos com DP sem demência, devem-se não só a alterações do córtex frontal mas também a alterações de estruturas sub-corticais, como os gânglios da base (evidenciando a relação próxima entre as estruturas que constituem o sistema estriatofrontal) (Emre, 2003). Os resultados dos vários estudos apontam que a função executiva estará mais comprometida na PDD do que na Doença de Alzheimer (DA) (Emre *et al.*, 2007).

Os testes utilizados na documentação destes défices, em vários estudos, incluíram o *Wisconsin card sorting test* (WCST), a *Dementia Rating Scale* (DRS), a *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) e o *Raven's Progressive Matrices* (RPM).

4.2.2. Alteração das funções visuo-espaciais

A disfunção visuo-espacial na PDD foi documentada em vários estudos (Emre, 2003). O padrão de disfunção é progressivo e mais acentuado do que o observado em doentes com DA com demência com o mesmo grau de gravidade. Tanto as funções visuo-perceptivas como as funções visuo-motoras estão afectadas. Alguns estudos demonstraram que os doentes que apresentam um maior compromisso motor têm maior disfunção visuo-espacial (Emre, 2003). De acordo com uma revisão de Cummings e Huber (cit. por Emre, 2003) a disfunção visuo-espacial na DP é observada em todas as sub-categorias do funcionamento visuo-espacial, sem que haja um padrão específico. Contudo, as habilidades visuais sensoriais e de reconhecimento visual são relativamente poupadas (Emre, 2003). Concluiu-se que ocorrem défices visuo-perceptivos substanciais na PDD, semelhantes aos que ocorrem na demência com corpos de Lewy (DCL) mas diferentes e mais acentuados dos que ocorrem na DA (Emre *et. al.*, 2007).

4.2.3. Alterações da atenção

As alterações observadas na atenção dos pacientes com PDD, medidas por parâmetros como o tempo de reacção e de “vigilância”, são muito semelhantes às encontradas na doença de Corpos de Lewy. Têm, tal como nesta, um carácter flutuante (Emre *et al.*, 2007).

4.2.4. Alterações da linguagem e das funções instrumentais (construção e praxias)

Quando comparados com os doentes com DA, os doentes com PDD não apresentam alterações tão acentuadas nas funções instrumentais, como a linguagem e as praxias (Emre, 2003). A principal alteração observada na linguagem, mesmo na ausência de demência, é a má fluência do discurso (frases curtas e gramaticalmente simples). Esta alteração é, geralmente, mais severa do que na DA. Há, igualmente, lentificação na compreensão de ordens verbais e escritas (sobretudo de ordens complexas). Foi proposto que muitos dos défices da linguagem

observados nestes doentes reflectam não tanto um verdadeiro atingimento das funções da linguagem, mas que constituam apenas mais um aspecto da síndrome disexecutiva que caracteriza a PDD (Grossman *et al.*, 1991). De assinalar que nem a apraxia nem a afasia são características comuns da PDD, embora tenham sido descritas alterações na praxia ideomotora em doentes com DP (Goldenberg *et al.*, 1986).

O Teste do Relógio está marcadamente alterado na PDD, tal como evidenciado pelos dados de uma *coorte* recrutada para um ensaio clínico (Emre *et al.*, 2007). De lembrar, no entanto, que as tarefas de construção/desenho implicam um bom controlo motor e a conjugação de várias funções cognitivas. A contribuição da disfunção motora para estes défices na PDD não tem sido examinada e pode contribuir, pelo menos em parte, para os défices relatados (Emre *et al.*, 2007). Contudo, é certo que a construção visuo-espacial está alterada na PDD, provavelmente em maior extensão do que é observado na DA.

4.2.5. Alterações da memória

Nas fases mais precoces da DP a memória está preservada. À medida que a doença avança podem surgir alterações relacionadas, sobretudo, com a capacidade de armazenamento da informação. No entanto, estes défices são menos severos e ocorrem num padrão diferente daquele que ocorre na DA (Emre, 2003). Num estudo de 2004, Noe *et al.* relataram que as alterações da memória estão presentes em 67% dos doentes com PDD, em comparação com 94% dos doentes na DCL e 100% na DA (Noe *et al.*, 2004). Quando aplicada a sub-escala da memória da *Dementia Rating Scale* (DRS) encontraram-se défices significativos na PDD ligeira, comparáveis aos encontrados na DCL, mas menos graves do que os encontrados na DA (Aarsland *et al.*, 2003b).

Uma ideia generalizada sobre as alterações de memória na DP é de que em causa estará mais um défice de recuperação do que um défice de codificação ou de armazenamento. Os doentes apresentam alterações desproporcionadas na capacidade de sequenciar e ordenar novas informações. Foi sugerido que as alterações da memória dever-se-ão mais à disfunção executiva do que à patologia do sistema límbico. Portanto, estas alterações devem reflectir uma disfunção nas estratégias (espontâneas) dos doentes para codificar, armazenar e recuperar a informação, devida ao síndrome disexecutivo da DP (Pillon *et al.*, 2001).

Numa revisão recente, Emre *et al.* (2007) concluem que tanto a memória verbal como a memória visual estão alteradas na PDD, embora os défices observados sejam provavelmente menores do que na DA. Segundo a mesma revisão, a memória de reconhecimento pode estar menos afectada do que a evocação nos doentes com PDD ligeira a moderada. Janvin *et al.* (2006) usaram a *Dementia Rating Scale* (DRS) para definir, por um lado, um perfil cortical (com desempenhos mais baixos na sub-escala da memória) e, por outro, um perfil sub-cortical (com padrão oposto na DRS - desempenhos mais baixos nas sub-escalas de *Initiation* e *Preservation*). Ambos os perfis foram encontrados em doentes com PDD ligeira a moderada, na DCL e na DA. No entanto, o perfil cortical mostrou um predomínio no grupo de doentes com DA na razão de 2:1, verificando-se exactamente o oposto no grupo de doentes com PDD e DCL. A confirmar o que já foi exposto anteriormente, apenas os doentes com PDD e DCL mostraram um padrão de alterações globais graves nas funções de memória e nas funções executivas.

Noutro estudo publicado recentemente, Bronnick *et al.* (2007) compararam o perfil da disfunção cognitiva observada na DA com a disfunção registada na PDD. Para concretizar este objectivo, os autores procederam a uma avaliação neuropsicológica, que incluiu o *Mini Mental State Examination* (MMSE) e a *Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale* (ADAS-cog). Os resultados obtidos permitiram concluir que o perfil cognitivo dos doentes

com PDD é significativamente diferente do perfil dos doentes com DA, suportando a hipótese de que na origem da PDD não estará a patologia do tipo-Alzheimer. Usando estas avaliações cognitivas foi possível diagnosticar o perfil cognitivo respectivo com uma acurácia de 74.7%, sendo que, no que diz respeito à PDD, o pior desempenho na atenção e no cálculo do MMSE (teste de séries de 7) indica um défice de atenção mais pronunciado. O pior desempenho no teste de orientação da ADAS-cog nos doentes com DA constituiu outro bom discriminante neste estudo. Tanto os doentes com PDD como os doentes com DA apresentaram alterações da memória, embora aos últimos tenham sido atribuídos piores desempenhos neste domínio.

Em conclusão pode-se afirmar que os domínios cognitivos afectados na PDD incluem: as funções executivas, as habilidades visuo-espaciais, a atenção, a linguagem, as habilidades visuo-construtivas e a memória. Na PDD, em contraste com a DA, predomina um padrão “sub-cortical” ou disfuncional executivo de demência. As diferenças observadas são mais evidentes nos estádios iniciais da doença e mais difíceis de documentar nos estádios avançados, com sobreposição significativa nesta fase da demência. A diferenciação entre o perfil cognitivo da PDD e da DCL é ainda mais difícil.

De acordo com Emre *et al.* (2007) a avaliação neuropsicológica desempenha um papel importante na documentação objectiva dos défices cognitivos e constitui um suporte para o diagnóstico clínico da PDD. Contudo, o seu papel no diagnóstico diferencial ainda não é conclusivo, pelo que a evidência existente dos estudos publicados não é suficiente para recomendar o seu uso como base única do diagnóstico.

O quadro 1 apresenta as características clínicas da demência associada à DP.

QUADRO 1. Características clínicas da demência associada à Doença de Parkinson**I. Aspectos centrais**

1. Diagnóstico de Doença de Parkinson de acordo com os critérios de *Queen Square Brain Bank*
2. Um síndrome de demência de início insidioso e progressão lenta, que se desenvolve no contexto de Doença de Parkinson estabelecida (diagnosticada pela história, características clínicas e exame mental) definido como:
 - défices em mais do que um domínio cognitivo;
 - representando um declínio em relação ao nível de morbilidade anterior;
 - défices suficientemente graves para afectar as actividades da vida diária (social, ocupacional ou cuidados pessoais), independentemente da incapacidade atribuída aos sintomas motores ou autonómicos.

II. Características Clínicas associadas**1. Características cognitivas:**

- **Alteração da Atenção:** Défices na atenção espontânea e focada, mau desempenho nas tarefas de atenção; a performance pode flutuar ao longo do dia e de dia para dia;
- **Alteração das Funções Executivas:** Défices nas tarefas que requerem iniciação, planeamento, formação de conceitos, estabelecimento de regras, *set shifting* ou *set maintenance*; velocidade mental alterada (bradifrenia);
- **Alteração das Funções Visuo-espaciais:** Défices nas tarefas que requerem orientação visuo-espacial, percepção ou construção;
- **Alteração da Memória:** Défices na evocação livre de eventos recentes ou nas tarefas que requerem a aprendizagem de novas matérias; a memória geralmente melhora com o fornecimento de pistas; o reconhecimento é geralmente melhor que a evocação livre;
- **Alteração da Linguagem:** as funções nucleares estão largamente preservadas. Podem estar presentes dificuldades no encontro de palavras e défices na compreensão de sentenças complexas.

2. Características comportamentais

- **Apatia:** espontaneidade diminuída; perda de motivação, interesse e comportamento apático
- **Mudanças na personalidade e alterações do humor** incluindo depressão e ansiedade
- **Delírios:** geralmente paranóides, como os delírios de infidelidade ou “*phantom boarder*” (convidados indesejados a viver na casa)
- **Hipersónia diurna**

III. Características que não excluem PDD, mas que tornam o diagnóstico incerto

- Co-existência de qualquer outra alteração que possa causar, por si só, défices cognitivos, mas que se julga não ser a causa da demência (ex. presença de doença vascular relevante na neuroimagem)
- Intervalo de tempo entre o desenvolvimento dos sintomas motores e cognitivos desconhecido

(continua)

QUADRO 1 (cont.)

IV. Características que sugerem outras condições ou doenças como causa dos défices cognitivos os quais, quando presentes, tornam impossível o diagnóstico inequívoco de PDD

- Sintomas cognitivos e comportamentais que surgem unicamente no contexto de outras condições tais como:

Confusão aguda devida a

- a. Doenças sistémicas
- b. Intoxicação por fármacos/drogas

Depressão major de acordo com o DSM IV

- Características compatíveis com os critérios para “Demência Vascular Provável” do NINDS-AIREN (demência no contexto de doença cerebrovascular, tal como indicado por sinais focais no exame neurológico como hemiparésia, défices sensitivos e evidência de doença cerebrovascular relevante por neuroimagem E uma relação entre as duas tal como indicado pela presença de um ou mais dos seguintes: início de demência nos 3 meses posteriores ao reconhecimento de um AVC; deterioração abrupta das funções cognitivas e progressão flutuante e/ou em escada dos défices cognitivos.

Traduzido a partir de Emre *et al.* (2007). *Mov Disord.* 12: 1689-1707

4.3. Diagnóstico

Os critérios mais utilizados para o diagnóstico de demência são os critérios do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - fourth edition (Text Revision)* (DSM-IV-TR) da *American Psychiatric Association* (quadro 2) e os critérios da *International Classification of Diseases* (ICD-10). De acordo com a Classificação Internacional de doenças da OMS, pode-se definir demência como: “*um síndrome resultante da doença do cérebro, em geral de natureza crónica ou progressiva no qual se registam alterações de múltiplas funções nervosas superiores incluindo a memória, o pensamento, a orientação, a compreensão, o cálculo, a linguagem e o raciocínio. O estado de consciência não está enevoado. As perturbações das funções cognitivas são muitas vezes acompanhadas, e por vezes precedidas por deterioração do controlo emocional, do comportamento social ou da motivação*”. (ICD 10, OMS cit. por Castro-Caldas, 2005, p.1).

Segundo o DSM-IV-TR, a demência secundária à Doença de Parkinson define-se como uma demência que é consequência patológica directa da DP. A PDD é codificada pelo DSM

como uma demência secundária a outros estados físicos gerais. Contudo, estes critérios poderão ser pouco específicos, por não terem em consideração os aspectos motores da DP (que comprometem a autonomia e se sobrepõem aos aspectos cognitivos) sobrestimando, muitas vezes, o comprometimento cognitivo destes doentes.

A identificação das alterações cognitivas que caracterizam a PDD pode constituir um desafio para o clínico, dado que as funções executivas, geralmente afectadas, não são habitualmente avaliadas por rotina. Torna-se necessário, portanto, a realização de testes neuropsicológicos específicos e padronizados para a avaliação destas funções.

QUADRO 2. Critérios de diagnóstico do DSM-IV-TR para Demência Secundária a outros estados físicos gerais

<p>A. Desenvolvimento de défices cognitivos múltiplos manifestados por:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) diminuição da memória (diminuição da capacidade para aprender nova informação ou para recordar informação previamente aprendida); 2) uma (ou mais) das seguintes perturbações cognitivas: <ol style="list-style-type: none"> (a) afasia (perturbação da linguagem); (b) apraxia (diminuição da capacidade de desenvolver actividades motoras apesar de a função motora permanecer intacta); (c) agnosia (incapacidade de reconhecer ou identificar objectos apesar de a função sensorial permanecer intacta); (d) perturbação na capacidade de execução (isto é, planeamento, organização, sequenciamento, abstracção).
<p>B. Os défices cognitivos dos critérios A1 e A2 podem causar deficiências significativas no funcionamento social Ou ocupacional e representam um declínio significativo em relação a um nível prévio de funcionamento.</p>
<p>C. Existem evidências baseadas da história clínica, exames físicos ou laboratoriais de que a perturbação é uma consequência fisiológica directa de um estado físico que não seja a doença de Alzheimer ou doença cerebrovascular (por exemplo, infecção por HIV, lesão cerebral traumática, doença de Parkinson, doença de Huntington, doença de Pick, doença de Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalo de pressão normal, hipotiroidismo, tumor cerebral ou deficiência de vitamina B12).</p>
<p>D. Os défices não ocorrem exclusivamente durante a evolução de um <i>delirium</i>.</p>

Fonte: *American Psychiatric Association* (2002). DSM-IV-TR.

Recentemente, a *Movement Disorder Society* criou uma *Task Force*, composta por 23 especialistas, responsável por definir critérios de diagnóstico clínicos para a PDD. A *Movement Disorder Society Task Force on Dementia*, assim formada, reuniu a evidência existente nesta área, baseando-se numa revisão sistemática da literatura publicada e nos consensos obtidos pelo grupo. É seu objectivo suprir a necessidade crescente de estabelecer procedimentos diagnósticos passíveis de serem usados internacionalmente. O resultado deste trabalho encontra-se publicado, tendo o grupo proposto critérios de diagnóstico para PDD provável e possível (Emre *et al.*, 2007) (quadro 3).

QUADRO 3. Critérios de diagnóstico de PDD da *Movement Disorders Society Task Force on Dementia*

<p><u>PDD Provável</u></p> <p>A. Aspectos centrais: ambos devem estar presentes</p> <p>B. Características clínicas associadas:</p> <ul style="list-style-type: none">- perfil típico de défices cognitivos que incluem alterações em pelo menos dois dos quatro domínios cognitivos nucleares: alteração da atenção (que pode flutuar); alteração das funções executivas; alteração das habilidades visuo-espaciais e alteração da memória de evocação livre (que geralmente melhora com o fornecimento de pistas).- a presença de pelo menos um sintoma comportamental (apatia, humor deprimido ou ansiedade, alucinações, delírios, hipersónia diurna) suporta o diagnóstico de PDD provável; a falta de sintomas comportamentais, no entanto, não exclui o diagnóstico. <p>C. Nenhuma das características do grupo III está presente</p> <p>D. Nenhuma das características do grupo IV está presente</p>
<p><u>PDD Possível</u></p> <p>A. Aspectos centrais: ambas devem estar presentes</p> <p>B. Características clínicas associadas:</p> <ul style="list-style-type: none">- perfil atípico de défices cognitivos em um ou mais domínios, tais como afasia do tipo receptiva (fluente) ou amnésia com alterações de armazenamento puro (memória não melhora com o fornecimento de pistas ou em tarefas de reconhecimento), com atenção preservada- sintomas comportamentais podem ou não estar presentes <p>OU</p> <p>C. uma ou mais características do grupo III estão presentes</p> <p>D. nenhuma das características do grupo IV está presente</p>

Traduzido a partir de Emre *et al.* (2007). *Mov Disord.* 12: 1689-1707

Como lembra o grupo, não existe um *gold standard* para o diagnóstico, pelo que a sensibilidade e a especificidade destes critérios não pode ser estabelecida. A proposta da *Task Force* passa pela adopção e implementação destes critérios, de forma a ser avaliada a sua utilidade clínica e a sua sensibilidade e especificidade (Emre *et al.*, 2007).

Um artigo procedente publicado pelo mesmo grupo operacionaliza o diagnóstico de PDD e propõe *guidelines* práticas baseadas num processo de dois níveis (Nível I e II), conforme o cenário clínico e a experiência do clínico avaliador (Dubois *et al.*, 2007). De acordo com as recomendações da *Task Force* devem ser realizados diferentes testes consoante o respectivo nível: o Nível I constitui uma abordagem mais prática, passível de ser usada por qualquer clínico, sem requerer conhecimentos específicos dos métodos de avaliação neuropsicológica; o Nível II é mais apropriado num contexto de investigação ou *follow-up* longitudinal (Dubois *et al.*, 2007).

No quadro 4 apresenta-se o algoritmo proposto para o diagnóstico de PDD pela *Task Force*, sumariado no quadro 5. O quadro 6 representa a folha de quantificação recomendada pela *Movement Disorder Task Force* para estabelecer um diagnóstico provável de PDD.

O segundo nível de diagnóstico (Nível II) apresenta uma série detalhada de instrumentos de avaliação, que permitem uma caracterização dos vários componentes da PDD e a monitorização dos elementos da demência que são mais evidentes nas diversas intervenções (Dubois *et al.*, 2007). Este nível será mais útil em contexto de investigação ou em ensaios clínicos. Poderá, no entanto, ser necessário quando o diagnóstico de PDD permanece por esclarecer após o primeiro nível do diagnóstico (por ex. em défices cognitivos ligeiros e depressão concomitante). Nestes casos poderá justificar-se uma avaliação neuropsicológica mais acurada. A avaliação realizada no Nível II é qualitativa (sem pontos de corte diagnósticos) e assenta em quatro domínios: avaliação cognitiva global; características subcortico-frontais da PDD; funções instrumentais (corticais); e aspectos neuropsiquiátricos. A

explicação pormenorizada deste segundo nível de diagnóstico ultrapassa o âmbito deste trabalho pelo que se apresenta, apenas resumidamente, os testes recomendados no quadro 7.

QUADRO 4. Algoritmo recomendado pela *Movement Disorders Society Task Force on Dementia* para o Diagnóstico de PDD (Nível I - Método de Rastreio)

O diagnóstico de PDD consiste na presença de cinco critérios :
Diagnóstico de DP (segundo os critérios propostos pelo <i>Queen Square Brain Bank</i>);
DP presente previamente ao início da demência , segundo a história clínica ou exames complementares de diagnóstico fornecidos;
DP associada com défices cognitivos globais - Teste proposto: <i>Mini-Mental State Examination</i> (MMSE); proposto porque é simples, fácil, rápido e aplicável universalmente, além de ser útil para caracterizar a PDD - Ponto de corte proposto: score < 26
Alterações cognitivas suficientemente graves para afectar as AVD , e que não possam ser atribuíveis aos sintomas motores ou autonómicos da DP. O examinador deve questionar o doente acerca do seu funcionamento diário e das suas capacidades para efectuar várias tarefas nomeadamente no que diz respeito às suas finanças, uso de equipamentos e vida social.
Alterações em mais do que um Domínio Cognitivo – os critérios diagnósticos propostos requerem um perfil de défices cognitivos em dois ou mais dos quatro domínios seguintes: a) Atenção - Testes propostos (um dos seguintes): Série de 7's do MMSE ou Meses do Ano reversamente - <i>Cutoff</i> proposto: Pelo menos duas respostas incorrectas na Série de 7's ou omissão de dois ou mais meses, sequenciamento incorrecto ou incapacidade de completar o teste em 90 segundos nos Meses do Ano reversamente b) Funções Executivas - Testes propostos (o clínico deve escolher um dos seguintes): Fluência lexical – Variável de interesse: Número de palavras a começar com a letra S num minuto - <i>Cutoff</i> proposto: um score ≤ 9 palavras é considerado como representativo de disfunção executiva Teste do relógio – <i>Cutoff</i> proposto: incapacidade de inserir os números correctos no relógio e/ou de desenhar os ponteiros a apontar para a hora correcta
(continua)

QUADRO 4 (cont.)**c) Capacidades Visuo-constructivas**

- Teste proposto: Desenho dos pentágonos do MMSE
- *Cutoff* proposto: a cópia deve incluir os dois pentágonos a interceptarem-se

d) Memória

- Teste proposto: evocação de 3 palavras do MMSE
 - *Cutoff* proposto: pelo menos falta de uma palavra. A falta de uma palavra na evocação livre do MMSE é considerado suficiente para sugerir a existência de um problema de memória de evocação.
- As alterações da memória não são pré-requisito para o diagnóstico de PDD e é frequente a preservação da linguagem nestes doentes.

Características comportamentais associadas

Embora os sintomas comportamentais não sejam estritamente necessários para o diagnóstico de PDD, a presença de pelo menos um dos seguintes suporta o diagnóstico: apatia, humor depressivo ou ansiedade, alucinações, delírios, hipersónia diurna.

Estes sintomas podem ser avaliados com o *4-item Neuropsychiatric Inventory* (NPI), que cobre as alucinações, depressão, delírios e apatia.

Cutoff proposto: score ≥ 3 para cada um dos itens; a hipersónia diurna deve ser avaliada com perguntas específicas.

Traduzido a partir de Dubois *et al.* (2007). *Mov Disord.* 16: 2314-2324

QUADRO 5. Resumo do Algoritmo para o diagnóstico de PDD (nível I)

1. Um diagnóstico de Doença de Parkinson baseado nos critérios *Queen's Square Brain Bank* para DP
2. DP prévia ao início clínico da demência
3. MMSE inferior a 26
4. Défices cognitivos suficientemente graves para afectar as AVD (segundo entrevista feita ao cuidador ou *Pill Questionnaire*)
5. Défices em pelo menos dois dos testes seguintes:
 - Meses do Ano reversamente ou Série de 7's reversos do MMSE
 - Fluência lexical ou Teste do relógio
 - Pentágonos do MMSE

Evocação de 3 palavras

A presença de um dos seguintes sintomas comportamentais: apatia ou humor depressivo ou delírios ou hipersónia Diurna pode suportar o diagnóstico de PDD.

A presença de depressão major ou *delirium* ou de qualquer outra condição que possa *per se* causar disfunção cognitiva significativa torna o diagnóstico incerto.

Traduzido a partir de Dubois *et al.* (2007). *Mov Disord.* 16: 2314-2324

QUADRO 6. Folha de quantificação para PDD provável recomendada pela *Movement Disorder Society Task Force on Dementia*

	SIM	NÃO
1. Doença de Parkinson	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Doença de Parkinson prévia ao desenvolvimento da demência	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. MMSE < 26	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. A demência tem impacto nas AVD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Défices cognitivos (se sim, pelo menos dois dos seguintes alterados)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marcar que Testes estão alterados		
<input type="checkbox"/> Meses do Ano reversamente ou Série de 7's reversos		
<input type="checkbox"/> Fluência Lexical ou Teste do Relógio		
<input type="checkbox"/> Pentágonos da MMSE		
<input type="checkbox"/> Evocação de 3 palavras		
6. Ausência de Depressão Major	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Ausência de <i>Delirium</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Ausência de outras condições que tornem o diagnóstico incerto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PDD provável (itens 1-8 devem ser todos SIM)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Traduzido a partir de Dubois *et al.* (2007). *Mov Disord.* 16: 2314-2324

QUADRO 7. Sumário dos Testes recomendados pela *Movement Disorder Society Task Force on Dementia* para o Nível II do diagnóstico de PDD

Avaliação Cognitiva Global	Mattis <i>Dementia Rating Scale</i> (DRS)
Funções Executivas	
Memória de Trabalho	<i>Digit Span Test</i> <i>Spatial Span</i> (CANTAB)
Conceptualização	<i>Digit Ordering test</i> Similarities (WAIS-III) <i>Wisconsin CST</i>
Set activation	<i>Verbal fluency</i> (C, F, L)
Set shifting	TMT
Set maintenance	<i>Stroop test</i> <i>Odd man out test</i>
Controlo Comportamental	<i>Prehension behaviour</i>
Memória	RAVLT <i>Free and cued recall test</i>
Funções Instrumentais	
Linguagem	<i>Boston naming test</i>
Visuo-contruacional	<i>Copy of the clock</i>
Visuo-espacial	<i>Benton line orientation test</i> <i>Cube analysis</i> (VOSP)
Visuo-perceptiva	<i>Benton face recognition test</i> <i>Fragmented letters</i> (VOSP)

(continua)

QUADRO 7 (cont.)

Características Neuropsiquiátricas	
Apatia	<i>Apathy scale</i>
Depressão	<i>MADRS</i>
	<i>Hamilton</i>
	<i>Beck depression inventory</i>
	<i>GDS-15</i>
Alucinações visuais	<i>PPQ6</i>
Psicose	<i>NPI</i>

A partir de Dubois *et al.* (2007). *Mov Disord.* 16: 2314-2324

De acordo com Dubois *et al.* (2007), para que se concretize um diagnóstico de PDD é fundamental que haja um impacto nas AVD directamente imputável às alterações cognitivas (mais do que o que é causado pela disfunção motora e autonómica). Ao propor dois níveis diferentes de avaliação nos doentes com PDD, a *Movement Disorder Society Task Force on Dementia* estabelece o nível mínimo de testes requeridos para o diagnóstico e torna-o acessível aos clínicos, mesmo que não tenham formação específica em avaliação neuropsicológica. Esta bateria de testes, juntamente com a informação obtida junto do cuidador será adequada para confirmar o diagnóstico de PDD segundo os critérios de diagnóstico propostos. O diagnóstico adequado ajudará a sinalizar os domínios que implicam especial preocupação e orientará as decisões terapêuticas (Dubois *et al.*, 2007).

Quando o clínico é confrontado, na história e/ou no exame físico, com determinadas co-morbilidades é recomendado que se realizem exames complementares apropriados, de forma a esclarecer a situação (por exemplo vitamina B12, TSH e TC ou RMN cerebral). Devem ser excluídas causas de *delirium*, efeitos medicamentosos iatrogénicos (por exemplo por anti-colinérgicos, dopaminérgicos, benzodiazepinas) e causas tratáveis de demência ou confusão mental tais como infecção, desidratação, défice vitamínico ou patologia endócrina. A hipótese de depressão deve, também, ser cuidadosamente explorada, embora a sua presença em doentes com DP não deva ser, *a priori*, critério de exclusão do diagnóstico de demência.

Tendo em conta o facto da depressão poder agravar a função cognitiva, sugere-se que nos casos de depressão major possa ser tentada uma prova terapêutica com anti-depressivos antes de se determinar o diagnóstico de demência (Dubois *et al.*, 2007). O teste proposto pela *Task Force* para o rastreio de depressão na DP é a versão curta da *Geriatric Depression Scale* (GDS-15). Esta escala provou ser, num estudo recente (Weintraub *et al.*, 2006), um bom instrumento de rastreio na DP, sendo de aplicação rápida e fácil (trata-se de um teste auto-administrado). Um *cutoff* superior a 4 tem validade discriminativa aceitável para o diagnóstico de depressão na DP (Dubois *et al.*, 2007).

A *American Academy of Neurology* (AAN), através da sua *Quality Standards Subcommittee* (QSS) desenvolveu um *Practice Parameter* para a avaliação e tratamento da depressão, psicose e demência na Doença de Parkinson. Estas recomendações estão publicadas (Miyasaki *et al.*, 2006) e consistiram numa revisão estruturada da evidência publicada por um comité com nove especialistas. Uma das questões a que esta *guideline* pretende responder é acerca dos instrumentos mais acurados para o diagnóstico de PDD. A revisão da literatura publicada permitiu concluir que tanto o *Mini Mental State Examination* (MMSE) como o *Cambridge Cognitive Examination* (CAMCog) são úteis como instrumentos de rastreio nos doentes com DP e demência (segundo definida pelo DSM-IV-TR) com um estudo de Classe I documentado (Hobson & Meara, 1999). Segundo este estudo, o CAMCog e o MMSE apresentaram sensibilidade aproximada (95% vs 98%), embora o CAMCog tenha sido mais específico que o MMSE (94% vs 77%). Contudo, há a considerar o facto do MMSE ser mais rápido de administrar. A recomendação de Nível B, formulada pela QSS da AAN, assinala que o MMSE e o CAMCog são instrumentos de rastreio úteis na demência da DP.

O *Practice Parameter* assinala a necessidade de se desenvolver instrumentos de rastreio mais específicos e validados para a PDD, incluindo uma escala apropriada para a avaliação das funções executivas.

4.4. Exames Complementares de Diagnóstico

A realização de Exames Complementares no diagnóstico de demência da Doença de Parkinson (PDD) visa sobretudo esclarecer dúvidas que possam surgir no diagnóstico diferencial. Após estabelecido o diagnóstico de demência e de documentado o impacto negativo na realização das AVD (acima daquele que é imputado aos défices motores da doença) - condição essencial para o diagnóstico - importa: em primeiro lugar estabelecer se se trata de PDD ou de outra tipo de demência (por exemplo, demência de corpos de Lewy); em segundo lugar excluir outras situações clínicas que possam coexistir com demência tais como *delirium*, infecção, tumor, trauma, outras doenças intracranianas (ex. hidrocefalia de pressão normal, hemorragia ou enfarte) e doenças sistémicas (ex. défice de vitamina B12, doença tiroideia e paratiroideia); e, finalmente, excluir a existência de alterações psiquiátricas como depressão e psicose.

O exame físico (incluindo o exame neurológico completo), as análises sanguíneas de rotina e os exames de neuroimagem são, portanto, essenciais. Outros exames funcionais, como a Ressonância Magnética funcional, cintigrafia cardíaca, PET (do inglês *positron emission tomography*) e SPECT (do inglês *single proton emission computerised tomography*) podem ser úteis.

4.4.1. Neuroimagem estrutural

Os estudos existentes sobre as alterações estruturais da PDD na RM foram revistos recentemente por Emre *et al.* (2007). A literatura revista indica que é possível, por um lado, observar alterações estruturais em todo o cérebro e, por outro lado, observar alterações específicas em determinadas regiões cerebrais. Foi sugerido um padrão de atrofia cerebral aumentada no lobo temporal dos doentes com PDD, quando comparados com controlos normais. Foram também relatadas diferenças significativas entre doentes com PD sem demência e doentes com demência, bilateralmente, nos lobos occipitais. Contudo, parece haver uma sobreposição no padrão de atrofia dos doentes com DP, com PDD e com DCL, quando comparados com os doentes com DA e com controlos normais.

A revisão de Emre *et al.* (2007) conclui que não é possível, com os estudos realizados até à data, estabelecer um padrão de alterações estruturais que separe consistentemente os doentes com DP sem demência dos doentes demenciados, ou mesmo de outros grupos de doentes.

4.4.2. Neuroimagem funcional

Os estudos de neuroimagem funcional incluem a SPECT, a PET, a Ressonância Magnética por espectroscopia de prótons (RMep) e com tensor de difusão (*diffusion tensor imaging* - DTI) e a Ressonância Magnética funcional (RMf).

Recentemente, Burn e Brien (2003) publicaram uma revisão sobre o uso da neuroimagem na demência. Segundo referem, o acesso à PET permanece ainda bastante limitado, dados os custos elevados deste exame. A SPECT perde em termos de resolução espacial, quando comparada à PET. No entanto, está mais disponível nos hospitais pois pode ser realizada em câmaras *gamma*, equipamentos que estão mais generalizados na prática médica.

A RMep detecta alterações químicas de prótons, em moléculas de determinadas áreas cerebrais. O pico de N-acetil aspartato (NAA), geralmente expresso em termos de percentagem em relação à creatinina (NAA:Cr) é aceite como um indicador da integridade neuronal. Já o mioinositol (mI) é um marcador das células gliais. A DTI mede as diferenças na anisotropia dos prótons e poderá servir para examinar a integridade das fibras nervosas da substância branca. A RMf avalia as alterações no fluxo sanguíneo, através de técnicas dependentes do nível de oxigénio, com excelente resolução espacial e temporal. Tanto a DTI como a RMf têm, ainda, um papel limitado na investigação do parkinsonismo e da demência associada (Burn & Brien, 2003).

Os doentes com PDD mostram, quando comparados com os controlos saudáveis, hipoperfusão cerebral em várias áreas do córtex de associação, sobretudo a nível das regiões temporal, parietal lateral, *precuneus*, cíngulo posterior e occipital (Emre *et al.*, 2007). No entanto, perante os resultados contraditórios de vários estudos, Emre *et al.* (2007) assinalam que, embora a extensa hipoperfusão temporo-parieto-occipital esteja geralmente associada à PDD, este achado deve ser usado com precaução na distinção entre os doentes demenciados e não demenciados. Estudos realizados não detectaram diferenças nos padrões topográficos de perfusão cerebral entre doentes com PDD e DCL (Emre *et al.*, 2007).

De acordo com Rongve e Aarsland (2006), o sinal do “*horseshoe*” e a hipoperfusão occipital bilateral no SPECT poderão ser indicadores ou até mesmo suportar o diagnóstico clínico de PDD ou de DCL. As figuras 4 e 5 assinalam as alterações observadas na SPECT de perfusão cerebral de um doente com PDD documentada.

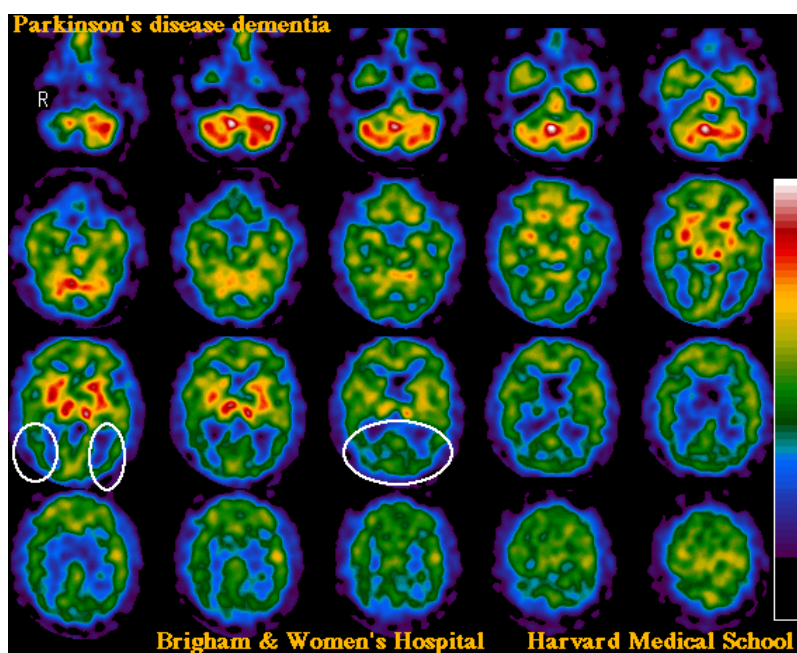


Figura 6 - SPECT cerebral com Tc-99m HMPAO em doente com PDD documentada, observando-se hipoperfusão temporal posterior e parietal bilateral. Cortes axiais em escala de verdes.

Fonte: Holman, B.L. *et al.* (1998)

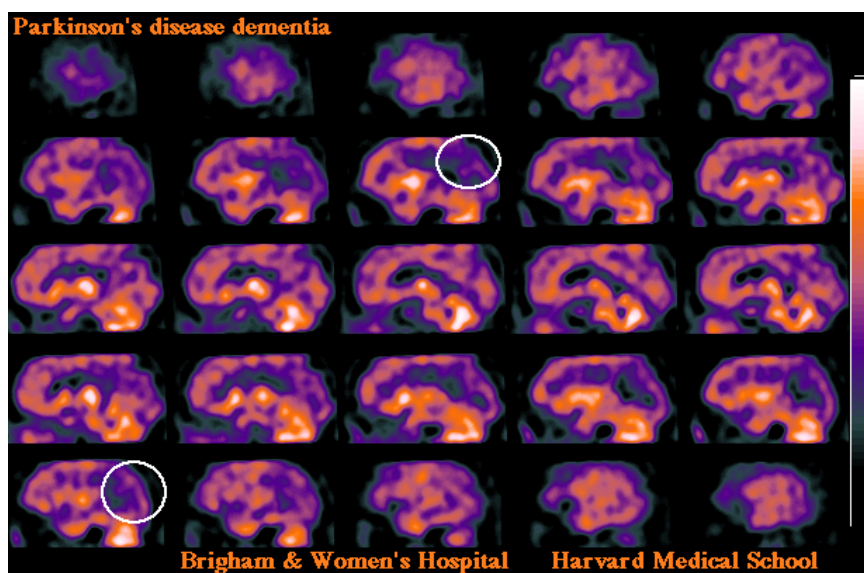


Figura 7 - SPECT cerebral com Tc-99m HMPAO em doente com PDD documentada, observando-se hipoperfusão temporal posterior e parietal bilateral. Cortes sagitais em escala de vermelhos.

Fonte: Holman, B.L. *et al.* (1998)

4.4.3. Metabolismo da glicose

De acordo com alguns estudos, existe um decréscimo no metabolismo da glicose no córtex parietal inferior e no córtex occipital dos doentes com PDD quando comparados com doentes com DP não demenciados (Emre *et al.*, 2007). Observou-se, noutros estudos, um padrão de decréscimo global do metabolismo da glicose afectando os córtices frontal, parietal e parietal de associação (Emre *et al.*, 2007).

4.4.4. Cintigrafia cardíaca com metaiodobenzilguanidina (MIBG)

A metaiodobenzilguanidina (MIBG) constitui um importante marcador funcional do transporte noradrenérgico. Alguns estudos comprovaram que a captação cardíaca de MIBG na cintigrafia está significativamente diminuída na DP, tal como na DCL. Para tal contribuirá a deservação devida à neurodegenerescência das fibras simpáticas pós-ganglionares. Assim, a cintigrafia cardíaca com MIBG poderá ser útil na diferenciação dos parkinsonismos com patologia do tipo-Corpos de Lewy de outros parkinsonismos, como a atrofia de múltiplos sistemas (AMS) (Emre *et al.*, 2007). Não existem, contudo, estudos específicos publicados acerca da utilidade da cintigrafia cardíaca com MIBG no sub-grupo de doentes com PDD. Este exame não será útil na diferenciação entre a PDD e a demência da DCL (Emre *et al.*, 2007).

4.4.5. Electroencefalograma (EEG)

Foi documentado por Soikkeli *et al.* (cit. por Emre *et al.*, 2007) uma actividade basal distintivamente mais lenta no EEG de doentes com PDD quando comparados com doentes com DP não demenciados. Neufeld *et al.* (cit. por Emre *et al.*, 2007) documentaram, igualmente, uma diminuição da voltagem das ondas alfa do EEG nos doentes com PDD.

Segundo outro estudo publicado mais recentemente parece existir uma correlação positiva entre a frequência no EEG e os *scores* obtidos pelos doentes com disfunção cognitiva no MMSE (Sinanovic *et al.*, 2005).

Na revisão recente de Emre *et al.* (2007) refere-se que, embora as conclusões de vários estudos apontem para a existência de diferenças objectiváveis nos exames de diagnóstico (estruturais e funcionais) e na electrofisiologia, nenhum destes está actualmente recomendado na investigação diagnóstica de rotina da PDD, por carecerem de especificidade. Qualquer um destes exames tem a desvantagem de não ter suficiente poder discriminativo para diferenciar a PDD da DCL ou da DA.

4.4.6. Avaliação laboratorial

De modo a excluir causas médicas sistémicas que justifiquem as alterações cognitivas dos doentes poderá ser necessário proceder à realização de uma avaliação laboratorial de rotina e de alguns testes sanguíneos específicos, tal como descrito no quadro 8.

QUADRO 8. Painel de avaliação laboratorial no estudo da Demência

Exame	Indicação	Interpretação
Hemograma	Todos os doentes	A anemia, policitemia e a leucocitose são indicadores de doença sistémica e podem relacionar-se com deterioração cognitiva
Bioquímica sanguínea	Todos os doentes	Identificação de doenças sistémicas com repercussão cognitiva
Velocidade de Sedimentação	Todos os doentes	Marcador de doenças infecciosas ou inflamatórias. Pode obrigar, num doente com alterações cognitivas, ao estudo do Líquido céfalo-raquidiano (LCR)
Proteína C-reativa	Suspeita de infeção ou inflamação aguda, VS elevada	Marcador de fase aguda, possibilidade de infeção ou inflamação do Sistema Nervoso Central
Proteinograma	Todos os doentes	Indicador de infeções, doenças inflamatórias, neoplasias, que podem ter repercussão cognitiva
Serologia da sífilis	Apenas nos doentes com suspeita de neurosífilis	VDRL para infeção activa. TPHA e FTA mais específicos e positivos mesmo após tratamento
Teste VIH	Suspeita de infeção VIH	Complexo demência-VIH
Provas Tiroideias	Todos os doentes	Mais frequentemente o hipotiroidismo e a Tiroidite de Hashimoto podem associar-se a deterioração cognitivas
Marcadores Tumorais	Evolução sub-aguda, deterioração do estado geral	As doenças neoplásicas podem associar-se a deterioração cognitiva
Vitamina B12 e Ácido Fólico	Todos os doentes	Raramente a sua deficiência causa demência mas deve ser tratada, se diagnosticada

Adaptado a partir de Santana e Cunha (2005) baseado nas recomendações da American Academy of Neurology:

Knopman *et al.* (2001) *Neurology*. 56(9): 1143-53

4.5. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da PDD pode ser difícil, mesmo para o clínico experiente. Quando ocorrem sintomas característicos de demência num doente com DP é fundamental excluir causas agudas reversíveis e potencialmente tratáveis de demência ou outras situações que a possam simular, como o *delirium*. Perante a hipótese de PDD será importante, em primeiro lugar, determinar a gravidade e o perfil dos défices cognitivos apresentados pelo doente. Em segundo lugar, dever-se-á decidir se a demência apresentada pelo doente se deve à doença de Parkinson ou a outras doenças, como a doença de Alzheimer ou a demência com Corpos de Lewy. Por fim, é fundamental excluir a existência de alterações psiquiátricas, tais como a depressão, as alterações comportamentais e as alterações do sono.

O diagnóstico diferencial da PDD faz-se, primariamente, com outras situações clínicas que cursam com parkinsonismo e demência (síndromes parkinsónicas), nomeadamente a paralisia supranuclear progressiva (PSP) e a degenerescência cortico-basal (DCB). No diagnóstico diferencial de PDD importa, igualmente, ter em conta algumas condições médicas como infecção, tumores, trauma ou outras alterações intracranianas (por ex. hidrocéfalo de pressão normal, hemorragia meníngea e doença cerebrovascular). É, de igual modo, importante excluir efeitos colaterais dos fármacos anti-parkinsónicos ou de outros fármacos (como por exemplo os anti-colinérgicos). No quadro 9 apresenta-se as principais patologias a considerar no diagnóstico diferencial da PDD. O quadro 10 representa as características distintivas das três principais causas de demência: doença de Alzheimer (DA), demência com corpos de Lewy (DCL) e demência associada à doença de Parkinson (PDD). Contudo, a distinção entre a PDD e a DCL pode não ser de primordial relevância, na prática clínica, pois as alternativas terapêuticas são idênticas.

A relação entre demência e depressão no doente idoso é complexa e o diagnóstico diferencial é, frequentemente, complicado para o clínico. A depressão é comum no idoso e na DP e alguns dos sintomas, nomeadamente a apatia, o desinteresse nas actividades da vida diária e as dificuldades de concentração podem ser objecto de confusão com demência. O quadro 11 apresenta algumas características distintivas a ter em conta no diagnóstico diferencial entre demência e depressão.

QUADRO 9. Principais patologias a considerar no diagnóstico diferencial da demência da Doença de Parkinson

	Principais Manifestações Clínicas
Demência associada à doença de Parkinson (PDD)	Parkinsonismo Disfunção executiva frontal (++) Alteração visuo-espacial (+) Alteração progressiva da memória Alucinações (+) Doente com alguns anos de DP
Demência com corpos de Lewy (DCL)	Alucinações (+++) Disfunção executiva frontal (+++) Alteração visuo-espacial (++) Flutuações (++) Sensibilidade aos neurolépticos Parkinsonismo
Paralisia supranuclear progressiva (PSP)	Parkinsonismo Quedas Demência frontal Preservação Apatia, desinibição
Degenerescência cortico-basal (DCB)	Parkinsonismo Apraxia “ <i>Alien-limb</i> ”
Causas “tratáveis” de demência: Défices vitamínicos Doenças endócrinas Hematoma sub-dural crónico Doença vascular cerebral Hidrocefalo de pressão normal Tumores Infecções	Défice de vitamina B12 Hipotireoidismo Hematoma com evolução “em toalha” na Tomografia Axial Computorizada (TAC) Tríade: demência, alterações da marcha e incontinência urinária Dilatação dos ventrículos cerebrais na TAC Ex. Gliomas Sífilis, meningites crónicas (tuberculosa, criptocócica) e complexo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)- Demência

Adaptado a partir de Santana e Cunha (2005).

QUADRO 10. Características distintivas entre a demência da doença de Parkinson (PDD) e as demências de corpos de Lewy (DCL) e de Alzheimer (DA).

Características da Doença	PDD	DCL	DA
Clínica			
Demência	Sem défices precoces	Défices da atenção e percepção visual precoces	Défices de memória e atenção precoces
<i>Delirium</i>	Raro	Típico	Ocasional
Alucinações Visuais	Ocasional	Típico	Ocasional
Delírios	Ocasional	Típico	Típico
Parkinsonismo	Primeira manifestação	Num ano após o início da demência	Raro
Disfunção Autonómica	Típica	Típica	Raro
Rigidez	Típica	Típica	Ocasional
Bradicinésia	Típica	Típica	Ocasional
Tremor	Típico	Ocasional	Raro
Sinais Patológicos			
Placas senis	Raro	Típico	Típico
Tranças neurofibrilares	Raro	Ocasionais	Típico
Corpos de Lewy corticais	Ocasionais	Típicos	Raro
Corpos de Lewy sub-corticais	Típicos	Típicos	Raro

Traduzido e adaptado a partir de Neef D. & Walling A.D. (2006). *Am Fam Physician*.1;73(7): 1223-9.

QUADRO 11. Características clínicas a considerar no diagnóstico diferencial entre demência e depressão no idoso

	DEMÊNCIA	DEPRESSÃO
Início	Insidioso, indeterminado	Relativamente rápido
Duração dos sintomas	Geralmente longo	Geralmente curto
Orientação, humor, comportamento, afecto	Comprometida, inconsistente, flutuante	Intacta, variação diurna, deprimido/ansioso
Disfunção cognitiva	Consistente; estável ou a agravar	Inconsistente; flutuante
Alt. Neurológicas	Presente (ex. agnosia, disfasia)	Ausente
Dificuldades	“Escondidas” pelo paciente	Destacadas pelo paciente
Sintomas depressivos	Presentes	Presentes
Memória	Não se lembra de acontecimentos recentes; perda de memória primeiro	Pobre concentração, perda de memória depois do humor deprimido
História psiquiátrica	Ausente	Frequente a história de depressão
Resposta às questões	Respostas aproximadas	“Não sei”
Performance	Não preocupado com as perdas	Preocupado com as perdas
Alterações associadas	Alterações Sociais, hostilidade, instabilidade emocional, confusão, desorientação.	Alterações do apetite e do sono, ideação suicida.

Traduzido e adaptado a partir de Birrer R.B. & Vemuri S.P. (2004). *Am Fam Physician*. 69(10): 2375-82.

4.6. Tratamento

Como é sabido, não existe uma terapêutica específica que limite o curso da degenerescência e impeça a morte neuronal. A terapêutica da PDD está assim, actualmente, direccionada sobretudo para o controlo sintomático, com resultados muitas vezes decepcionantes. Segundo Rongve e Aarsland (2006), o controlo da demência requer uma detecção precoce das alterações cognitivas, bem como o diagnóstico e o tratamento da sintomatologia motora, comportamental, psiquiátrica e autonómica e das perturbações do sono que muitas vezes lhe estão associadas.

O controlo apropriado da PDD põe sérios problemas na prática clínica, num campo em que a evidência na tomada de decisões é ainda muito escassa. Existem poucos ensaios clínicos publicados que mostrem a eficácia dos fármacos mais comumente usados no tratamento da demência, sobretudo no caso específico da PDD. No que diz respeito à abordagem não-farmacológica da doença existem ainda menos estudos publicados.

O grande desafio que se põe é manter a mobilidade do doente, com o uso de doses adequadas de medicação anti-parkinsoniana, sem exacerbar os problemas cognitivos e comportamentais (Fahn & Ford, 2006). Os agentes dopaminérgicos, correntemente usados no tratamento dos sintomas motores da doença, frequentemente agravam a sintomatologia cognitiva e podem conduzir ao aparecimento de alucinações. É essencial que haja, por parte do clínico, o estabelecimento de um equilíbrio eficaz entre manter uma motricidade aceitável e controlar a restante sintomatologia, seja com fármacos para a demência, neurolépticos atípicos ou anti-depressivos.

A prática clínica exige que, seja qual for a atitude tomada, se discutam os prós e os contras com o doente e com o seu cuidador, de modo a assegurar a aliança terapêutica. O clínico deverá manter uma comunicação regular com o doente e com o seu cuidador, mantendo uma monitorização cuidadosa dos doentes. Deverá, também, ter sempre em mente

que as intervenções farmacológicas neste grupo de doentes são complicadas. Não esquecer que se trata de doentes que se encontram “fragilizados” por uma doença que impõe grandes condicionantes tanto a nível motor como a nível cognitivo.

4.6.1. Medidas não-farmacológicas

Existe um consenso clínico geral de que as intervenções não-farmacológicas têm o potencial de melhorar muitos dos sintomas e dos défices funcionais da PDD, embora haja muito poucos estudos controlados que o evidenciem (Rongve & Aarsland, 2006).

É essencial que os doentes sejam mantidos num ambiente familiar, com cuidados estruturados e integrados. Sempre que a família não possa ou não consiga prestar estes cuidados poderá ser necessário recorrer a assistentes, a centros de dia ou a outras instituições especializadas no cuidado destes doentes. O seu uso deve, no entanto, ser judicioso e causar o mínimo de alteração no ambiente dos doentes. As mudanças repentinas de ambiente estão totalmente desaconselhadas e devem ser evitadas a todo o custo.

Não raras vezes um ambiente estimulante e “despertador” pode, segundo alguns estudos, melhorar algumas das alterações cognitivas e sintomas associados, como as alucinações visuais e a apatia. A depressão também poderá responder positivamente ao suporte emocional e social e a intervenções comportamentais (Rongve & Aarsland, 2006).

4.6.2. Terapêutica farmacológica

4.6.2.1. Inibidores da acetilcolinesterase (AChEIs)

A disfunção colinérgica é, como já discutido, uma das principais alterações neuroquímicas da patogénese da PDD. Parece, portanto, lógica a estratégia de aumentar os níveis colinérgicos através da inibição da Acetilcolinesterase (AChE). A AChE é uma enzima que está presente nas sinapses colinérgicas cerebrais que é responsável pela degradação da

acetilcolina (ACh) e, conseqüentemente, pelo fim da transmissão nervosa colinérgica. Os inibidores da Acetilcolinesterase (AChEIs) actuam a este nível, impedindo a degradação da ACh e aumentando tanto o nível como a duração de acção deste neurotransmissor nas sinapses colinérgicas centrais. Vários ensaios clínicos tentaram avaliar a eficácia dos AChEIs na demência da Doença de Parkinson (PDD). Recentemente, Leroi *et al.* (2006) publicaram uma revisão acerca da terapêutica não-dopaminérgica nas alterações cognitivas e na PDD. Em seguida aborda-se os principais AChEIs e a evidência publicada acerca de cada um destes fármacos.

Existem alguns relatos isolados acerca da utilidade da tacrina em doentes com demência com corpos de Lewy (Leroi *et al.*, 2006). A tacrina é um AChEI não-competitivo e relativamente não selectivo, ligando-se tanto à acetilcolinesterase (AcChE) como à butirilcolinesterase (BChE). Entretanto, a sua utilidade clínica é limitada devido aos efeitos adversos gastrointestinais, pulmonares e cardíacos, bem como ao aumento das transaminases hepáticas.

A galantamina é um AChEI que actua como modulador alostérico dos receptores nicotínicos da ACh. O seu papel na PDD pode ser interessante, dado o papel que estes receptores têm na fisiopatologia da disfunção colinérgica. Existem alguns ensaios abertos publicados acerca da sua utilidade na PDD, observando-se algumas melhorias na função cognitiva após o tratamento. No entanto, trata-se de ensaios não-randomizados e não-controlados com pequenos grupos de doentes (um com 13 doentes e outro com 15 doentes). (Leroi *et al.*, 2006).

O donezepil foi o primeiro AChEI de “segunda geração” a ser comercializado e é o fármaco mais prescrito no Reino Unido e nos Estados Unidos para as alterações cognitivas provocadas pela doença de Alzheimer e para as demências de causa mista (Leroi *et al.*, 2006). Trata-se de um AChEI reversível, não-competitivo e tem a vantagem de ter uma única toma diária. O facto de bloquear mais selectivamente a AChE faz com que tenha menos efeitos colinérgicos, o que é claramente vantajoso.

Estão publicados vários estudos acerca da utilidade do donezepil no tratamento da PDD. Destes, os ensaios clínicos de Aarsland *et al.* (2002) e o de Leroi *et al.* (2004) são os que apresentam maior robustez, tratando-se de ensaios duplo-cegos e controlados. O estudo de Aarsland *et al.* (2002) envolveu 14 doentes, com DP e alterações cognitivas, a quem foi administrado 5 a 10 mg de donezepil por dia ou placebo durante dois períodos sequenciais de dez semanas cada. O MMSE, medida de resultado primário utilizada, mostrou uma melhoria de 2.1 pontos (SD 2.7) após dez semanas de tratamento, comparado com um aumento de apenas 0.3 pontos (SD 3.2) com o placebo ($p=0.013$). Segundo os autores, o donezepil promove uma melhoria cognitiva nos doentes com PDD, é bem tolerado e não agrava o parkinsonismo (Aarsland *et al.*, 2002). Já no estudo de Leroi *et al.* (2004), apesar de se ter demonstrado, na generalidade, efeitos cognitivos favoráveis mínimos, houve problemas com a tolerância do fármaco. Neste ensaio foram examinados 16 doentes durante uma média de treze semanas, usando como medidas de resultados o MMSE e a *Dementia Rating Scale* (DRS) e, ainda, uma bateria neuropsicológica detalhada. Não se observou diferenças nas medidas globais da cognição entre o grupo do donezepil e o grupo de controlo, exceptuando um aumento significativo no *sub-score* da memória da DRS no grupo do fármaco ($p<0.5$) (Leroi *et al.*, 2004)

A rivastigmina é o AChEI mais amplamente estudado na PDD. Estão publicados vários ensaios clínicos, com grande número de doentes (Leroi *et al.*, 2006). A rivastigmina é, tal como a tacrina, um inibidor da AChE e da BChE o que, de acordo com alguma evidência, é um argumento a favor da sua maior eficácia clínica quando comparada com outros AChEIs selectivos. Por outro lado, a rivastigmina parece actuar em regiões frontais específicas, o que pode ser importante nos défices cognitivos observados na PDD. (Leroi *et al.*, 2006).

A evidência acerca da utilização da rivastigmina na PDD é muito recente. Em 2000 foi publicado, por McKeith *et al.*, o primeiro ensaio clínico multicêntrico (controlado e randomizado) acerca da utilização da rivastigmina numa demência que não a de Alzheimer [no caso específico, a demência com corpos de Lewy (DCL)]. O estudo envolveu uma população de 120 doentes com DCL por um período de vinte semanas. Verificou-se uma certa melhoria (de pelo menos 30%) numa larga maioria dos doentes em tratamento (63%) com rivastigmina (6-12 mg/dia), quando comparados com o grupo de controlo.

Mais recentemente foi publicado, por Emre *et al.* (2004), o maior estudo (controlado, randomizado e duplo-cego) feito acerca da utilidade da rivastigmina no tratamento da PDD. Este estudo multicêntrico envolveu 541 doentes com DP, recrutados em 68 centros europeus e canadianos. Os doentes foram seleccionados tendo em conta a história de início de demência (*score* do MMSE de 10-24) pelo menos dois anos após o diagnóstico de DP. O estudo seguiu uma estratégia de randomização de 2:1, de modo a se obter dados suficientes acerca da segurança e da eficácia da terapêutica. Os doentes foram seguidos em tratamento ou sob placebo por um período de 24 semanas, com dosagens de 3-12 mg de rivastigmina. Os resultados obtidos mostraram uma melhoria clínica moderada, mas com significância estatística, tal como indicado pelos resultados da sub-escala de 70-pontos da ADAS-cog (melhoria de 2.1 pontos, sob um *score* basal de 23.8 no grupo terapêutico, quando comparado com um agravamento de 0.7 pontos no grupo de controlo, sob um *score* basal de 24.3). Os

efeitos foram, de facto, sobreponíveis aos obtidos em outros estudos de larga dimensão feitos em doentes com DA (Rongve & Aarsland, 2006). Além dos resultados primários positivos, obteve-se melhorias significativas numa série de medidas secundárias de resultados: *score* das actividades da vida diária (AVD); *neuropsychiatric inventory* (NPI-10); e avaliação cognitiva global evidenciada pelos resultados do MMSE. Embora, em termos gerais, a rivastigmina tenha sido bem tolerada, foram documentadas maiores taxas de efeitos adversos no grupo terapêutico comparativamente ao placebo (tais como náuseas, vômitos e agravamento do tremor).

Numa extensão “aberta” deste estudo, por Poewe *et al.* (2006), foi permitido a todos os doentes participar na terapêutica activa, recebendo 3 a 12 mg de rivastigmina por um período adicional, que se estendeu até às 48 semanas. Duzentos e setenta e três indivíduos completaram este período de terapêutica. Os doentes que mudaram do placebo para a rivastigmina melhoraram o seu *score* do ADAS-cog em 2.8 pontos, entre as 24 e as 48 semanas do estudo, atingindo níveis comparáveis ao grupo que esteve sempre sob tratamento activo. No que se refere ao grupo de doentes que recebeu, durante todo o período do ensaio, terapêutica activa com a rivastigmina, embora tenha havido um ligeiro declínio no *score* do ADAS-cog (1.4 pontos) entre as 24 e as 48 semanas, manteve-se um nível dois pontos superior à linha de base ao fim das 48 semanas de terapêutica. Assim sendo, o efeito da rivastigmina será mantido por, pelo menos, o período de um ano. Um dos problemas mais graves apresentado foi o agravamento do parkinsonismo, não havendo, contudo, nem grandes alterações nos *scores* motores do UPDRS nem um número significativo de abandonos durante o período da extensão (Poewe *et al.*, 2006).

Como referido, ocorrem alterações significativas da atenção na PDD com um carácter flutuante, tal como na DCL. Wesnes *et al.* (2005) avaliaram a atenção dos doentes com PDD, à margem de um grande estudo multicêntrico, recorrendo à *Cognitive Drug Research*

computerised attention battery. Os doentes foram avaliados antes da instituição da terapêutica e às 16 e 24 semanas de terapêutica, respectivamente. Documentou-se efeitos benéficos significativos do grupo em tratamento com a rivastigmina sobre o placebo em todos os aspectos da atenção avaliados, nomeadamente na manutenção da atenção, na atenção focada, na consistência de resposta e na velocidade de processamento.

Uma revisão *Cochrane* de Maidment *et al.* (2006), acerca do papel dos AChEIs no tratamento da PDD concluiu que a rivastigmina parece trazer melhorias moderadas aos défices cognitivos e, em menor extensão, às actividades da vida diária (AVD). Os resultados apresentados por esta revisão apontam para benefícios clinicamente significativos em 15% dos doentes com PDD. Segundo Maidment *et al.* (2006), a tolerabilidade pode ser particularmente problemática devido às náuseas, vômitos e tremor apresentados.

Baseado na evidência publicada, a rivastigmina está aprovada para o tratamento da PDD na União Europeia, nos Estados Unidos e em outros países (Rongve & Aarsland, 2006).

As recomendações publicadas pela *American Academy of Neurology* (AAN) concluem que, para os doentes com PDD, tanto a rivastigmina como o donezepil podem ser úteis na melhoria da função cognitiva (Miyasaki *et al.*, 2006). Assim sendo, a AAN recomenda que, tanto o donezepil como a rivastigmina devem ser considerados no tratamento da PDD (evidência de nível B). Contudo, deve-se ter em conta que a magnitude dos benefícios clínicos apresentados é modesta para ambos os fármacos e que, no caso particular da rivastigmina, pode haver uma exacerbação do tremor (Miyasaki *et al.*, 2006).

Não existem dados publicados acerca da utilização da rivastigmina para além de um ano de terapêutica. Segundo Rongve e Aarsland (2006) uma atitude clínica ponderada nos doentes com PDD em terapêutica prolongada com um AChEI será o seguimento a cada seis

meses, de modo a avaliar o tratamento. O doente e o seu cuidador deverão ser inquiridos e dever-se-á aplicar testes de avaliação simples (como por exemplo o MMSE e o NPI) que ajudarão a guiar o clínico na sua atitude de manter ou suspender a terapêutica com o AChEI.

4.6.2.2. Antagonistas do N-metil-D-aspartato (NMDA)

O receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) é um receptor ionotrópico que permite a transferência do sinal nervoso no cérebro e na medula espinhal. Para que haja transmissão do sinal nervoso o receptor NMDA deve permanecer activado, ligando-se ao glutamato e à glicina com o canal de cálcio aberto. O receptor pode ser desactivado pelos antagonistas do NMDA, que levam ao encerramento do canal por ligação a sítios alostéricos.

O défice dopaminérgico que caracteriza a DP leva, por si só, à perda da inibição e por conseguinte a um aumento relativo dos níveis do glutamato. Por outro lado, parece não haver degenerescência dos neurónios glutaminérgicos na DP. Existe alguma evidência de que o bloqueio da entrada de glutamato para o núcleo estriado, com antagonistas do receptor NMDA, reverte a acinésia e melhora os sintomas motores da DP e a discinésia. Além disso, o efeito combinado da L-Dopa e dos antagonistas NMDA pode levar a um efeito anti-parkinsoniano aumentado. (Leroi *et al.*, 2006). Os antagonistas NMDA podem ter um efeito neuroprotector assinalável na DP, ao actuar contra a toxicidade do glutamato envolvida na patogénese da doença.

A memantina é um antagonista não-competitivo dos receptores NMDA, constituindo-se como um modulador glutamérgico que inibe o influxo de iões cálcio através do receptor (que está na base da excitotoxicidade neuronal). Segundo Leroi *et al.* (2006) a memantina pode ter um papel importante no controlo da disfunção cognitiva e da demência na DP. Existem alguns ensaios publicados acerca da utilidade da memantina em doentes com DP,

mas com um enfoque na sintomatologia motora e sem menção especial para os efeitos nos sintomas cognitivos e comportamentais da doença (Leroi *et al.*, 2006). Algumas pequenas séries de casos publicadas, de doentes com DCL tratados com memantina, mostram dados contraditórios: uns apontam para o agravamento do quadro psicótico, outros assinalam melhoria da disfunção cognitiva (Rongve & Aarsland, 2006). Dois pequenos relatos publicados mencionaram o uso da memantina na PDD. Num dos relatos, baseado numa série de três doentes com discinésia e disfunção cognitiva, Lökk (citado em Leroi *et al.*, 2006) aponta para uma melhoria moderada no MMSE de dois dos três doentes. Actualmente estão em andamento alguns ensaios clínicos randomizados e controlados, que poderão trazer, futuramente, algumas luzes acerca da utilidade da memantina na PDD (Leroi *et al.*, 2006).

A amantadina é uma amina tricíclica, antagonista dos receptores NMDA, largamente usada durante décadas no tratamento da DP. Originalmente, foi documentada a sua eficácia no tratamento da sintomatologia motora da doença. Hoje sabe-se que a amantadina potencia, a longo prazo, os neurónios do hipocampo, com efeitos benéficos a nível da memória e da aprendizagem. Por outro lado, bloqueia a transmissão glutamérgica, reduzindo o influxo de iões cálcio, pelo que foi postulado que possa ter uma acção neuroprotectora (Rongve & Aarsland, 2006).

Recentemente Inzelberg *et al.* (2006) mostraram que o uso de amantadina pode protelar o desenvolvimento da disfunção cognitiva e da demência por aproximadamente quatro anos, bem como atenuar a sua gravidade. Tal facto poderá justificar o emprego precoce deste fármaco na DP como forma de atrasar o declínio cognitivo.

4.6.2.3. Anti-parkinsónicos

A terapêutica para a sintomatologia motora da DP inclui a terapêutica de suplementação dopaminérgica com levodopa, agonistas dopaminérgicos, inibidores da monoamina oxidase-B (MAO-B), inibidores da catecol-*O*-metil transferase (COMT) e anti-colinérgicos. A discussão do papel de cada um destes fármacos na sintomatologia motora da doença ultrapassa o âmbito deste trabalho. É essencial, no entanto, considerar os efeitos cognitivos dos fármacos anti-parkinsónicos, dadas as suas implicações clínicas. É amplamente reconhecido, actualmente, que a terapêutica anti-parkinsónica pode ter efeitos mentais adversos tais como psicose, aparecimento de estados confusionais e alterações comportamentais e do humor (Emre, 2003).

A levodopa pode ter efeitos diversos no funcionamento cognitivo dos doentes com DP. De acordo com Kulisevsky (2000), estes efeitos não dependerão propriamente da sua especificidade neuropsicofarmacológica mas serão, sobretudo, função do nível de depleção dopaminérgica das diferentes estruturas dos gânglios da base e do córtex pré-frontal. Assim, se nalguns doentes os agentes dopaminérgicos melhoram a função cognitiva, noutros poderão prejudicá-la. Outro estudo, por Kulisevsky *et al.* (2000), demonstrou que, embora haja alguma melhoria cognitiva em muitos domínios com a suplementação dopaminérgica, este efeito é limitado com a continuação da terapêutica. Foi sugerido, assim, que a terapêutica de suplementação dopaminérgica é insuficiente para compensar todos os défices cognitivos da DP.

O uso de anti-colinérgicos foi claramente identificado como um factor de agravamento da função cognitiva na DP tendo sido implicado, inclusive, na formação de placas senis (Rongve & Aarsland, 2006). O seu uso não é, portanto, recomendável nos doentes com PDD.

4.6.2.4. Agonistas noradrenérgicos

Como referido anteriormente, a transmissão noradrenérgica está afectada em pacientes com DP e alterações cognitivas. Encontra-se nestes doentes níveis reduzidos de noradrenalina (NA) e dos seus metabolitos, 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) e ácido homovanílico (HVA), no líquido céfalo-raquidiano (LCR) (Mayeux *et al.*, 1987). Segundo o estudo de Stern *et al.* (1984) o desempenho obtido em vários testes da atenção, em pacientes não-demenciados com DP, pareceu correlacionar-se com a concentração de MHPG no LCR, evidenciado o papel (pelo menos parcial) deste neurotransmissor no síndrome de disfunção executiva da DP. Parece ser, portanto, importante, na PDD, o papel dos fármacos que modificam a transmissão noradrenérgica. Um ensaio clínico com a naftoxazina, agonista noradrenérgico alfa-1 selectivo, mostrou que este fármaco pode reverter alguns dos défices da atenção da PDD (Bédard *et al.*, 1998).

A atomexetina, novo inibidor altamente selectivo do transporte pré-sináptico de NA, pode ter resultados particularmente interessantes nos doentes com DP e síndrome de disfunção executiva (Leroi *et al.*, 2006). Este fármaco mostrou ter resultados na redução dos sintomas impulsivos e de desatenção em adultos e crianças com Perturbação da Hiperactividade com Défice de Atenção (PHDA), doença associada a alterações disfuncionais executivas (Michelson *et al.* cit. em Leroi *et al.*, 2006). Assim, o aumento do tónus noradrenérgico pode trazer benefícios para os défices de atenção da síndrome disexecutiva da PDD.

Está actualmente em andamento, na *Johns Hopkins School*, um ensaio clínico randomizado e controlado com o objectivo de avaliar a eficácia e segurança deste fármaco na PDD, nomeadamente na disfunção executiva (Leroi *et al.*, 2006).

4.6.2.5. Neuroprotecção

As limitações encontradas no tratamento dos sintomas não-motores da DP, que contribuem significativamente para a morbidade e para o decréscimo da qualidade de vida dos doentes, têm levado a um interesse crescente em agentes que atrasem a progressão da neurodegenerescência. É consensual que uma estratégia de neuroprotecção só será bem-sucedida se houver uma melhoria em vários sistemas neurotransmissores, prevenindo a progressão da sintomatologia motora e não-motora. Com os avanços conseguidos na compreensão da etiologia e da patogénese da DP têm sido apontados muitos alvos potenciais de neuroprotecção. São exemplos de grande foco de atenção os IMAO-B (ex. selegilina), os agonistas dopaminérgicos, a co-enzima Q10, os factores de crescimento, os agentes anti-apoptóticos e os inibidores do glutamato, entre outros. No entanto, uma abordagem pormenorizada de todos os agentes neuroprotectores cujos efeitos foram estudados na DP ultrapassa o âmbito deste trabalho.

No respeitante unicamente à vertente cognitiva, Kieburtz *et al.* (1994) levaram a cabo avaliações cognitivas seriadas no contexto do grande estudo multicêntrico *Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism (DATATOP)*. Segundo estes autores, nem a selegilina nem o tocoferol demonstraram eficácia na melhoria dos sintomas cognitivos na DP.

O piracetam, suplemento conhecido por ser um agente nootrópico, foi estudado por Sano *et al.* (1990) num ensaio clínico controlado, duplo-cego, envolvendo 20 doentes com DP e défices cognitivos acentuados ou com demência. Embora tenha havido, neste estudo, uma melhoria significativa num dos sub-testes de uma escala funcional, não se demonstrou a existência de efeitos significativos nas avaliações cognitivas e neurológicas. A AAN, nas suas recomendações, vai ao encontro dos resultados deste estudo ao afirmar que não existe evidência suficiente, actualmente, para suportar ou refutar a eficácia do piracetam na PDD (Miyasaki *et al.*, 2006).

4.6.2.6. Perspectivas futuras na terapêutica farmacológica

O desenvolvimento de novos fármacos, que combinam actividade anti-parkinsonica e/ou a actividade de inibição da AChE com propriedades neuroprotectoras pode trazer novas perspectivas à abordagem dos défices cognitivos da DP (Leroi *et al.*, 2006).

O ladostgil (TV3326) é um novo fármaco “bi-funcional” que combina a actividade neuroprotectora da rasagilina (VK-28, anti-parkinsonico que inibe selectivamente a MAO A e B) com a dupla inibição da AChE e BChE (Weinstock *et al.*, 2006). Nas cobaias, o ladostigil demonstrou uma reversão dos défices de memória (induzidos pela inibição crónica das oxidases dos citocromos corticais), tendo-se demonstrado, igualmente, uma actividade ansiolítica e anti-depressiva “like”. Por outro lado, preveniu o stress oxidativo induzido em astrócitos da região do hipocampo (Weinstock *et al.*, 2006). O ladostigil aumenta a actividade colinérgica por um período mais longo do que a rivastigmina, combinando a inibição da MAO com um aumento dos níveis de dopamina e de serotonina e com um efeito de neuroprotecção. Portanto, trata-se de um fármaco com grande potencial no tratamento da demência em doentes que também apresentem disfunção extra-piramidal e depressão (Weinstock *et al.*, 2006). Aguardam-se os resultados dos ensaios de Fase II, a decorrer actualmente.

O HLA-20 e o M30 são derivados da rasagilina (VK-28) e combinam propriedades quelantes do ferro e inibição da MAO com a potenciação da transmissão dopaminérgica. Contêm, ainda, o agrupamento neuroprotector propargil. Estes fármacos “multifuncionais” têm vindo a ser desenvolvidos, explorando a hipótese de haver neurodegenerescência por stress oxidativo causado por aumento do ferro e da MAO cerebral, tanto na DP como na DA (Youdim, 2006).

É sabido que estes fármacos têm a capacidade de regular e processar a Proteína Precursora do Amilóide (APP) e de reduzir o peptídeo Abeta (a APP é uma metaloproteína com um elemento que responde ao ferro 5d'UTR, semelhante à transferrina e à ferritina) (Youdim, 2006). Aguarda-se estudos acerca da utilidade e da eficácia destes agentes farmacológicos potenciais na PDD.

4.6.3. Outras terapêuticas

4.6.3.1. Cirurgia ablativa

As intervenções cirúrgicas, tais como a talamotomia e a palidotomia (particularmente as intervenções bilaterais) podem resultar em complicações cognitivas e psiquiátricas bastante significativas nos doentes com PDD. Embora se creia, actualmente, que os procedimentos da cirurgia ablativa moderna são relativamente seguros, a maioria dos estudos realizados tem limitações metodológicas (associadas à falta de informação acerca da morbilidade cognitiva e comportamental) (Rongve & Aarsland, 2006).

4.6.3.2. Estimulação cerebral profunda (DBS do inglês *Deep Brain Stimulation*)

A eficácia da DBS no tratamento da sintomatologia motora na DP avançada está bem estabelecida. No entanto, o seu papel nos sintomas cognitivos e neuropsiquiátricos da doença não está ainda bem esclarecido (Voon *et al.*, 2006). Num estudo controlado, com 103 doentes, ao avaliar os efeitos cognitivos e comportamentais da estimulação bilateral dos núcleos subtalâmicos, Smeding *et al.* (2006) concluíram que esta técnica apresenta efeitos adversos nas funções executivas, com implicações nas AVD dos doentes e dos seus cuidadores. Outro estudo de 2005, por Schüpbach *et al.*, mostrou que, apesar da marcada melhoria nos défices motores e da ausência de alterações cognitivas significativas 18 e 24 meses após DBS

bilateral, não houve melhoria do ajustamento social (problemas relacionais, percepção corporal).

A estimulação dos núcleos subtalâmicos parece ser, por si só, um factor de agravamento independente do funcionamento cognitivo, podendo constituir um factor de risco para o desenvolvimento posterior de demência (Rongve & Aarsland, 2006).

4.6.3.3. Estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS)

A estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS do inglês *repetitive transcranian magnetic stimulation*) é um método não-invasivo, geralmente bem-tolerado que tem vindo a ser usado no tratamento da depressão. O facto de haver alguma evidência preliminar acerca da melhoria de funções cognitivas seleccionadas, após uso de rTMS sobre o córtex pré-frontal dorso-lateral esquerdo apoia o potencial desta técnica na síndrome disfuncional executiva da PDD (Leroi *et al.*, 2006). Foi relatado o uso da rTMS como terapêutica para as alterações cognitivas e, particularmente, para a disfunção executiva da PDD (Leroi *et al.*, 2006).

Num estudo com 42 doentes com DP, por Fregni *et al.* (2004), a eficácia da rTMS+placebo foi comparada com a eficácia da rTMS+fluoxetina. O grupo de doentes com rTMS+placebo demonstrou melhoria significativa no *score* do MMSE à segunda semana do estudo, quando comparado com o outro grupo. No entanto, o efeito não foi mantido pois às oito semanas os dois grupos igualaram-se (Fregni *et al.*, 2004).

5. Aspectos Psiquiátricos

A Doença de Parkinson (DP) pode acompanhar-se de um largo espectro de perturbações neuropsiquiátricas. A prevalência e o espectro dos sintomas neuropsiquiátricos na DP foram alvo de um estudo por Aarsland e colaboradores em 1999, baseado numa população de 139 doentes da comunidade. Recorrendo a uma avaliação pelo *Neuropsychiatric Inventory* (NPI), foi relatado pelo menos um sintoma psiquiátrico em 61% dos doentes (16% com um, 20% com dois e 25% com três ou mais sintomas). Os sintomas mais comuns foram a depressão (38%), seguida das alucinações (27%) e da ansiedade (20%) (Aarsland *et al.*, 1999a).

As alterações psiquiátricas são ainda mais comuns na demência da doença de Parkinson (PDD). A deterioração cognitiva da DP é, frequentemente, acompanhada por uma série de sintomas comportamentais tais como: depressão, sintomas psicóticos (por exemplo alucinações visuais e delírios), apatia e perturbações do sono. Muito recentemente, Aarsland *et al.* (2007) exploraram o perfil neuropsiquiátrico dos doentes com PDD, com base na amostra de um grande estudo multicêntrico internacional. Os 537 doentes estudados foram avaliados pela aplicação do NPI de 10 itens, procedendo-se à análise dos factores demográficos associados e da relação entre as variáveis clínicas. Pelo menos um sintoma psiquiátrico foi relatado em 89% dos doentes com PDD. Setenta e sete por cento dos doentes apresentaram dois ou mais sintomas psiquiátricos. Os sintomas mais comuns foram a depressão, presente em 58% dos doentes, seguida da apatia (54%), da ansiedade (49%) e das alucinações (44%). Os doentes com demência mais severa apresentam mais sintomas neuropsiquiátricos. Cerca de 60% dos cuidadores reportam o facto de pelo menos um dos sintomas neuropsiquiátricos ser causa de *stress* moderado a grave (Aarsland *et al.*, 2007).

Com base no NPI foram identificados cinco grupos diferentes: um grupo de doentes com sintomatologia escassa e ligeira (52% dos doentes); um grupo com alterações do humor (com *scores* mais altos na depressão, ansiedade e apatia) (11%); um grupo com apatia (24%); um grupo com agitação (com *scores* mais altos na agitação e no NPI total) (5%); e por fim, um grupo com psicose (com *scores* mais altos nos delírios e alucinações) (8%). Os doentes dos dois últimos grupos apresentaram resultados mais baixos no MMSE, valores mais altos no UPDRS e níveis mais altos de ansiedade por parte dos cuidadores (Aarsland *et al.*, 2007).

As alterações psiquiátricas demonstraram ser uma fonte de grande sofrimento, tanto para os doentes como para os seus cuidadores (Aarsland *et al.*, 1999b) e predizem, de forma independente e estatisticamente significativa, a institucionalização dos doentes (Goetz *et al.*, 1993). Portanto, para uma optimização diagnóstica e terapêutica, estes sintomas devem ser procurados activamente nos doentes com PDD, através das informações prestadas pelo doente e pelos seus cuidadores. Segundo Emre *et al.* (2007) enquanto que, para alguns dos sintomas psiquiátricos, como a depressão e a ansiedade, poderão ser aplicados os critérios de diagnóstico formais vigentes, a maioria das características neuropsiquiátricas poderá ser identificada através de classificações informativas.

Em seguida, procede-se a uma breve abordagem das alterações psiquiátricas mais frequentemente associadas à demência da Doença de Parkinson.

5.1. Depressão

A depressão é uma das perturbações psiquiátricas mais frequentes na Doença de Parkinson (DP). Muito recentemente, Reijnders *et al.* (2008) procederam a uma revisão sistemática dos estudos de prevalência da depressão na DP. A prevalência média da perturbação depressiva major na DP situa-se nos 17%, o que é substancial mas inferior às taxas frequentemente citadas em vários estudos. A depressão *minor* está presente em 22% e a distímia em 13% dos

doentes com DP (Reijnders *et al.*, 2008). Num estudo de 2001, com uma amostra populacional de doentes com DP e aplicando critérios de diagnóstico formais, Aarsland e colaboradores relataram uma taxa de depressão *major* nos doentes com PDD de 13%, comparada com 9% nos doentes não-demenciados e 19% nos doentes com DCL. Segundo Starkstein *et al.* (1996), tanto a severidade do humor deprimido como a prevalência da perturbação depressiva *major* serão mais acentuadas na PDD quando comparada com a DA.

Muito se tem debatido, em termos conceptuais, se os sintomas depressivos na DP deverão ser encarados como parte intrínseca da doença ou como uma entidade clínica separada. Segundo Leentjens (2004) a depressão, como síndrome que é, pode ser reconhecida como uma entidade clínica autónoma na DP. Por outro lado, a depressão será, também, intrínseca à própria doença pois as duas condições partilham aspectos da fisiopatologia. Afirma Leentjens que uma distinção etiológica entre depressão “orgânica” ou “psicológica” não tem fundamento clínico e deve ser abandonada, pois nem contribui para a compreensão do síndrome nem é importante nas decisões diagnósticas e terapêuticas.

A complexa relação entre a demência e a depressão na DP tem sido, igualmente, alvo de estudo. O papel da depressão como factor de risco para o desenvolvimento de demência na DP é controverso. Põe-se em questão se será a depressão, realmente, um factor de risco para o desenvolvimento de demência ou se estas duas entidades constituirão apenas dois espectros entrelaçados na complexa fisiopatologia das alterações cognitivas da DP. Num estudo clássico de 1989, Starkstein e colaboradores abordaram esta questão, demonstrando maiores défices cognitivos (sobretudo frontais) em doentes com DP e depressão *major* quando comparados com doentes com DP não deprimidos. Neste estudo, a gravidade da depressão constituiu-se como o factor singular mais fortemente relacionado com a gravidade dos défices cognitivos. Outros estudos, como o de Hobson e Meara (2004), admitem que os sintomas depressivos não parecem ser factores de risco independentes para o desenvolvimento de demência, apesar de

associados com maiores défices cognitivos. O que parece acontecer, mais provavelmente, é que a depressão coexiste com a demência ao invés de contribuir para o seu desenvolvimento. No seu estudo, Lieberman (2006) sugere que a depressão possa ser um factor de risco ou um precursor de demência. O autor apoia-se nos seguintes resultados: haver uma similitude nos sintomas neuropsiquiátricos apresentados pelos doentes deprimidos e pelos doentes demenciados; haver um número significativo de doentes deprimidos a quem foi diagnosticada demência nos testes realizados (34% *versus* 14%, $p < 0.02$); e, finalmente, no facto de haver uma proporção significativa de doentes deprimidos que, após cinco anos, desenvolveram demência (27% *versus* 11%, $p < 0.05$). O mesmo havia sido já sugerido no estudo de Giladi *et al.* (2000).

Não raras vezes, o padrão e a gravidade da disfunção cognitiva na DP parecem ser influenciados pela presença de depressão concomitante. Segundo o estudo de Stefanova *et al.* (2006) a perturbação depressiva *major* parece não só influenciar a gravidade, mas também a qualidade da disfunção cognitiva na DP precoce. Neste estudo, os doentes com DP deprimidos e demenciados mostraram disfunção visuo-espacial e executiva mais grave, comprovando que a depressão pode afectar significativamente as funções cognitivas mesmo no curso inicial da doença.

A depressão é encarada, muitas vezes, como uma reacção de “ *coping* ” esperada nos doentes que recebem o diagnóstico de uma doença neurodegenerativa crónica e debilitante. Contudo, foi documentado, num estudo de Leentjens *et al.* (2003) que os doentes que vêm mais tarde a ser diagnosticados de DP apresentam um risco aumentado de depressão (2.4 vezes maior), mesmo antes de ser feito o diagnóstico. A incidência de depressão é mais alta sobretudo nos três anos que antecedem o diagnóstico de DP (Leentjens *et al.*, 2003).

Os factores de risco para a depressão, na população em geral, aplicam-se nos doentes com DP: sexo feminino, idade avançada, história pessoal ou familiar de episódios depressivos e

co-morbilidades somáticas (Leentjens *et al.*, 2002). Existe alguma evidência de que outros factores de risco, específicos da DP, poderão contribuir para aumentar o risco de depressão: início mais precoce da doença, maiores défices funcionais, presença de flutuações on/off, doses mais altas de levodopa e uma história familiar de DP (Leentjens, 2004). Também o envolvimento motor inicial do lado direito do corpo (correspondente ao hemisfério cerebral esquerdo) poderá constituir um factor de risco para a depressão na DP (Leentjens *et al.*, 2002). Noutro estudo, Cubo *et al.* (2000) mostraram que alguns sintomas motores, como a bradicinésia axial e as alterações do equilíbrio e da marcha, constituem igualmente factores fortemente preditivos de depressão.

Diagnosticar a depressão no contexto da DP pode ser difícil, devido à sobreposição da sintomatologia da DP e da depressão. Sintomas como o cansaço, a lentificação psicomotora, o empobrecimento da mímica facial, as dificuldades de concentração, a lentificação do pensamento, a perda do apetite e a insónia podem ocorrer tanto na depressão como na DP. Até à data não foi identificado, de forma consistente, um perfil de sintomas depressivos específicos da DP. Contudo, sintomas de ansiedade, disforia e irritabilidade são mais frequentemente reportados (Leentjens, 2004). Por outro lado, alguns sintomas somáticos como a perda do apetite e a insónia terminal mostraram ter propriedades discriminativas elevadas no diagnóstico da depressão na DP (Leentjens *et al.*, 2003).

Quando comparados com doentes idosos com depressão (sem DP), os doentes com DP deprimidos mostraram, num estudo, menos tristeza, anedonia e sentimentos de culpa e ligeiramente menos perda de energia. No entanto, os doentes com DP apresentaram mais problemas de concentração (Ehrt *et al.*, 2006). Em termos práticos, estes dados poderão ser importantes no momento de considerar o diagnóstico de depressão nos doentes com DP.

A *Task Force* da *Movement Disorder Society* (MDS), nas suas recomendações acerca dos procedimentos de diagnóstico da PDD, propõe que a depressão seja avaliada recorrendo

ao uso de entrevistas clínicas estruturadas [por exemplo, a *Montgomery and Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) ou a *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS)] ou de questionários de auto-avaliação [por ex. *Beck Depression Inventory* (BDI) ou *Geriatric Depression Scale* (GDS)]. Contudo, assinala-se que a avaliação da depressão na PDD pode ser particularmente difícil, dada a falta de instrumentos devidamente validados nesta população (Dubois *et al.*, 2007).

A AAN, no seu *Practice Parameter* de 2006, recomenda o uso da BDI e da HDRS no rastreio da depressão na DP (com evidência de Nível B). A MADRS também poderá ser considerada, embora com uma evidência menor (Nível C) (Miyasaki *et al.*, 2006).

5.2. Ansiedade

As perturbações da ansiedade, incluindo a perturbação generalizada da ansiedade, a agorafobia, a perturbação de pânico e a fobia social, foram relatadas em 20 a 40% dos doentes com DP (Aarsland *et al.*, 1999a; Walsh & Bennett, 2001) e co-ocorrem frequentemente com as perturbações depressivas. A prevalência do humor ansioso na PDD, na DCL e na DA parece ser semelhante à prevalência do humor deprimido (Emre *et al.*, 2007).

5.3. Apatia

A apatia pode ser definida como um estado de indiferença perante o ambiente circundante e perante estados emocionais ou físicos (Zgaljardic *et al.*, 2004).

A dificuldade no diagnóstico diferencial da depressão passa, não só pela sua diferenciação das características clínicas do parkinsonismo já referidas, mas também pela sua diferenciação da apatia e do fenómeno relacionado de abulia (Schrag, 2004). Ao contrário da depressão, a apatia e a abulia não se acompanham de anedonia, desesperança ou humor

deprimido mas caracterizam-se pela falta de motivação e de iniciativa isoladas (Schrag, 2004).

A apatia é menos frequente na PDD do que noutros síndromes parkinsonianas, sendo, por exemplo, considerada uma marca clínica da paralisia supranuclear progressiva e da demência fronto-temporal, onde estão relatadas prevalências superiores a 80% (Emre *et al.*, 2007). No caso concreto da PDD foram relatadas taxas, mais baixas, de 23 a 24% (Aarsland *et al.*, 2001). Recentemente, Aarsland *et al.* (2007) reportaram taxas mais altas de apatia, na ordem dos 54%.

A etiologia da apatia na DP não está totalmente esclarecida, embora alguns estudos têm vindo a comprovar que os indivíduos com DP exibem maiores níveis de apatia quando comparados com outros doentes com défices motores crónicos (Zgaljardic *et al.*, 2004). Um estudo de Pluck e Brown (2002) mostrou que os *scores* de apatia e depressão não apresentam correlação significativa, sugerindo que na sua origem estarão processos neuropatológicos distintos. Segundo Levy *et al.* (2006) a apatia estará relacionada com a disfunção das vias subcortico-frontais.

A avaliação da apatia poderá ser feita, segundo a *Task Force* da MDS, com a utilização da *The Apathy Scale* ou do *Neuropsychiatric Inventory* (NPI). O diagnóstico adequado e a educação dos doentes e dos seus familiares são essenciais para aliviar o sofrimento e preocupação desnecessários. A apatia e a abulia devem ser encaradas como sintomas distintos da depressão e não devem ser encaradas como sinónimos de preguiça.

5.4. Sintomas psicóticos

As alucinações, sobretudo as visuais, são um dos sintomas mais frequentemente observados na PDD. Em estudos populacionais (Aarsland *et al.*, 1999a; Aarsland *et al.*, 2001) foram relatadas como um sintoma comum na DP (presente em 25% dos doentes).

Num estudo sobre a fenomenologia das alucinações na DP, Fénelon *et al.* (2000) relatou uma prevalência total de fenómenos alucinatórios em 40% dos doentes nos três meses que precederam a inclusão no estudo e uma prevalência média ao longo da vida (possivelmente subestimada) de 46%. Fénelon *et al.* (2000) apontam a disfunção cognitiva como o factor de risco principal para a ocorrência de alucinações na DP. A terapêutica dopaminérgica e as perturbações dos ciclos de sono actuarão como co-factores. Foram relatadas três categorias de alucinações: formas *minor*, que consistem numa sensação de presença de pessoas, passagem de animais ou ilusões (25.5% dos doentes); alucinações visuais bem formadas (22.2%); e alucinações auditivas (9.7%) (Fénelon *et al.*, 2000).

Segundo Aarsland *et al.* (2001) as alucinações serão mais frequentes nos doentes com DCL (76% dos doentes) quando comparados com os doentes com PDD (54%) e com os doentes com DP não demenciados.

Epidemiologia à parte, a fenomenologia das alucinações na DPP será muito similar à da DCL. As alucinações visuais serão duas vezes mais frequentes que as auditivas. Muito comumente são compostas por pessoas anónimas, embora também possam surgir membros da família, partes do corpo, animais ou máquinas. As alucinações tendem a ser coloridas, estáticas e localizadas centralmente (Fénelon *et al.*, 2000; Mosimann *et al.*, 2006).

Para a avaliação das alucinações visuais a *Task Force* da MDS recomenda a utilização de uma escala como o *Parkinson Psychosis Questionnaire* (PPQ),

Os delírios são menos comuns que as alucinações na PDD, embora os dois sintomas frequentemente coexistam. Ocorrem em cerca de 17% dos doentes com DP, embora a sua prevalência na PDD possa atingir os 30% (Aarsland *et al.*, 1999a; Aarsland *et al.*, 2007). Estes valores serão, no entanto, mais baixos do que os observados tanto na DA como, particularmente, na DCL (Emre *et al.*, 2007). No entanto, o estudo de Mosimann *et al.* (2006)

sugere que, a ocorrer, os delírios surjam com frequência e fenomenologia semelhante na DCL e na PDD.

As ideias delirantes paranóides e os delírios de tipo “phantom boarder” são os mais comuns em ambas as doenças (Aarsland *et al.*, 2001). As ideias delirantes paranóides têm geralmente conteúdo persecutório, ciumento, de infidelidade conjugal ou de medo do empobrecimento. Estas ideias são, frequentemente, mantidas com grande convicção e podem ser altamente disruptivas da relação entre doente e cuidador, constituindo causa de grande sofrimento.

5.5. Perturbações do sono

A sonolência diurna excessiva é comum nos doentes com DP (Tandberg *et al.*, 1999). Frequentemente, está associada com a utilização de agonistas dopaminérgicos e de levodopa. No entanto, ocorrem independentemente do tratamento na DP avançada e na presença de demência, indicando que ocorre mudança nos padrões de sono-vigília com a extensão do processo de doença (Gjerstad *et al.*, 2002).

6. Aspectos Sociais

Como qualquer outra doença neurodegenerativa crónica progressiva, a Doença de Parkinson (DP) afecta muitos aspectos da vida dos doentes e dos seus cuidadores. A organização dos recursos de saúde e a adequada prestação de cuidados nas doenças neurodegenerativas implicam o conhecimento do impacto que a doença tem nos doentes e nos seus familiares mais próximos.

O conceito de “qualidade de vida” (QV) dos doentes constitui um aspecto central na avaliação do impacto da DP nas suas vidas. De acordo com Martínez-Martín (1998) o conceito de “qualidade de vida” é complementar ao conceito de “quantidade de vida”. Existe a preocupação crescente de não só acrescentar “mais anos à vida”, mas também “mais vida aos anos”. A Organização Mundial de Saúde (OMS) assinala este facto, ao definir saúde como “um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não somente a ausência de doença ou enfermidade”.

A sensação de bem-estar é o núcleo essencial do conceito de QV. Assim, a avaliação da QV depende, em grande medida, da avaliação que o próprio doente faz do impacto que a doença tem na sua vida, e inclui as dimensões física, psicológica e sócio-económica (Martínez-Martín, 1998).

A avaliação da QV dos doentes com DP tem vindo a ganhar uma importância crescente no acompanhamento, monitorização e tratamento da doença. O desenvolvimento de instrumentos de avaliação válidos, confiáveis e sensíveis tem permitido a realização de uma avaliação mais precisa. O *Parkinson's Disease Questionnaire* (PDQ-39) e o *Parkinson's Disease Quality of Life Measure* (PDQL) são exemplo de instrumentos específicos da DP que demonstraram ser úteis, tanto na avaliação de aspectos da doença, como na medição do impacto do tratamento na QV a longo do tempo (Schrag *et al.*, 2000a).

Num estudo populacional de 2000, Schrag *et al.* avaliaram os factores que determinam a perda de QV em doentes com DP. A depressão, a incapacidade funcional, a instabilidade postural e a disfunção cognitiva mostraram ter maior influência na QV dos doentes com DP (Schrag *et al.*, 2000b). Noutro estudo de 2000, pelo mesmo grupo, comparou-se a QV dos doentes com DP em diferentes estádios da doença com a QV da população em geral. Foram relatadas maiores taxas de incapacidade em aspectos relacionados com o funcionamento físico e social. No entanto, não houve diferenças entre os doentes de Parkinson e a população geral, na avaliação da dor e do ajustamento emocional (Schrag *et al.*, 2000a).

Martínez-Martín (1998) realça a importância de uma avaliação ponderada da QV na DP: 1) contribui para uma melhor compreensão das consequências da doença e do seu tratamento, auxiliando na tomada de decisões; 2) reflecte o ponto de vista dos doentes (que pode não estar em concordância com a avaliação clínica); 3) apesar de geralmente estar correlacionada, a QV pode não ser proporcional à incapacidade; 4) muitos dos aspectos relacionados com o bem-estar emocional e psicossocial dos doentes não pode ser avaliado adequadamente pelos métodos clínicos (Martínez-Martín, 1998). As medidas de QV são, assim, essenciais tanto na avaliação clínica abrangente da DP, como no planeamento e na distribuição dos recursos de saúde na população (Martínez-Martín, 1998; Schrag *et al.*, 2000a).

O apoio ao doente no seu domicílio é uma das questões mais importantes na assistência à pessoa que sofre de demência e que passa, ao longo da doença, por diferentes níveis de dependência (física, psicológica, social e económica). O ajuste familiar é essencial e requer uma resposta global, integradora, coordenada e continuada juntamente com uma organização adequada dos recursos existentes (Melo, 2005).

A manutenção no domicílio é um acontecimento desejado embora constitua, não raras vezes, uma situação complexa em que múltiplos factores interagem: o estado funcional do doente, as

condições habitacionais, a presença de suporte humano atento e disponível (família e amigos), a disponibilidade de cuidados e ajudas profissionais e os meios financeiros (Melo, 2005).

O apoio domiciliário deve centrar-se numa perspectiva de intervenção holística, pluridisciplinar, articulando os saberes dos diferentes actores no terreno. A equipa de cuidados tem, necessariamente, que incluir a família que cuida do doente no quotidiano e que tem a responsabilidade de assegurar o bem-estar do doente desde o início da doença (Melo, 2005). Neste sentido, o papel do cuidador tem vindo a ser reconhecido como central. Segundo Schrag *et al.* (2006) grande parte dos cuidados prestados aos doentes com DP é assegurada pelos cuidadores informais. Os cuidados assim prestados não só asseguram suporte físico e emocional aos doentes, como também têm grandes implicações económicas na sociedade; desta forma é prestado um grande contributo social, ao evitar a institucionalização precoce dos doentes (Schrag *et al.*, 2006).

A função de cuidar de um familiar com uma doença neurodegenerativa, progressivamente debilitante está associada com o *stress* persistente e com a disfunção psicossocial dos cuidadores (Miller *et al.*, 1996). Por outro lado, estudos comprovam que o facto de ter um cuidador disponível se associa com melhor prognóstico em termos de morbilidade, mortalidade e qualidade de vida dos doentes e que o sofrimento do cuidador é um factor preditivo da institucionalização dos doentes (Schrag *et al.*, 2006). É fundamental, portanto, aliviar o impacto que a DP pode ter sobre o cuidador. Esta intervenção poderá não só otimizar a qualidade de vida do cuidador, mas também evitar a institucionalização do doente e melhorar o prognóstico da doença (Schrag *et al.*, 2006).

O reconhecimento dos factores mais directamente relacionados com o sofrimento dos cuidadores (relacionados ou não com a doença) permitirá a distribuição dos recursos de saúde de forma mais adequada e equilibrada. Devem ser grandes objectivos a atenuação do impacto psicossocial do acto de cuidar e a redução do sofrimento do cuidador (Schrag *et al.*, 2006).

Nos últimos anos, tem-se vindo a assistir a um esforço de investigação nesta área e têm surgido alguns estudos que se debruçam sobre a problemática do acto de cuidar e do “peso” que recai sobre o cuidador na DP. No primeiro estudo específico desta problemática na DP, Miller *et al.* (1996) tentaram identificar os factores que contribuem para o sofrimento dos cuidadores na DP (neste caso, as esposas). Comprovou-se, claramente, que as esposas destes doentes apresentavam níveis aumentados de *stress* e/ou perturbações psicológicas. A depressão no doente constituiu o melhor factor preditivo de *stress* no cuidador, o que denota a importância de tratar adequadamente os sintomas depressivos na DP (Miller *et al.*, 1996).

Em estudo de 2002, Thommensen *et al.* relataram como problemas mais comuns, nas esposas de doentes com doença vascular cerebral, demência e DP, a desorganização das rotinas domésticas, a dificuldade de sair de férias, as restrições na vida social e as perturbações do sono. Neste estudo verificou-se, de igual forma, uma associação significativa entre os sintomas depressivos na DP e as alterações psicossociais do cuidador. A disfunção cognitiva parece desempenhar um papel particular no “peso” psicossocial da DP (Thommensen *et al.*, 2002).

Num estudo mais recente, baseado numa população de 123 cuidadores, Schrag *et al.* (2006) conduziram uma pesquisa abrangente dos aspectos físicos, emocionais e sociais do “acto de cuidar” na DP e dos factores stressantes associados. Segundo os resultados deste estudo, a DP representa grande ónus a nível físico, emocional e social para os cuidadores, o que tem grandes repercussões na sua qualidade de vida. De facto, cerca de 40% dos cuidadores relataram problemas na saúde física, 66% reportaram um impacto nas relações sociais e quase metade apresentaram *scores* de depressão mais altos (Schrag *et al.*, 2006). A extensão dos problemas dos cuidadores mostrou correlação com a gravidade da doença e aumentou com a incapacidade crescente. Alguns sintomas da doença, como as alucinações, a confusão e as quedas, implicaram maior peso sobre os cuidadores (Schrag *et al.*, 2006). Tal facto já havia

tido evidenciado, de certa forma, por Aarsland *et al.* (1999b) ao relatar maior *stress* nos cuidadores dos doentes com DP e sintomas psiquiátricos.

O estudo de Schrag *et al.* (2006) enfatiza que deve ser dada maior atenção à saúde física e emocional dos cuidadores de doentes com DP (particularmente daqueles com doença avançada e alterações psiquiátricas associadas).

A qualidade de vida dos cuidadores é inseparável da qualidade de vida dos doentes e as duas problemáticas devem ser abordadas de uma forma integrada. Ao melhorar a qualidade de vida dos doentes estaremos a apoiar os cuidadores e a criar condições para que se obtenham ganhos em saúde. O clínico deve, pois, perscrutar atentamente o sofrimento e as preocupações dos cuidadores pois são valiosos indicadores da evolução da doença.

7. Conclusões e Perspectivas Futuras

O envelhecimento populacional crescente verificado nas últimas décadas, com tendência crescente no século XXI, faz com que as doenças neurodegenerativas relacionadas com o envelhecimento sejam uma realidade cada vez mais frequente na prática clínica no presente e no futuro.

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum nos idosos, a seguir à Doença de Alzheimer (DA). É uma doença do envelhecimento, atingindo cerca de 1% da população mundial com mais de 65 anos, prevendo-se que os valores da incidência e prevalência aumentem significativamente nas próximas décadas. Em Portugal, estima-se que, em termos globais, entre 12000 a 15000 pessoas sofram da doença.

Tradicionalmente, a DP foi considerada uma doença motora caracterizada por tremor, rigidez, bradicinésia e instabilidade postural. Na sua descrição da doença em 1817, James Parkinson postulou que o senso e o intelecto estariam poupados mesmo nos estádios mais avançados da doença. De facto, durante muitos anos, os aspectos não-motores da doença foram largamente negligenciados. Contudo, nos últimos anos tem-se assistido a um crescente interesse à volta destes aspectos, traduzido pela quantidade de trabalho científico produzido nesta área. Hoje é consensual que os aspectos não-motores da DP, incluindo as alterações cognitivas e as alterações psiquiátricas contribuem para uma grande parte da morbilidade da doença e estão profundamente implicados no agravamento da qualidade de vida dos doentes e dos seus cuidadores. As alterações cognitivas da DP variam desde o défice cognitivo ligeiro (do inglês *Mild Cognitive Impairment*) até a demência estabelecida. A disfunção cognitiva da DP complica o tratamento dos sintomas motores e conduz a uma incapacidade progressiva, o que aumenta a morbilidade e a mortalidade, constitui um factor de risco para a institucionalização dos doentes e tem implicações na qualidade de vida dos cuidadores.

Os vários estudos realizados nos últimos anos sugerem que na base neuroquímica das alterações cognitivas da DP estarão envolvidos, de uma forma mais ou menos balanceada, défices de várias vias de neurotransmissores: os défices dopaminérgicos em parte da disfunção executiva; os défices serotoninérgicos nas alterações comportamentais e do humor; os défices noradrenérgicos nos distúrbios da atenção; e os défices colinérgicos nas alterações da memória, atenção e na disfunção frontal.

A neuropatologia das alterações cognitivas da DP é complexa e matéria de grande controvérsia, por um lado no que diz respeito ao tipo de alterações encontradas e, por outro, no que concerne à sua localização. Sabe-se que, por si só, a patologia da *substantia nigra* não será suficiente para explicar o desenvolvimento de disfunção cognitiva. Os estudos clínico-patológicos realizados têm demonstrado a importância da patologia do tipo corpos de Lewy na degenerescência das estruturas corticais e sub-corticais. A patologia do tipo-Alzheimer associa-se-lhe, frequentemente, permanecendo controverso o seu papel como potenciador do desenvolvimento de demência ou a existência de um espectro de degenerescência com bases patogénicas comuns. Espera-se que, no futuro, novos estudos possam caracterizar melhor as alterações neuropatológicas e os défices neuroquímicos da disfunção cognitiva da DP.

Estão descritas, em vários estudos, alterações em diferentes domínios cognitivos (como as funções executivas, memória e habilidades visuo-espaciais) em doentes com DP em estádios iniciais, sem demência e, até mesmo, com manifestações motoras leves. O défice cognitivo ligeiro é comum nos indivíduos com DP sem demência e envolve, sobretudo, défices em algumas funções executivas. Estes doentes têm um risco elevado de deterioração cognitiva até à demência pelo que o diagnóstico deverá ser o mais o precoce possível, tendo em vista a possibilidade de estabelecer possíveis estratégias de neuroprotecção.

Embora os défices cognitivos sejam frequentes (embora por vezes subtis) na DP, a demência atinge uma proporção inferior de doentes. Uma revisão recente sugere que 25% a

30% dos doentes com DP tenham demência. Estima-se que 4% dos casos de demência na população geral possam ser atribuídos à demência da Doença de Parkinson (PDD). Prevê-se que a sua prevalência na população geral seja de 30 por 100.000 habitantes e 150 a 500 por 100.000 habitantes no grupo etário acima dos 65 anos. O risco relativo de desenvolver demência, em doentes com DP, será cinco a seis vezes superior ao da população geral. Vários factores de risco para o desenvolvimento da demência foram apontados. Os factores mais consistentemente documentados foram a idade avançada e a gravidade da sintomatologia motora. Clinicamente, a PDD caracteriza-se por um início insidioso e por um declínio cognitivo lento e progressivo. Progressivamente sobrevêm maiores dificuldades nas actividades da vida diária e a demência progride, inexoravelmente, até que, nos estádios avançados, os doentes estarão completamente dependentes. A sobreposição com a sintomatologia motora dificulta, muitas vezes, a distinção entre a incapacidade devida e esta ou à demência. Os domínios cognitivos afectados na PDD incluem as funções executivas, as habilidades visuo-espaciais, a atenção, a linguagem, as funções construcionais e a memória. Observa-se, em contraste com a Doença de Alzheimer, uma predominância do padrão “sub-cortical” ou disfuncional executivo de demência. Recentemente, em 2007, a *Movement Disorder Society* formulou critérios de diagnóstico clínicos para a PDD provável e possível. Para o diagnóstico de PDD são propostos testes simples como o MMSE, o Teste do Relógio, a Fluência lexical e a evocação de 3 palavras. A *American Academy of Neurology* (AAN) recomenda, por outro lado, o MMSE e o CAMCog como instrumentos de rastreio para a PDD. A avaliação laboratorial é essencial no estudo da demência, de modo a excluir outras condições médicas que possam justificar as alterações cognitivas apresentadas pelos doentes. Apesar das conclusões de vários estudos apontarem no sentido de haver alterações objectiváveis, tanto na neuroimagem estrutural e funcional como na electrofisiologia, estas não serão suficientemente específicas para recomendar a realização destes exames na avaliação diagnóstica de rotina da

PDD. Existem poucos ensaios clínicos publicados acerca da eficácia dos fármacos mais utilizados no tratamento da demência no contexto específico da PDD. Manter a mobilidade do doente sem exacerbar os problemas cognitivos e comportamentais pode constituir um desafio para o clínico. A rivastigmina é o fármaco mais amplamente estudado na PDD. A evidência mostra que este fármaco pode trazer melhorias moderadas nos défices cognitivos e nas actividades da vida diária, encontrando-se aprovado na União Europeia e nos Estados Unidos para o tratamento da PDD. O donezepil é outro inibidor da acetilcolinesterase que, segundo a evidência publicada, pode apresentar resultados interessantes na PDD. A AAN recomenda que tanto a rivastigmina como o donezepil devem ser considerados no tratamento da PDD. Outros fármacos potencialmente úteis, embora com poucos dados publicados incluem a memantina e a amantadina (esta com potencial acção neuroprotectora). Infelizmente, a eficácia dos medicamentos presentemente disponíveis para o tratamento da demência é modesta. A descoberta de novos medicamentos com maior efeito sintomático ou capazes de retardar a progressão da doença é prioritária. Estão em desenvolvimento potenciais fármacos “bi-funcionais”, que combinam a actividade neuroprotectora com a inibição da acetilcolinesterase (por exemplo, o ladostigil). Os resultados nas cobaias são encorajadores, aguardando-se os resultados de ensaios a decorrer em humanos.

A deterioração cognitiva da DP acompanha-se frequentemente de uma série de alterações psiquiátricas. Numa população de doentes com PDD foi documentado pelo menos um sintoma neuropsiquiátrico em 89% dos doentes e em 77% foram reportados dois ou mais sintomas. As alterações psiquiátricas na DP incluem a depressão, a ansiedade, a apatia, sintomas psicóticos (alucinações e delírios) e as perturbações do sono.

A depressão é a perturbação psiquiátrica mais comum na PDD. Se, por um lado, alguns autores apontam a depressão como um factor de risco para a deterioração cognitiva outros não conseguiram estabelecer esta relação, defendendo que a depressão mais provavelmente

coexiste ao invés de contribuir para o desenvolvimento da demência. Dada a dificuldade de diagnosticar depressão no contexto da DP pela sobreposição de sintomas, o clínico deve ter em conta que sintomas como a ansiedade, a disforia, a irritabilidade e as dificuldades de concentração são mais frequentes nos doentes com DP deprimidos quando comparados com outros idosos deprimidos.

As doenças neurodegenerativas como a DP têm um grande impacto em muitos aspectos da vida dos doentes e dos seus familiares mais próximos. A avaliação da QV tem vindo a ganhar importância crescente, tanto no acompanhamento da doença como na organização dos recursos de saúde. O papel do cuidador é fundamental na prestação de cuidados domiciliários ao doente, evitando a institucionalização precoce. Vários estudos comprovam que ter um cuidador disponível melhora o prognóstico e a qualidade de vida dos doentes de Parkinson. Por outro lado, os sintomas psiquiátricos e a doença avançada (com a incapacidade crescente) dos doentes demonstraram ter grandes implicações na saúde física e emocional dos cuidadores. Deve-se, pois, ter em atenção os factores mais directamente relacionados com o sofrimento dos cuidadores, de modo a atenuar o impacto psicossocial do acto de cuidar.

No futuro, o número de doentes com doenças neurodegenerativas relacionadas com o envelhecimento será cada vez maior e a população capaz de cuidar e de criar riqueza irá, necessariamente, diminuir. As consequências dramáticas para os doentes, para as famílias e para a sociedade far-se-ão sentir. Cada vez mais, as demências têm de ganhar uma posição de destaque na agenda das políticas de saúde. É essencial que haja uma maior formação dos profissionais de saúde na área da geriatria e das doenças neurodegenerativas e que se desenvolvam sistemas integrados de prestação de cuidados, dando primordial importância à rede de cuidados continuados de saúde. O apoio às famílias deverá ser reforçado, desde as fases iniciais da demência até os cuidados paliativos e terminais.

Bibliografia

Aarsland, D., Tandberg, E., Larsen, J.P., Cummings, J.L. (1996). Frequency of dementia in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 53(6):538-42.

Aarsland, D., Larsen, J.P., Lim, N.G., Janvin, C., Karlsen, K., Tandberg, E., Cummings, J.L. (1999a) Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 67(4):492-6.

Aarsland, D., Larsen, J.P., Karlsen, K., Lim, N.G., Tandberg, E. (1999b) Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. *Int J Geriatr Psychiatry.* 14(10):866-74.

Aarsland, D., Larsen, J.P., Tandberg, E., Laake, K. (2000). Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *J Am Geriatr Soc.* 48(8):938-42.

Aarsland, D., Andersen, K., Larsen J.P., Lolk, A., Nielsen, H., Kragh-Sørensen, P. (2001). Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology.* 27;56(6):730-6.

Aarsland, D., Laake, K., Larsen, J.P., Janvin C. (2002). Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 72(6):708-12.

Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J.P., Lolk, A, Kragh-Sørensen, P. (2003a). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol.* 60(3):387-92.

Aarsland, D., Litvan, I., Salmon, D., Galasko, D., Wentzel-Larsen, T., Larsen, J.P. (2003b) Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 74(9):1215-20.

Aarsland, D., Andersen, K., Larsen J.P., Perry, R., Wentzel-Larsen, T., Lolk, A., Kragh-Sørensen, P. (2004). The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 61(12):1906-11.

- Aarsland, D., Perry, R., Brown, A., Larsen, J.P., Ballard, C. (2005a). Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Ann Neurol.* 58(5):773-6.
- Aarsland, D., Zaccari, J., Brayne, C. (2005b). A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 20(10):1255-63.
- Aarsland, D., Brønnick, K., Ehrt, U., De Deyn, P.P., Tekin, S., Emre, M., Cummings, J.L. (2007). Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 78(1):36-42.
- American Psychiatric Association (2002). *DSM-IV-TR - Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais. Quarta edição, texto revisto.* Lisboa: Climepsi Editores
- Apaydin, H., Ahlskog, J.E., Parisi, J.E., Boeve, B.F., Dickson, D.W. (2002). Parkinson disease neuropathology: later-developing dementia and loss of the levodopa response. *Arch Neurol.* (1):102-12.
- Bédard, M.A., el Massioui, F., Malapani, C., Dubois, B., Pillon, B., Renault, B., Agid, Y. (1998). Attentional deficits in Parkinson's disease: partial reversibility with naphthoxazine (SDZ NVI-085), a selective noradrenergic alpha 1 agonist. *Clin Neuropharmacol.* 21(2):108-17.
- Birrer R.B. & Vemuri, S.P. (2004). Depression in later life: a diagnostic and therapeutic challenge. *Am Fam Physician.* 15;69(10):2375-82.
- Braak, H., Braak, E., Yilmazer, D., de Vos, R.A., Jansen, E.N., Bohl, J. (1996). New aspects of pathology in Parkinson's disease with concomitant incipient Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl.* 48:1-6.
- Bronnick, K., Emre, M., Lane, R., Tekin, S., Aarsland, D. (2007). Profile of cognitive impairment in dementia associated with Parkinson's disease compared with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 78(10):1064-8.
- Burn, D.J. & O'Brien, J.T. (2003). Use of functional imaging in Parkinsonism and dementia. *Mov Disord.* 18 Suppl 6:S88-95.
- Burn, D.J., Rowan, E.N., Allan, L.M., Molloy, S., O'Brien, J.T., McKeith, I.G. (2006). Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 77(5):585-9.

- Caballol, N., Martí, M.J., Tolosa, E. (2007). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Mov Disord.* 22 Suppl 17:S358-66.
- Castro-Caldas, A. (2005). O cérebro e as suas funções. In Castro-Caldas, A., Mendonça, A. (Coord.) *A Doença de Alzheimer e outras Demências em Portugal*. Lisboa: Lidel, p. 1.
- Chaudhuri K.R., Healy, D.G., Schapira, A.H. (2006). National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 5(3):235-45.
- Cubo, E., Bernard, B., Leurgans, S., Raman, R. (2000). Cognitive and motor function in patients with Parkinson's disease with and without depression. *Clin Neuropharmacol.* 23(6):331-4.
- Cummings, J.L. (1988). The dementias of Parkinson's disease: prevalence, characteristics, neurobiology, and comparison with dementia of the Alzheimer type. *Eur Neurol.* 28 Suppl 1:15-23.
- De Lau, L.M., Schipper, C.M., Hofman, A., Koudstaal, P.J., Breteler, M.M. (2005). Prognosis of Parkinson disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam Study. *Arch Neurol.* 62(8):1265-9.
- De Vos, R.A., Jansen, E.N., Stam, F.C., Ravid, R., Swaab, D.F. (1995). 'Lewy body disease': clinico-pathological correlations in 18 consecutive cases of Parkinson's disease with and without dementia. *Clin Neurol Neurosurg.* 97(1):13-22.
- Dias, J.A., Felgueiras, M.M., Sanchez, J.P., *et al.* (1994). The prevalence of Parkinson's disease in Portugal. A population approach. *Eur J Epidemiol.* 10:763-767.
- Dubois, B. & Pillon, B. (1997). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol.* 244(1):2-8.
- Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R.G., Broe, G.A., *et al.* (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord.* 22(16):2314-24.
- Ehrt, U., Brønnick, K., Leentjens, A.F., Larsen, J.P., Aarsland, D. (2006). Depressive symptom profile in Parkinson's disease: a comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 21(3):252-8.
- Emre, M. (2003). What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? *Mov Disord.* 18 (Suppl 6):S63-71.

- Emre, M., Aarsland, D., Albanese, A., Byrne, E.J., Deuschl, G., De Deyn, P.P., *et al.* (2004). Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 9; 351(24):2509-18.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D.J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., *et al.* (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 15;22(12):1689-707;
- Fahn, S. & Ford, B. (2006). Medical Treatment of Parkinson's Disease and its complications. In Noseworthy J.H. (Ed.). *Neurological Therapeutics Principles and Practice Vol. 3* (2nd ed.). London: Informa Healthcare, pp. 2789-2791
- Fénelon, G., Mahieux, F., Huon, R., Ziegler, M. (2000). Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain.* 123 (Pt 4):733-45.
- Foltynie, T., Brayne, C.E., Robbins, T.W., Barker, R.A. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain.* 127(Pt 3):550-60.
- Fregni, F., Ono, C.R, Santos, C.M., Berman, F., Buchpiguel, C., Barbosa, E.R., *et al.* (2006). Effects of antidepressant treatment with rTMS and fluoxetine on brain perfusion in PD. *Neurology;* 66(11):1629-37.
- Galvin, J.E. (2006). Cognitive change in Parkinson disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 20(4):302-10.
- Giladi, N., Treves, T.A., Paleacu, D., Shabtai, H., Orlov, Y., Kandinov, B., Simon, E.S., Korczyn, A.D. (2000). Risk factors for dementia, depression and psychosis in long-standing Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 107(1):59-71.
- Girotti, F. & Soliveri, P. (2003). Cognitive and behavioral disturbances in Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 24 Suppl 1:S30-1.
- Gjerstad, M.D., Aarsland, D., Larsen, J.P. (2002). Development of daytime somnolence over time in Parkinson's disease. *Neurology.* 58(10):1544-6.
- Goetz, C.G. & Stebbins, G.T. (1993). Risk factors for nursing home placement in advanced Parkinson's disease. *Neurology;* 43(11):2227-9.

Goldenberg, G., Wimmer, A., Auff, E., Schnaberth, G. (1986). Impairment of motor planning in patients with Parkinson's disease: evidence from ideomotor apraxia testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 49(11):1266-72.

Green, J., McDonald, W.M., Vitek, J.L., Evatt, M., Freeman, A., Haber, M., *et al.* (2002). Cognitive impairments in advanced PD without dementia. *Neurology*. 12;59(9):1320-4.

Grossman, M., Carvell, S., Gollomp, S., Stern, M.B., Vernon, G., Hurtig, H.I. (1991). Sentence comprehension and praxis deficits in Parkinson's disease. *Neurology*. 41(10):1620-6.

Grossman, M., Cooke, A., DeVita, C., Lee, C., Alsop, D., Detre, J., *et al.* (2003). Grammatical and resource components of sentence processing in Parkinson's disease: an fMRI study. *Neurology*. 60(5):775-81.

Growdon, J.H., Kieburtz, K., McDermott, M.P., Panisset, M., Friedman, J.H. (1998). Levodopa improves motor function without impairing cognition in mild non-demented Parkinson's disease patients. Parkinson Study Group. *Neurology*. 50(5):1327-31.

Hobson, P. & Meara, J. (1999). The detection of dementia and cognitive impairment in a community population of elderly people with Parkinson's disease by use of the CAMCOG neuropsychological test. *Age Ageing*. 28(1):39-43.

Hobson, P. & Meara, J. (2004). Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord*. 19(9):1043-9.

Holman, B.L., Chandak, P.K., Garada, B.M. (1998). *Atlas of Brain Perfusion SPECT: Parkinson Disease Dementia*, disponível em <http://brighamrad.harvard.edu/education/online/BrainSPECT/PDD/PDD.html>.

Hughes, T.A., Ross, H.F., Musa, S., Bhattacharjee, S., Nathan, R.N., Mindham, R.H, Spokes, E.G. (2000). A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology*. 25;54(8):1596-602.

INE (2002). *O Envelhecimento em Portugal. Situação demográfica e sócio-económica das pessoas idosas*. Lisboa, Instituto Nacional de Estatística.

INE (2004). *Projeções de Portugal Residente, Portugal e NUTS II, 2000-2050*. Lisboa, Instituto Nacional de Estatística.

Inzelberg, R., Bonuccelli, U., Schechtman, E., Miniowich, A., Strugatsky, R., Ceravolo, R., *et al.* (2006). Association between amantadine and the onset of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 21(9):1375-9.

Janvin, C., Aarsland, D., Larsen, J.P., Hugdahl, K. (2003). Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 15(3):126-31.

Janvin, C.C., Aarsland, D., Larsen, J.P. (2005). Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 18(3):149-54.

Janvin, C.C., Larsen, J.P., Salmon, D.P., Galasko, D., Hugdahl, K., Aarsland, D. (2006). Cognitive profiles of individual patients with Parkinson's disease and dementia: comparison with dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease. *Mov Disord.* 21(3):337-42

Jellinger, K.A. (1997). Morphological substrates of dementia in parkinsonism. A critical update. *J Neural Transm Suppl.* 51:57-82.

Jellinger, K.A. (2002). Recent developments in the pathology of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* (62):347-76.

Kieburtz, K., McDermott, M., Como, P., Growdon, J., Brady, J., Carter, J., *et al.* (1994). The effect of deprenyl and tocopherol on cognitive performance in early untreated Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Neurology*; 44(9):1756-9.

Kulisevsky J, García-Sánchez C, Berthier ML, Barbanoj M, Pascual-Sedano B, Gironell A, Estévez-González A. (2000). Chronic effects of dopaminergic replacement on cognitive function in Parkinson's disease: a two-year follow-up study of previously untreated patients. *Mov Disord.* 15(4):613-26.

Kulisevsky J. (2000). Role of dopamine in learning and memory: implications for the treatment of cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Drugs Aging.* 2000 16(5):365-79.

Lang, A.E. & Lozano, A.M. (1998). Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med.* 339(15):1044-53.

Leentjens, A.F., Lousberg, R., Verhey, FR. (2002). Markers for depression in Parkinson's disease. *Acta Psychiatr Scand.* 106(3):196-201.

- Leentjens, A.F., Van den Akker, M., Metsemakers, J.F., Lousberg, R., Verhey, F.R. (2003). Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord.* 18(4):414-8.
- Leentjens, A.F. Depression in Parkinson's disease: conceptual issues and clinical challenges. (2004) *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 17(3):120-6.
- Leroi, I., Brandt, J., Reich, S.G., Lyketsos, C.G., Grill, S., Thompson, R., Marsh, L. (2004). Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 19(1):1-8.
- Leroi, I., Collins, D., Marsh, L. (2006). Non-dopaminergic treatment of cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: a review. *J Neurol Sci.* 25;248(1-2):104-14.
- Levin, B.E., Llabre, M.M., Reisman, S., Weiner, W.J., Sanchez-Ramos, J., Singer, C., Brown, M.C. (1991). Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Neurology.* 41(3):365-9.
- Levin, B.E. & Katzen, H.L. (2005). Early cognitive changes and nondementing behavioral abnormalities in Parkinson's disease. *Adv Neurol.* 96:84-94.
- Levy, A. & Ferreira, J. (Coord.). (2003). *Doença de Parkinson - Manual Prático.* Lisboa: Lidel
- Levy, G., Tang, M.X., Côté, L.J., Louis, E.D., Alfaró, B., Mejia, H., *et al.* (2000). Motor impairment in PD: relationship to incident dementia and age. *Neurology.* 22;55(4):539-44.
- Levy G, Tang MX, Louis ED, Côté LJ, Alfaró B, Mejia H, Stern Y, Marder K. (2002a). The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology.* 10;59(11):1708-13.
- Levy, G., Jacobs, D.M., Tang, M.X., Côté, L.J., Louis, E.D., Alfaró, B., *et al.* (2002b). Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 17(6):1221-6.
- Levy, G., Schupf, N., Tang, M.X., Côté, L.J., Louis, E.D., Mejia, H., *et al.* (2002c). Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 51(6):722-9.
- Lieberman A. (2006). Are dementia and depression in Parkinson's disease related? *J Neurol Sci.* 25;248(1-2):138-42..

- Locascio, J.J., Corkin, S., Growdon, J.H. (2003). Relation between clinical characteristics of Parkinson's disease and cognitive decline. *J Clin Exp Neuropsychol.* 25(1):94-109.
- Louis, E.D., Schupf, N., Manly, J., Marder, K., Tang, M.X., Mayeux, R. (2005). Association between mild parkinsonian signs and mild cognitive impairment in a community. *Neurology.* 12;64(7):1157-61.
- Maidment, I., Fox, C., Boustani, M. (2006). Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 25;(1):CD004747.
- Marder, K., Tang, M.X., Cote, L., Stern, Y., Mayeux, R. (1995). The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 52(7):695-701.
- Martínez-Martín, P. (1998). An introduction to the concept of "quality of life in Parkinson's disease". *J Neurol.* 245 Suppl 1:S2-6.
- Marttila, R.J. & Rinne, U.K. (1976). Dementia in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 54(5):431-41.
- Mattila, P.M., Røyttä, M., Torikka, H., Dickson, D.W., Rinne, J.O. (1998). Cortical Lewy bodies and Alzheimer-type changes in patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 95(6):576-82.
- Mattila, P.M., Rinne, J.O., Helenius, H., Dickson, D.W., Røyttä, M. (2000). Alpha-synuclein-immunoreactive cortical Lewy bodies are associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 100(3):285-90
- Mayeux, R., Stern, Y., Sano, M., Cote, L., Williams, J.B. (1987). Clinical and biochemical correlates of bradyphrenia in Parkinson's disease. *Neurology*;37(7):1130-4.
- Mayeux, R., Denaro, J., Hemenegildo, N., Marder, K., Tang, M.X., Cote, L.J., Stern, Y. (1992). A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia. Relationship to age and gender. *Arch Neurol.* 49(5):492-7.
- McKeith, I, Del Ser, T., Spano, P., Emre, M., Wesnes, K., Anand, R., *et al.* (2000). Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet.* 16;356(9247):2031-6.
- Melo, G. (2005). Apoio ao doente no domicílio. In Castro-Caldas, A., Mendonça, A. (Coord.) *A Doença de Alzheimer e outras Demências em Portugal.* Lisboa: Lidel, pp. 183-185

Miller, E., Berrios, G.E., Politynska, B.E. (1996). Caring for someone with Parkinson's disease: Factors that contribute to distress. *Int J Ger Psychiatry*. 11:263-8

Miyasaki, J.M., Shannon, K., Voon, V., Ravina, B., Kleiner-Fisman, G., Anderson, K., *et al.* (2006). Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. 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(7):996-1002.

Mosimann, U.P., Rowan, E.N., Partington, C.E., Collerton, D., Littlewood, E., O'Brien, J.T., *et al.* (2006). Characteristics of visual hallucinations in Parkinson disease dementia and dementia with lewy bodies. *Am J Geriatr Psychiatry*. 14(2):153-60.

Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J.D., Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*. 25;65(8):1239-45.

Neef, D., Walling, A.D. (2006). Dementia with Lewy bodies: an emerging disease. *Am Fam Physician*. 1;73(7):1223-9.

Noe, E., Marder, K., Bell, K.L., Jacobs, D.M., Manly, J.J., Stern, Y. (2004). Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord*. 19(1):60-7.

Organização Mundial de Saúde (2002). *World Population Ageing 1950-2050*. Population Division, DESA. New York: United Nations

Pankratz, N., Byder, L., Halter, C., Rudolph, A., Shults, C.W., Conneally, P.M., *et al.* (2006). Presence of an APOE4 allele results in significantly earlier onset of Parkinson's disease and a higher risk with dementia. *Mov Disord*. 21(1):45-9.

Perl, D.P., Olanow, C.W., Calne, D. (1998). Alzheimer's disease and Parkinson's disease: distinct entities or extremes of a spectrum of neurodegeneration? *Ann Neurol*. 44(3 Suppl 1):S19-31.

Perry, E.K., McKeith, I., Thompson, P., Marshall, E., Kerwin, J., Jabeen, S., *et al.* (1991). Topography, extent, and clinical relevance of neurochemical deficits in dementia of Lewy body type, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 640:197-202.

- Pillon, B., Boller, F., Levy, R., Dubois, B. (2001). Cognitive deficits and dementia in Parkinson's Disease. In Boller, F. & Cappa, S.F. (Ed.). *Handbook of neuropsychology, Vol. 6. Aging and dementia*. Amsterdam: Elsevier, pp. 311-312.
- Pluck, G.C. & Brown, R.G. (2002). Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 73(6):636-42
- Poewe, W., Wolters, E., Emre, M., Onofrij, M., Hsu, C., Tekin, S., Lane, R. EXPRESS Investigators. (2006). Long-term benefits of rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease: an active treatment extension study. *Mov Disord*; 21(4):456-61.
- Reijnders, J.S., Ehrt, U., Weber, W.E., Aarsland, D., Leentjens, A.F. (2008). A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*; 23(2):183-9; quiz 313.
- Rinne, J.O., Rummukainen, J., Paljärvi, L., Rinne, U.K. (1989). Dementia in Parkinson's disease is related to neuronal loss in the medial substantia nigra. *Ann Neurol*. 26(1):47-50.
- Rongve, A. & Aarsland, D. (2006) Management of Parkinson's disease dementia: practical considerations. *Drugs Aging*. 23(10):807-22.
- Sano, M., Stern, Y., Marder, K., Mayeux, R. (1990). A controlled trial of piracetam in intellectually impaired patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1990;5(3):230-4
- Santana, I. & Cunha, L. (2005). *Demência(s): Manual para médicos*. Coimbra: Faculdade de Medicina - Universidade de Coimbra, pp. 35, 95-103
- Scatton, B., Javoy-Agid, F., Rouquier, L., Dubois, B., Agid, Y. (1983). Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. *Brain Res*. 275(2):321-8.
- Schrag, A., Jahanshahi, M., Quinn, N. (2000a). How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. *Mov Disord*. 15(6):1112-8.
- Schrag, A., Jahanshahi, M., Quinn, N. (2000b). What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 69(3):308-12.
- Schrag A. (2004). Psychiatric aspects of Parkinson's disease--an update. *J Neurol*. 251(7):795-804.

- Schrag, A., Hovris, A., Morley, D., Quinn, N., Jahanshahi, M. (2006). Caregiver-burden in parkinson's disease is closely associated with psychiatric symptoms, falls, and disability. *Parkinsonism Relat Disord.* 12(1):35-41.
- Schüpbach, W.M., Chastan, N., Welter, M.L., Houeto, J.L., Mesnage, V., Bonnet, A.M., *et al.* (2005). Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 76(12):1640-4.
- Shannon, K.M. (2004). Movement Disorders. In Bradley, W. G., Daroff R.B., Fenichel, G.M. Jankovic. J. (Ed). *Neurology in clinical practice. Vol. II.* Boston: Butterworth Heinemann, pp. 2131-2139
- Sinanović, O., Kapidžić, A., Kovacević, L., Hudić, J., Smajlović, D. (2005). EEG frequency and cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Med Arh.* 59(5):286-7.
- Smeding, H.M., Speelman, J.D., Koning-Haanstra, M., Schuurman, P.R., Nijssen, P., van Laar T., Schmand B. (2006). Neuropsychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease: a controlled study. *Neurology.* 27;66(12):1830-6.
- Starkstein, S.E., Preziosi, T.J., Berthier, M.L., Bolduc, P.L., Mayberg, H.S., Robinson, R.G. (1989). Depression and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain.* 112 (Pt 5):1141-53.
- Starkstein, S.E., Sabe, L., Petracca, G., Chemerinski, E., Kuzis, G., Merello, M., Leiguarda, R. (1996). Neuropsychological and psychiatric differences between Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 61(4):381-7.
- Stefanova, E., Potrebic, A., Ziropadja, L., Maric, J., Ribaric, I., Kostic, V.S. (2006). Depression predicts the pattern of cognitive impairment in early Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 248(1-2):131-7.
- Stern, Y., Mayeux, R., Côté, L. (1984). Reaction time and vigilance in Parkinson's disease. Possible role of altered norepinephrine metabolism. *Arch Neurol.* 1984. 41(10):1086-9.
- Tandberg, E., Larsen, J.P., Karlsen, K. (1999). Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study. *Mov Disord.* 14(6):922-7.
- Tanner, C.M., Ottman, R., Goldman, S.M., Ellenberg, J. Chan, P., Mayeux, R., Langston, J.W. (1999). Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA.* 281(4):341-6.

- Thanvi, B.R., Munshi, S.K., Vijaykumar, N., Lo, T.C. (2003). Neuropsychiatric non-motor aspects of Parkinson's disease. *Postgrad Med J.* 79(936):561-5.
- Thommessen, B., Aarsland, D., Braekhus, A., Oksengaard, A.R., Engedal, K., Laake, K. (2002). The psychosocial burden on spouses of the elderly with stroke, dementia and Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 17(1):78-84.
- Tsai, C.H., Lo, S.K., See, L.C., Chen, H.Z., Chen, R.S., Weng, Y.H., *et al.* (2002). Environmental risk factors of young onset Parkinson's disease: a case-control study. *Clin Neurol Neurosurg.* 104(4):328-33.
- Verbaan, D., Marinus, J., Visser, M., van Rooden, S.M., Stiggelbout, A.M., Middelkoop, H.A., van Hilten, J.J. (2007). Cognitive impairment in Parkinson's disease *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 78(11): 1182-1187
- Voon, V., Kubu, C., Krack, P., Houeto, J.L., Tröster, A.I. (2006). Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Mov Disord.* 2006. Suppl 14:S305-27.
- Walsh, K. & Bennett, G. Parkinson's disease and anxiety. (2001) *Postgrad Med J.* 77(904):89-93.
- Weinstock, M., Luques, L., Bejar, C., Shoham, S. (2006). Ladostigil, a novel multifunctional drug for the treatment of dementia co-morbid with depression. *J Neural Transm Suppl.* (70):443-6.
- Weintraub, D., Moberg, P.J., Culbertson, W.C., Duda, J.E., Stern, M.B. (2004). Evidence for impaired encoding and retrieval memory profiles in Parkinson disease. *Cogn Behav Neurol.* 17(4):195-200.
- Weintraub, D., Oehlberg, K.A., Katz, I.R., Stern, M.B. (2006). Test characteristics of the 15-item geriatric depression scale and Hamilton depression rating scale in Parkinson disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 14(2):169-75.
- Wesnes, K.A., McKeith, I., Edgar, C., Emre, M., Lane, R. (2005). Benefits of rivastigmine on attention in dementia associated with Parkinson disease. *Neurology.* 22;65(10):1654-6.
- Woods, S.P. & Tröster, A.I. (2003). Prodromal frontal/executive dysfunction predicts incident dementia in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 9(1):17-24.
- Youdim, M.B. (2006). The path from anti Parkinson drug selegiline and rasagiline to multifunctional neuroprotective anti Alzheimer drugs ladostigil and m30. *Curr Alzheimer Res.* (5):541-50.

Zgaljardic, D.J., Foldi, N.S., Borod, J.C. (2004). Cognitive and behavioral dysfunction in Parkinson's disease: neurochemical and clinicopathological contributions. *J Neural Transm.* 111(10-11):1287-301.

Zweig, R.M., Cardillo, J.E., Cohen, M., Gier, S., Hedreen, J.C. (1993). The locus ceruleus and dementia in Parkinson's disease. *Neurology.* 43(5):986-91.

Anexos

Anexo 1. Mini Mental State Examination*

*Folstein, M.F., Folstein, S.E. & McHugh, P.R.(1975) Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198 versão portuguesa de Guerreiro, M. *et al.* (1994)
(disponível em www.clinicadememoria.com/docs/Mini%20Mental%20State%20Examination.pdf)

Mini Mental State Examination (MMSE)

1. Orientação (1 ponto por cada resposta correcta)

Em que ano estamos? _____
Em que mês estamos? _____
Em que dia do mês estamos? _____
Em que dia da semana estamos? _____
Em que estação do ano estamos? _____

Nota: _____

Em que país estamos? _____
Em que distrito vive? _____
Em que terra vive? _____
Em que casa estamos? _____
Em que andar estamos? _____

Nota: _____

2. Retenção (contar 1 ponto por cada palavra correctamente repetida)

"Vou dizer três palavras; queria que as repetisse, mas só depois de eu as dizer todas; procure ficar a sabê-las de cor".

Pêra _____
Gato _____
Bola _____

Nota: _____

3. Atenção e Cálculo (1 ponto por cada resposta correcta. Se der uma errada mas depois continuar a subtrair bem, consideram-se as seguintes como correctas. Parar ao fim de 5 respostas)

"Agora peço-lhe que me diga quantos são 30 menos 3 e depois ao número encontrado volta a tirar 3 e repete assim até eu lhe dizer para parar".

27_ 24_ 21_ 18_ 15_

Nota: _____

4. Evocação (1 ponto por cada resposta correcta.)

"Veja se consegue dizer as três palavras que pedi há pouco para decorar".

Pêra _____
Gato _____
Bola _____

Nota: _____

5. Linguagem (1 ponto por cada resposta correcta)

a. "Como se chama isto? Mostrar os objectos:

Relógio _____
Lápis _____

Nota: _____

b. "Repita a frase que eu vou dizer: O RATO ROEU A ROLHA"

Nota: _____

c. "Quando eu lhe der esta folha de papel, pegue nela com a mão direita, dobre-a ao meio e ponha sobre a mesa"; dar a folha segurando com as duas mãos.

Pega com a mão direita _____

Dobra ao meio _____

Coloca onde deve _____

Nota: _____

d. "Leia o que está neste cartão e faça o que lá diz". Mostrar um cartão com a frase bem legível, "FECHE OS OLHOS"; sendo analfabeto lê-se a frase.

Fechou os olhos _____

Nota: _____

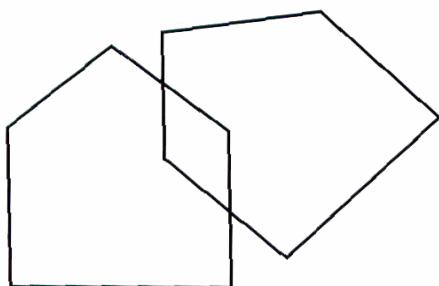
e. "Escreva uma frase inteira aqui". Deve ter sujeito e verbo e fazer sentido; os erros gramaticais não prejudicam a pontuação.

Frase:

Nota: _____

6. Habilidade Construtiva (1 ponto pela cópia correcta.)

Deve copiar um desenho. Dois pentágonos parcialmente sobrepostos; cada um deve ficar com 5 lados, dois dos quais intersectados. Não valorizar tremor ou rotação.



Cópia:

Nota: _____

TOTAL(Máximo 30 pontos): _____

Considera-se com defeito cognitivo:

- analfabetos ≤ 15 pontos
- 1 a 11 anos de escolaridade ≤ 22
- com escolaridade superior a 11 anos ≤ 27

Anexo 2. Teste do Relógio*

* Shulman, K.I., Shedletsky, R., Silver, I. (1986). The challenge of time: clock drawing and cognitive function in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*.1:135–140
(disponível em www.health.gov.bc.ca/gpac/pdf/cognitive_appendix_d.pdf)

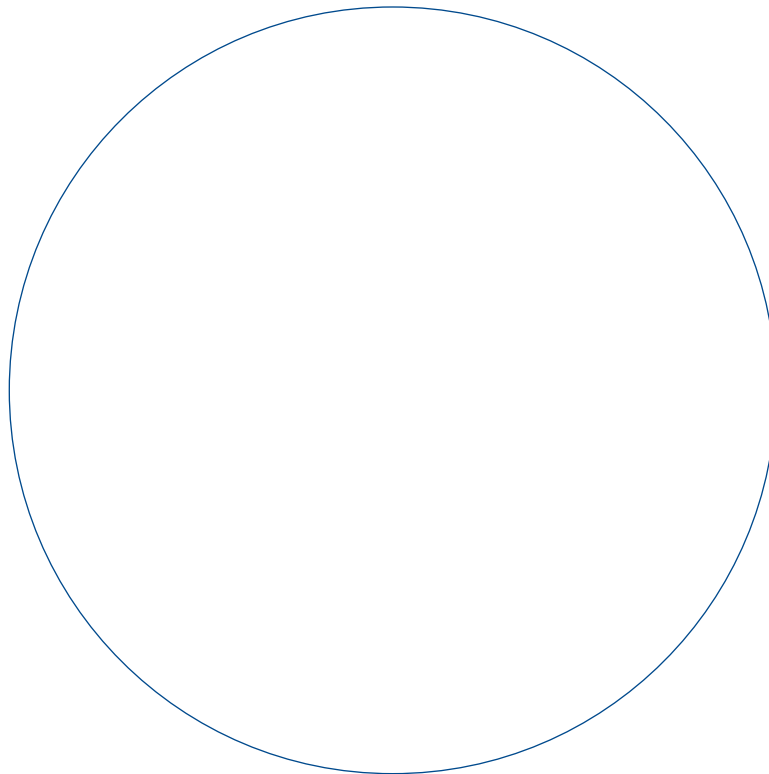
Clock Drawing Test

The clock drawing test (CDT) is a very appealing supplement to the SMMSE because it draws on a number of cognitive domains such as working memory, executive functioning (planning, conceptualizing), and visuoconstructional skills. It is also less affected by language, culture and education than many other tests.

The CDT may be completed and scored according to one of many different protocols, or more commonly, it can be administered and rated in an informal and subjective manner such as the following:

- Present the patient with a pre-drawn circle about 10 cm in diameter
- Ask the patient to place the numbers on the circle like a clock. Note whether the patient uses appropriate planning in distributing the numbers properly, or whether the patient perseverates or forgets the task and continues numbering past 12
- Ask the patient to place hands on the clock showing the time to be 10 minutes after 11. Patients with faulty conceptualization may be drawn to placing the hands at 10 and 11 rather than at 11 and 2, or they may fail the task completely

Fold along this line to administer



Anexo 3. Neuropsychiatric Inventory*

* Cummings, J.L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D.A., Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 44(12):2308-14.
(disponível em www.psychiatrist.com/pcc/pccpdf/v05n04/v05n0403.pdf)

Appendix 1. The Neuropsychiatric Inventory Questionnaire^a

Subject: _____ Informant: Spouse Child Other Date: _____

Please answer the following questions based on changes that have occurred since the patient first began to experience memory problems.

Circle "Yes" only if the symptom(s) has been present in the last month.

Otherwise, circle "No". For each item marked "Yes":

- a) Rate the SEVERITY of the symptom (how it affects the patient):
 - 1 = Mild (noticeable, but not a significant change)
 - 2 = Moderate (significant, but not a dramatic change)
 - 3 = Severe (very marked or prominent, a dramatic change)
- b) Rate the DISTRESS you experience due to that symptom (how it affects you):
 - 0 = Not distressing at all
 - 1 = Minimal (slightly distressing, not a problem to cope with)
 - 2 = Mild (not very distressing, generally easy to cope with)
 - 3 = Moderate (fairly distressing, not always easy to cope with)
 - 4 = Severe (very distressing, difficult to cope with)
 - 5 = Extreme or Very Severe (extremely distressing, unable to cope with)

Please answer each question carefully. Ask for assistance if you have any questions.

Delusions	Does the patient have false beliefs, such as thinking that others are stealing from him/her or planning to harm him/her in some way?		SEVERITY: 1 2 3	DISTRESS: 0 1 2 3 4 5
Yes No				
Hallucinations	Does the patient have hallucinations such as false visions or voices? Does he or she seem to hear or see things that are not present?		SEVERITY: 1 2 3	DISTRESS: 0 1 2 3 4 5
Yes No				
Agitation/Aggression	Is the patient resistive to help from others at times, or hard to handle?		SEVERITY: 1 2 3	DISTRESS: 0 1 2 3 4 5
Yes No				
Depression/Dysphoria	Does the patient seem sad or say that he/she is depressed?		SEVERITY: 1 2 3	DISTRESS: 0 1 2 3 4 5
Yes No				
Anxiety	Does the patient become upset when separated from you? Does he/she have any other signs of nervousness such as shortness of breath, sighing, being unable to relax, or feeling excessively tense?		SEVERITY: 1 2 3	DISTRESS: 0 1 2 3 4 5
Yes No				
Elation/Euphoria	Does the patient appear to feel too good or act excessively happy?		SEVERITY: 1 2 3	DISTRESS: 0 1 2 3 4 5
Yes No				
Apathy/Indifference	Does the patient seem less interested in his/her usual activities or in the activities and plans of others?		SEVERITY: 1 2 3	DISTRESS: 0 1 2 3 4 5
Yes No				
Disinhibition	Does the patient seem to act impulsively, for example, talking to strangers as if he/she knows them, or saying things that may hurt people's feelings?		SEVERITY: 1 2 3	DISTRESS: 0 1 2 3 4 5
Yes No				
Irritability/Lability	Is the patient impatient and cranky? Does he/she have difficulty coping with delays or waiting for planned activities?		SEVERITY: 1 2 3	DISTRESS: 0 1 2 3 4 5
Yes No				
Motor disturbance	Does the patient engage in repetitive activities such as pacing around the house, handling buttons, wrapping string, or doing other things repeatedly?		SEVERITY: 1 2 3	DISTRESS: 0 1 2 3 4 5
Yes No				
Nighttime behaviors	Does the patient awaken you during the night, rise too early in the morning, or take excessive naps during the day?		SEVERITY: 1 2 3	DISTRESS: 0 1 2 3 4 5
Yes No				
Appetite/Eating	Has the patient lost or gained weight, or had a change in the type of food he/she likes?		SEVERITY: 1 2 3	DISTRESS: 0 1 2 3 4 5
Yes No				

^aReprinted with permission from Cummings et al.¹⁶ This questionnaire may be photocopied for clinical use in the physician's office. Developed by D. Kaufer, M.D. Final version 6/99. All rights reserved, Jeffrey L. Cummings, M.D.

Anexo 4. Geriatric Depression Scale*

* Yesavage, J.A., Brink, T.L., Rose, T.L., Lum, O., Huang, V., Adey, M.B., Leirer, V.O (1983).
Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report.
Journal of Psychiatric Research 17: 37-49
(disponível em www.depression-help-resource.com/geriatric-depression-scale.pdf e em
www.mhsfopcls.com/downloads/ger_dep_scl.pdf)

Geriatric Depression Scale

Date: _____

Please read each question and select the best answer that describes how you've been feeling in the past **week**.

Make check mark (✓) in appropriate column.	Yes	No
1. Are you basically satisfied with your life?		
2. Have you dropped many of your activities and interests?		
3. Do you feel that your life is empty?		
4. Do you often get bored?		
5. Are you hopeful about the future?		
6. Are you bothered by thoughts you can't get out of your head?		
7. Are you in good spirits most of the time?		
8. Are you afraid that something bad is going to happen to you?		
9. Do you feel happy most of the time?		
10. Do you often feel helpless?		
11. Do you often get restless and fidgety?		
12. Do you prefer to stay at home, rather than going out and doing new things?		
13. Do you frequently worry about the future?		
14. Do you feel you have more problems with memory than most?		
15. Do you think it is wonderful to be alive now?		
16. Do you often feel downhearted and blue?		
17. Do you feel pretty worthless the way you are now?		
18. Do you worry a lot about the past?		
19. Do you find life very exciting?		
20. Is it hard for you to get started on new projects?		
21. Do you feel full of energy?		
22. Do you feel that your situation is hopeless?		

Make check mark (✓) in appropriate column.	Yes	No
23. Do you think that most people are better off than you are?		
24. Do you frequently get upset over little things?		
25. Do you frequently feel like crying?		
26. Do you have trouble concentrating?		
27. Do you enjoy getting up in the morning?		
28. Do you prefer to avoid social gatherings?		
29. Is it easy for you to make decisions?		
30. Is your mind as clear as it used to be?		

Reference: Yesavage, J.A., Brink, T.L., Rose, T.L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., Leirer, V.O. (1983). Development and Validation of a Geriatric Depression Screening Scale: A Preliminary Report. *Journal of Psychiatric Research*, 17: 37-49.

Scoring for Geriatric Depression Scale

Scoring Directions: 1) For each question, look up your response and circle the corresponding score (0-1). 2) Calculate your Total Score by adding up all the "1" values.

Make check mark (✓) in appropriate column.	Yes	No
1. Are you basically satisfied with your life?	0	1
2. Have you dropped many of your activities and interests?	1	0
3. Do you feel that your life is empty?	1	0
4. Do you often get bored?	1	0
5. Are you hopeful about the future?	0	1
6. Are you bothered by thoughts you can't get out of your head?	1	0
7. Are you in good spirits most of the time?	0	1
8. Are you afraid that something bad is going to happen to you?	1	0
9. Do you feel happy most of the time?	0	1
10. Do you often feel helpless?	1	0
11. Do you often get restless and fidgety?	1	0
12. Do you prefer to stay at home, rather than going out and doing new things?	1	0
13. Do you frequently worry about the future?	1	0
14. Do you feel you have more problems with memory than most?	1	0
15. Do you think it is wonderful to be alive now?	0	1
16. Do you often feel downhearted and blue?	1	0
17. Do you feel pretty worthless the way you are now?	1	0
18. Do you worry a lot about the past?	1	0
19. Do you find life very exciting?	0	1
20. Is it hard for you to get started on new projects?	1	0
21. Do you feel full of energy?	0	1
22. Do you feel that your situation is hopeless?	1	0

Make check mark (✓) in appropriate column.	Yes	No
23. Do you think that most people are better off than you are?	1	0
24. Do you frequently get upset over little things?	1	0
25. Do you frequently feel like crying?	1	0
26. Do you have trouble concentrating?	1	0
27. Do you enjoy getting up in the morning?	0	1
28. Do you prefer to avoid social gatherings?	1	0
29. Is it easy for you to make decisions?	0	1
30. Is your mind as clear as it used to be?	0	1
Total Score:		

Scoring Results:

Total Score: 0-9 = normal; 10-19 = mild depression; 20-30 = severe depression
 If your score indicates depression, see a health care/mental health professional for further evaluation and treatment. Bring these test results to your appointment.

Geriatric Depression Scale (Short Form)

Patient's Name: _____

Date: _____

Instructions: Choose the best answer for how you felt over the past week.

No.	Question	Answer	Score
1.	Are you basically satisfied with your life?	YES / NO	
2.	Have you dropped many of your activities and interests?	YES / NO	
3.	Do you feel that your life is empty?	YES / NO	
4.	Do you often get bored?	YES / NO	
5.	Are you in good spirits most of the time?	YES / NO	
6.	Are you afraid that something bad is going to happen to you?	YES / NO	
7.	Do you feel happy most of the time?	YES / NO	
8.	Do you often feel helpless?	YES / NO	
9.	Do you prefer to stay at home, rather than going out and doing new things?	YES / NO	
10.	Do you feel you have more problems with memory than most?	YES / NO	
11.	Do you think it is wonderful to be alive?	YES / NO	
12.	Do you feel pretty worthless the way you are now?	YES / NO	
13.	Do you feel full of energy?	YES / NO	
14.	Do you feel that your situation is hopeless?	YES / NO	
15.	Do you think that most people are better off than you are?	YES / NO	
TOTAL			

Scoring:

Assign one point for each of these answers:

- | | | | | |
|--------|--------|--------|---------|---------|
| 1. NO | 4. YES | 7. NO | 10. YES | 13. NO |
| 2. YES | 5. NO | 8. YES | 11. NO | 14. YES |
| 3. YES | 6. YES | 9. YES | 12. YES | 15. YES |

A score of 0 to 5 is normal. A score above 5 suggests depression.

Source:

- Yesavage J.A., Brink T.L., Rose T.L. et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. J. Psychiatr. Res. 1983; 17:37-49.