



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

O significado clínico das alucinações nas doenças neurodegenerativas do Sistema Nervoso Central e particularmente no Parkinson

Sami Leandro Parkkali da Silva

Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professor Doutor Francisco José Alvaréz Pérez

Covilhã, Maio de 2019

Dedicatória

Este trabalho que marca o final de um curso longo, e o início de uma vida independente e de serviço pelo bem-estar dos demais, é dedicado aos meus avós.

Não digas nada

Nem mesmo a verdade

Há tanta suavidade em nada se dizer

E tudo se entender -

Tudo metade

De sentir e de ver

Não digas nada

Deixa esquecer.

Fernando Pessoa, in “Cancioneiro”

Agradecimentos

Os meus sinceros agradecimentos ao Professor Doutor Francisco Alvaréz pela ajuda, paciência e dedicação nesta jornada.

Obrigado à minha família e amigos da escola e universidade que me acompanharam nos momentos respetivos, até aqui.

Obrigado à Faculdade de Ciências da Saúde por me ter protegido de todo e qualquer risco à minha integridade física e mental, sempre com justiça e competência.

Resumo

Por definição, as verdadeiras alucinações são concebidas como indistinguíveis das percepções reais, excetuando o facto de que não há um estímulo. Para estes propósitos, uma percepção real ocorre no espaço objetivo externo, tem um carácter de objetividade, é recebida pela pessoa que a experiencia com uma atitude de passividade, e os elementos sensoriais são marcantes, frescos e constantes, sendo inalteráveis pela vontade própria.

Na essência da distinção está o conceito de que as alucinações "verdadeiras", independentemente de qualquer outra característica, são sinal de doença mental.

As alucinações, apresentaram uma incidência de 4-5% na população geral no estudo Epidemiologic Catchment Area.

Estudos neuropatológicos recentes mostraram que alucinações ocorrem em sinucleinopatias e são um preditor significativo de depósitos de corpos de Lewy. Portanto, as alucinações são uma característica da doença de Parkinson e da demência com corpos de Lewy

As alucinações são um sintoma não motor comum da doença de Parkinson, ocorrendo em até 44% dos pacientes. As alucinações visuais são em sua maioria complexas e cinemáticas; O insight preservado ou perturbado sobre a natureza das alucinações é um importante fator prognóstico, embora, eventualmente, todas as alucinações venham a apresentar-se num estado de insight reduzido.

Teorias atuais sobre a origem das alucinações apontam para disfunção visual, overflow de sonhos e comprometimento cognitivo, mas objeções pode ser levantada para cada um dos modelos. A compreensão da origem das alucinações é necessária para o desenvolvimento de tratamentos: todas as avaliações dos tratamentos foram focadas na psicose, e somente a clozapina obteve avaliações baseadas em evidências positivas sobre a eficácia.

No entanto, é provável que os inibidores de colinesterase, antipsicóticos e agentes anti-5-hidroxitriptamina³ e drogas que atuam na regulação do sono tenham efeitos diferentes e talvez opostos em diferentes tipos de alucinações, sejam eles acompanhados por insight perturbado, distúrbios do sono ou outras características psicóticas.

As alucinações visuais no início do curso de uma doença demencial são mais comuns na doença de corpos de Lewy cortical do que na doença de Alzheimer. As alucinações visuais em pacientes com doença de Alzheimer estão associadas a distúrbios comportamentais graves específicos. Além disso, a ocorrência de alucinações em indivíduos com doença de Alzheimer

O significado clínico das alucinações nas doenças neurodegenerativas do Sistema Nervoso Central e particularmente no Parkinson

está associada a um rápido declínio cognitivo, distúrbios da linguagem, agressão e hostilidade.

Uma vez que a presença de alucinações visuais em indivíduos com doença de Parkinson prediz demência, a necessidade de institucionalização e subsequente mortalidade, a prevenção e tratamento vigoroso de alucinações é de grande relevância nesta patologia assim como nas outras doenças neurodegenerativas.

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas seguintes bases de dados: Medline / PubMed, Medscape, E-medicine, além de diversos livros de referência sobre a especialidade. Esta pesquisa foi realizada em inglês.

Após uma pesquisa detalhada, podemos apontar que as alucinações têm grande importância dado que predizem uma maior taxa de mortalidade e complicações em doenças neurodegenerativas, especialmente Parkinson. Portanto, é de suma relevância investigar melhor a fisiopatologia das alucinações, a fim de ter um tratamento eficiente para elas.

Abstract

By definition, true hallucinations are conceived of as indistinguishable from real perceptions except that there is no stimulus. For these purposes, a real perception occurs in external objective space, has a character of objectivity, is received by the person experiencing it with an attitude of passivity, and the sensory elements which are full, fresh, and constant are unalterable by individual will. (1)

At the heart of the distinction is the notion that ‘true’ hallucinations, irrespective of any other feature, signal serious mental illness. (1)

Hallucinations, a common experience, exhibited an incidence of 4-5% in the general population in the Epidemiologic Catchment Area study. (2)

Recent neuropathological studies showed that hallucinations occur in synucleinopathies and are a significant predictor of Lewy Body depositions. Therefore, hallucinations are a hallmark of Parkinson’s disease and of Dementia with Lewy bodies. (3)

Hallucinations are a common non motor symptom of Parkinson’s disease (PD), occurring in as many as 44% of patients. Visual hallucinations are mostly complex and kinematic; preserved or disturbed insight on the nature of hallucinations is a major prognostic factor, although eventually all hallucinations will present with reduced insight. (3,4)

Current theories on the origin of hallucinations point to visual dysfunction, dream overflow, and cognitive impairment, yet objection can be raised on each one of the models. Understanding of the origin of hallucinations is required in order to develop treatments: all treatments evaluations were focused in general on psychosis, and only clozapine obtained positive evidence-based ratings on efficacy. (3,4)

However, it is likely that cholinesterase inhibitors, antipsychotics and anti-5-hydroxytryptamine₃ agents and drugs acting on sleep regulation will have different and perhaps opposite effects on different types of hallucinations, whether they are accompanied by disturbed insight, sleep disorders or other psychotic features. (3)

Visual hallucinations early in the course of a dementing illness are more common in cortical Lewy body disease than in Alzheimer’s disease. Visual hallucinations in persons with Alzheimer’s disease are associated with specific serious behavioral disturbances. Additionally, the occurrence of hallucinations in individuals with Alzheimer’s disease is associated with rapid cognitive decline, receptive language disorders, aggression, and hostility. (2)

Since the presence of visual hallucinations in individuals with Parkinson’s disease predicts dementia, permanent nursing home placement, and subsequent mortality, prevention and vigorous treatment of hallucinations is needed. (2,4,5)

O significado clínico das alucinações nas doenças neurodegenerativas do Sistema Nervoso Central e particularmente no Parkinson

The literature search was performed using the following databases: Medline/PubMed, Medscape, E-medicine as well as several reference books on the specialty. This research was conducted in English.

After a detailed research we can point out that hallucinations have greater importance as they predict mortality and complications in neurodegenerative disease especially Parkinson's. Therefore, it is of the utmost relevance to further investigate the pathophysiology of the hallucinations in order to have an efficient treatment for them.

Metodologia

A metodologia deste trabalho baseou-se numa pesquisa bibliográfica nas bases de dados Medline/Pubmed, Medscape, e-medicine, tal como alguns livros da especialidade. Restringiu-se a consulta a artigos publicados em língua inglesa, as referências relevantes para o tema em análise não se encontram limitadas por um período temporal mas foi atribuída preferência a artigos recentes e estudos envolvendo uma maior amostra. Esta pesquisa foi realizada a partir das seguintes palavras-chave: “hallucinations”, “causality”, “parkinson disease”, “alzheimer disease”, “dementia”, “neurodegenerative diseases”, “huntington disease”.

Índice

Introdução.....	1
Capítulo 1 - As alucinações.....	2
Capítulo 2 - Tipos de Alucinações.....	6
Alucinações auditivo-verbais	6
Teorias.....	7
Alucinações visuais	8
AV na demência de corpos de Lewy	8
AV no Alzheimer	9
E as alucinações na esquizofrenia?	9
Síndrome de Charles Bonnet	9
Capítulo 3 - Doença de Parkinson	11
Introdução.....	11
Epidemiologia	11
Diagnóstico.....	11
Diagnóstico diferencial	13
Tratamento	14
Flutuações motoras.....	15
Complicações não-motoras.....	16
Capítulo 4 - Alucinações na doença de Parkinson.....	18
Alucinações visuais na Doença de Parkinson	19
AV na Doença de Parkinson - achados imagiológicos	20
Alucinações olfativas na Doença de Parkinson	23
Capítulo 5 - Conclusão	26
Referências bibliográficas	27

Lista de Tabelas

Tabela I - Alterações corticais associadas com alucinações visuais	10
Tabela II - Dados da demografia, tratamento e doença no grupo de pacientes com Doença de Parkinson	20

Lista de Acrónimos

AAV	Alucinações Auditivo Verbais
AV	Alucinações Visuais
AO	Alucinações olfativas
COMT	Catecol-o-metiltransferase
DA	Doença de Alzheimer
DCL	Demência por corpos de Lewy
DCR	Distúrbio comportamental do sono REM
DP	Doença de Parkinson
GABA-A	Ácido gama-aminobutírico do tipo A
LSD	Dietilamida do ácido lisérgico
MAO-B	Inibidores da monoaminaoxidase B
PET	Tomografia por emissão de positrões
SNC	Sistema Nervoso Central
SPECT	Tomografia por emissão de fóton único

Introdução

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais frequente, superada apenas pela doença de Alzheimer. (6)

Na Europa, a sua incidência encontra-se entre 11 a 19/100 000 casos/ano e a prevalência entre 108 a 257/100 000 casos/ano sendo menor em asiáticos e negros. (6,7)

As alucinações são o sintoma neuropsiquiátrico mais comum da DP, ocorrendo em até 44% dos pacientes. As alucinações podem ser atribuídas a múltiplos fatores como farmacologia, patologia, depressão, défice cognitivo e distúrbios do ciclo sono-vigília. A investigação demonstrou que as alucinações são um fator de risco para piores outcomes clínicos como morbidade, institucionalização e declínio cognitivo. (4)

As AV ocorrem em 27% das pessoas com psicose sendo comuns em idosos, com taxa de até 93% em doentes com demência por corpos de Lewy, 75% com doença de parkison e até 60% em doença ocular. (8)

As AV são o tipo de alucinação mais prevalente na doença de Parkinson, e estão associadas a pior prognóstico, declínio cognitivo, maior angústia e maior taxa de passagem de vida independente para institucionalização ou de dependência para atividades da vida diária. Há uma necessidade de entender melhor como tratar o sintoma e prevenir tais resultados, mas há uma falta atual de evidências. (5)

O objetivo do presente trabalho é estudar a frequência, características e tratamento das alucinações nas doenças neurodegenerativas e, particularmente, na doença de Parkinson.

Capítulo 1 - As alucinações

Por definição, as alucinações “verdadeiras” são preconizadas como indistinguíveis de percepções reais, excepto no facto de que não existe um estímulo para as mesmas. Nestas circunstâncias, uma percepção real ocorre num espaço objetivo externo, tem carácter de objetividade, é recebido pela pessoa que a experiencia com uma atitude de passividade, e os elementos sensoriais são cheios, vivos, constantes e inalteráveis pela vontade própria. (1)

Então, as alucinações são percepções sensoriais sem estímulos ambientais que podem ser sensações simples incluindo auditivas, gustativas, olfativas, táteis e visuais ou podendo estas ser misturadas; ou, de outro modo, serem combinações complexas de sensações simples. As alucinações devem ser distinguidas de delírios ou pseudo-alucinações dado que estas são interpretações erradas de um dado estímulo. (1,2)

As alucinações complexas podem ser: autoscópicas, cenestésicas, experienciais, cinéticas ou sinestésicas. As alucinações apresentaram uma incidência de 4-5% na população geral no estudo epidemiológico Catchment Area. (2)

Apesar de não se saber a causa e a patogénese exata das alucinações, a evidência aponta múltiplos fatores para o fenómeno alucinatório, desde influências inibitórias a alterações nos níveis dos neurotransmissores. (9)

Hughlings Jackson (1932) sugeriu que as alucinações ocorrem quando a influência inibitória dos níveis cerebrais superiores estão comprometidos, levando, assim, a atividade intermédia que leva consequentemente às alucinações. (9)

Penfield et al. (1950) demonstrou que estimulação nervosa de determinadas estruturas subcorticais induziram diferentes tipos de alucinações, o que faz crer que uma excitação anormal do cérebro produz alucinações. (9)

A teoria de dissociação neurofisiológica de Marrazi (1970) propõe que as alucinações resultam de uma dissociação entre o córtex sensorial primário e as áreas de associação cortical, que exercem uma influência regulatória. (9)

Com estas três teorias pode observar-se então que existe algum papel quer da excitação cerebral, quer da inibição na etiologia dos fenómenos alucinatórios, o que é confirmado pelas evidências clínicas do efeito dos neurotransmissores. Por exemplo, a dopamina, na esquizofrenia, apresenta-se em alta concentração no sistema límbico e parece ter um fator preponderante no desenvolvimento das alucinações. As medicações antipsicóticas que bloqueiam a atividade dopaminérgica a nível central, melhoram os sintomas. (9)

O significado clínico das alucinações nas doenças neurodegenerativas do Sistema Nervoso Central e particularmente no Parkinson

O facto da dopamina, em altas concentrações, ter um papel, preponderante, no aparecimento das alucinações na esquizofrenia é apoiada pela indução de alucinações por fármacos como L-dopa, metifenidato, bromocriptina, pramipexol, que têm uma ação dopaminérgica forte. (9)

O facto de que as alucinações foram descritas em DP antes da introdução de L-dopa sugere que estados hipodopaminérgicos também induzem alucinações, suportando assim as teorias mais antigas acerca da desregulação entre processos excitatórios e inibitórios. (9)

A alteração da consciência e as alucinações foram amplamente descritas desde a antiguidade, como efeito de membros da família de plantas Solanaceae que contêm escopolamina, atropina e outros agentes antimuscarínicos. As alucinações ocorrem em cerca de 30% dos pacientes com doença de Alzheimer (DA) e 60% em pacientes com demência por corpos de Lewy (DCL), que se caracterizam pela redução da acetilcolina e anormalidades na expressão de recetores nicotínicos e muscarínicos. Estes factos sugerem que a transmissão de acetilcolina têm influência na génese das alucinações. (9)

Há substâncias químicas alucinogénicas como LSD, mescalina, ecstasy que, pelo menos em parte, são agonistas ou agonistas parciais do recetor 5HT_{2A}. As alucinações foram também descritas como efeitos adversos de inibidores seletivos de recaptção de serotonina, que aumenta a biodisponibilidade de serotonina na fenda sináptica. Assim, postula-se que a serotonina tenha um papel nas alucinações. (9)

O possível papel do glutamato, na génese das alucinações é postulado pelos achados de que antagonistas do glutamato, como a ketamina, induzem alucinações. Isto levou à hipótese de que sintomas psicóticos podem ser atribuídos em parte à hipofunção dos recetores de NMDA. (9)

Estudos, usando PET e SPECT, mostraram que ligandos do recetor GABA-A mostram maior intensidade nas alucinações, quando a força de ligação ao recetor GABA-A se encontra diminuída, especialmente na região medial temporal esquerda. (9)

A teoria da libertação perceptual de West (1975) postula que a presença de um mecanismo de censura no cérebro que, ativamente, exclui da consciência, a maioria das informações sensoriais percebidas pelo cérebro. Quando este mecanismo está em privação, ou incapacidade de receber input sensorial, as percepções ou partes de memória emergem na consciência e os indivíduos experienciam alucinações. Isto explica a ocorrência de alucinações seguidas de privação sensorial específica. (9)

Com base nas hipóteses neurofisiológicas e dos neurotransmissores, compreendemos o quão difícil se torna encontrar evidências claras da génese das alucinações e muitos fatores

O significado clínico das alucinações nas doenças neurodegenerativas do Sistema Nervoso Central e particularmente no Parkinson

parecem ter grande relevância. Assim, temos de pensar que as alucinações podem ocorrer de várias formas e com diferentes causas, o que poderá ser importante para, no futuro, se controlar os sintomas e, quiçá, prevenir o aparecimento de alucinações que tantas comorbidades trazem aos pacientes.

As alucinações são muito mais comuns na sinucleinopatias do que nas taupatias. As razões para isto ainda não se encontram totalmente definidas mas a propagação da doença pode ser uma das explicações. (10)

A sinucleína é uma proteína solúvel e o gene encontra-se no cromossoma 4. A família da sinucleína consiste em alpha, beta, gamma e sinorretina. A agregação de sinucleína alpha é um componente chave dos corpos de Lewy. Na atrofia de múltiplos sistemas, a sinucleína alpha agregada é um componente das inclusões citoplasmáticas das células gliais. (10)

Já as taupatias são marcadas por agregações da proteína tau, um microtúbulo proteico envolvido no transporte axonal. Proteína tau fosforiladas constituem os novos neurofibrilares que definem a DA com as placas de amiloide. (10)

Défices cognitivos e défices visuais foram identificados como patofisiologicamente relevantes. Pacientes com DP mostram défices progressivos de discriminação de cores e sensibilidade de contraste, sendo estes défices significativamente piores em pacientes com AV. (10)

As AV no início da demência são mais comuns na DCL do que na DA. As alucinações visuais na DA estão associadas a distúrbios comportamentais significativos. Adicionalmente, a ocorrência de alucinações em indivíduos com DA está associado a um rápido declínio cognitivo, agressividade, hostilidade. (2)

As alucinações visuais estão associadas com um pior prognóstico, maior declínio cognitivo, maior angústia e maior taxa de mudança de vida independente para institucionalização ou necessidade de cuidador, em múltiplas doenças. Há uma necessidade de compreender melhor como tratar o sintoma e prevenir os piores outcomes. Contudo, atualmente há uma falta de evidência. Perceber se as mudanças corticais e a etiologia para as alucinações visuais são as mesmas ou variam consoante a doença, é importante para poder intervir de acordo com isso. (5)

A pobre acuidade visual está associada a alucinações visuais nos pacientes com doença de Parkinson. (2) Dado que a presença de AV em indivíduos com DP prediz demência, necessidade de institucionalização permanente em lares e subsequente mortalidade, a prevenção e o tratamento agressivo das alucinações é necessário. (2)

As alucinações são o sintoma neuropsiquiátrico mais comum da DP, ocorrendo em até 44% dos pacientes. As alucinações podem ser atribuídas a múltiplos fatores como farmacologia, patologia, depressão, défices cognitivos e distúrbios do ciclo sono-vigília. A investigação

demonstrou que as alucinações são um fator de risco para piores outcomes clínicos como morbidade, institucionalização e declínio cognitivo assim como se verificou na DA. (4)

Enquanto que uma percentagem significativa dos pacientes com DP, relata que as suas alucinações se encaixam num única modalidade sensorial, aproximadamente 30% dos pacientes apresentam alucinações multimodais. A maioria desses pacientes descreve alucinações visuais primárias acompanhadas de experiências dentro de uma segunda modalidade, incluindo fenómenos auditivos, olfativos, somáticos ou gustativos. (4)

Esforços para fornecer uma descrição fisiopatológica unificadora das alucinações em DP descreveram um modelo de três fatores de bloqueio aberrante que inclui vários graus de:

- (1) comprometimento nos níveis internos de ativação e alerta;
- (2) distúrbios no processamento visual;
- (3) ruptura na interação entre ativação e entrada sensorial. A maioria dos estudos mostrou que pacientes com DP com alucinações apresentam maiores défices cognitivos do que pacientes sem alucinações. (4)

As AV ocorrem mais frequentemente na DP e DCL mas são sub-reportados noutras causas neurodegenerativas de parkinsonismo como paralisia supranuclear progressive, atrofia de sistemas múltiplos e síndrome de degeneração corticobasal. Este sinal clínico pode ser útil no diagnóstico diferencial de parkinsonismo. A evidência de que as AV podem ser específicas para patologias relacionadas com os corpos de Lewy refletem uma maior vulnerabilidade dos sistemas visuais para DP e DCL comparativamente com outras doenças neurodegenerativas. (8)

Capítulo 2 - Tipos de Alucinações

Alucinações auditivo-verbais

As alucinações auditivo-verbais (AAV) podem ocorrer em indivíduos sem doenças do foro mental e neurológico e, em até 20% da população. É importante verificar se estas AAV são idênticas às que ocorrem em pessoas com doenças psicóticas ou neurológicas. (1)

As alucinações auditivo-verbais ocorrem em 70% do pacientes com esquizofrenia, 23% dos pacientes com doença bipolar, 46% dos pacientes com distúrbio da personalidade borderline e foram reportados em cerca de 10-20% da população geral. (1)

A falta de um teste físico para as AAV, resultam em que os dados sejam baseados na auto relato de experiências, apresentação subjetiva, história clínica e corroboração para determinar quando um grupo de sintomas se traduzem num diagnóstico, e justificam um tratamento. (1)

Estas “vozes” podem ser únicas ou múltiplas, masculinas, femininas ou ambas e podem ser pessoas familiares ou desconhecidas. (1)

Em termos do conteúdos das AAV, as alucinações de comando têm recebido a maior parte da atenção, mesmo não tendo poder de diagnóstico. Isto é devido ao facto de que serem clinicamente importantes dado que o paciente pode ter ações que ponham em perigo a vida dos outros e/ou a dele mesmo. Ouvir uma voz dominante é, também, clinicamente relevante e diretamente associado a depressão psicótica, suicídio e violência. (1)

Encontrou-se evidência de que pacientes com AAV apresentam atividade aumentada no giro parahipocampal e na amígdala, durante um teste auditivo e durante o processamento de palavras emocionais. Isto sugere que as áreas de controlo emocional, os circuitos sinápticos envolvidos na produção de voz e o processamento de emoções podem ser bastantes diferentes em pacientes com AAV. (1)

Noutro estudo, encontrou-se evidência de que as AAV, na esquizofrenia, podem estar associadas a distúrbios funcionais nos circuitos cerebrais de processamento de emoções, com reduzida responsividade a estímulos negativos na amígdala e no hipocampo. (1)

Há relatos significativos de sintomas pós-traumáticos em psicose, com alguns a sugerir trauma emocional como causa da psicose, mediada por instabilidade emocional e reatividade ao stress. Contudo, a resposta afetiva pode não explicar a diferenças nas AAV entre uma doença psicótica, distúrbios de personalidade e stress pós-traumático, caso existam sequer diferenças. Portanto, esta é uma área aberta à investigação. (1)

Teorias

A teoria de impaired self-monitoring nas AAV postula que os pacientes não estão conscientes de pensamentos gerados por eles próprios e que, sendo assim, concluem que existe alguém, externo a eles, que é o responsável por tais pensamentos. É argumentado que estes défices explicam uma base de sintomas da esquizofrenia, como a confusão do self e não-self, incluindo as AAV, fenómenos de passividade e delírio de controlo. (1)

Há sugestões de que as AAV podem estar relacionadas com um erro no “corollary discharge”. Este é o processo que diz respeito ao início de um pensamento ou acto, como o discurso, acompanhado por uma alteração nos impulsos neuronais que alerta o indivíduo de que o pensamento ou acto é gerado por ele mesmo. Foi mostrado que pacientes com AAV atribuem o seu próprio discurso a fontes externas. Isto sugere que na esquizofrenia há erros nesta codificação que explicam a atribuição incorreta de discurso gerado internamente a uma fonte externa. (1)

Contudo, a severidade e complexidade das AAV (múltiplas vozes, comentários em tempo real) não podem ser explicadas inteiramente por esta teoria. (1)

Outro modelo propõe que as AAV se geram a partir da ativação de memórias aberrantes e monitorização interna, que encaixa particularmente nas vozes das experiências traumáticas. A falência na inibição de lembrar e ativação não pretendida de memórias resulta em memórias intrusivas, que aparecem fora de contexto e com a percepção de “otherness”. (1)

Este modelo tem despertado muito interesse e gerado especulação no papel causal do trauma na experiência psicótica. A atribuição errónea da memória interna a uma fonte externa leva a uma redução na angústia e explicações delirantes da experiência, protegendo contra a verdadeira natureza da memória traumática. A hiperativação hipocampal é evidente durante uma alucinação, suportando este modelo de AAV como intrusões traumáticas. (1)

Mesmo havendo evidência a sugerir um incidência superior de eventos traumáticos na infância em pacientes com psicose, e particularmente nos que apresentam alucinações; as memórias intrusivas não justificam a severidade e complexidade das AAV, sendo as vozes neutras a comentar determinadas ações ou as vozes benevolentes percebidas como conforto (frequentes em doenças psicóticas), um exemplo disto. (1)

Contudo, a psicopatologia descritiva permanece grandemente influenciada por perspectivas históricas e estudos fenomenológicos modernos são relativamente escassos. (1)

Alucinações visuais

As alucinações visuais são definidas como uma percepção visual que ocorre quando o sujeito está acordado, não sendo causado por um estímulo externo nem controlado voluntariamente. Normalmente, as alucinações visuais são complexas, representando pessoas, figuras ou faces. Menos comuns são as alucinações simples em que as pessoas veem linhas, pontos ou flashes. (11)

As AV ocorrem em 27% das pessoas com psicose sendo comuns em idosos, com taxa de até 93% em doentes com demência por corpos de Lewy, até 75% com doença de Parkinson e até 60% em doença ocular. (11)

As AV estão associadas a pior prognóstico, maior declínio cognitivo, maior angústia e maior taxa de passagem de vida independente para institucionalização ou dependência para atividades da vida diária. Há uma necessidade de entender melhor como tratar o sintoma e prevenir tais resultados, mas há uma falta atual de evidências. (5)

Compreender se as alterações corticais predisponentes às alucinações visuais são iguais ou diferentes entre as condições ajudará a conceber futuros ensaios clínicos de tratamento. Se o mecanismo que predispõe às alucinações visuais é sempre o mesmo, um tratamento pode ser efetivo para todas as condições clínicas. Pelo contrário, se houver vários mecanismos distintos que predispõem às alucinações visuais, um tipo diferente de tratamento pode ser necessário para cada mecanismo, com combinações individualizadas de tratamento para pacientes cujas alucinações visuais são causadas por mais de um mecanismo. (5)

A intuição clínica de Morsier de que as AV são associadas a actividade aberrante nos circuitos visuais parece estar correta. A evidência revista aponta para atrofia nos lobos occipitais e parietais em pacientes susceptíveis a AV, independentemente do contexto clínico. Se as regiões frontais e hipocámpais também estão incluídas neste circuito ou são específicas para alguma manifestação clínica, permanece pouco claro. Contudo, evidência indireta de alterações corticais que predispõem para AV revela características comuns a todas as doenças que ajuda a investigação para tratamento eficaz que decorre de momento. (5)

AV na demência de corpos de Lewy

A demência por corpos de Lewy (DCL) representa até 30,5% de todos os casos de demência. As AV são uma das características principais da demência de corpos de Lewy assim como as flutuações de consciência e os distúrbios do movimento. A prevalência de AV em pacientes com DCL pode ser de até 80%, habitualmente de pessoas ou animais. (5)

Sanchez-Castaneda et al. encontraram evidência de que pacientes com DCL e com AV tinham um reduzido volume de massa cinzenta no giro frontal inferior direito. Esta diminuição está associada com a gravidade das AV. (12)

Delli Pizzi et al. concluíram que o adelgamento do giro parietal superior e precuneus no hemisfério direito tem correlação com a gravidade das alucinações. (13)

AV no Alzheimer

As AV são o tipo de alucinações mais comuns em pacientes com DA, com uma prevalência estimada de 13%. Com outras intercorrências psicóticas, elas precipitam muitas das admissões em hospitais psiquiátricos assim como um grande número de institucionalizações. Assim como na DP, as alucinações estão associadas a rápido declínio cognitivo e pioria do prognóstico. Na DA, os pacientes alucinam, habitualmente, com pessoas, animais, insetos e objetos. (5)

Holroyd et al. encontraram que pacientes com AV tinham lobos occipitais significativamente mais pequenos, controlando o volume total do encéfalo. (14)

E as alucinações na esquizofrenia?

Ao contrário das alucinações nas doenças supracitadas, as AV são menos prevalentes na esquizofrenia do que as AAV. Numa recente meta-análise, a prevalência de AV foi de 27% enquanto que a de AAV foi de 59%, em média. Pacientes com AV experienciam alucinações de outros tipos, quer seja ao mesmo tempo ou em ocasiões diferentes. (5)

Na esquizofrenia, as alucinações estão associadas a pior prognóstico e são habitualmente de pessoas, faces, animais, objetos ou eventos, e assustadoras. (5)

Amad et al. encontraram evidência de que pacientes com esquizofrenia com AV e AAV tinham volume hipocampal diminuído comparado com pacientes com esquizofrenia mas AV apenas. Encontraram também hipertrofia bilateral da região CA1 do hipocampo e do subiculum. (15)

Síndrome de Charles Bonnet

O síndrome de Charles Bonnet descreve a associação entre AV e doença ocular, ocorrendo em cerca de 10% de pessoas com doença ocular. O maior fator de risco é diminuição da acuidade visual. Habitualmente, as alucinações são simples e sem forma sendo seguida por padrões, animais, paisagens e objetos. (5)

As alucinações no síndrome de Charles Bonnet são causadas pela perda da visão ou desinibição dos circuitos visuais occipitotemporais. Na doença de Parkinson, a sobreposição de ambos os mecanismos pode ser assumida. (16)

O significado clínico das alucinações nas doenças neurodegenerativas do Sistema Nervoso Central e particularmente no Parkinson

Tabela I. Alterações corticais associadas com alucinações visuais

Região cerebral				
	Condição clínica			
	Esquizofrenia	Alzheimer	Demência por corpos de Lewy	Doença de Parkinson
Lobo occipital				
Córtex visual primário			Atrofia	Atrofia
Córtex visual secundário	Atrofia		Atrofia	Atrofia
Lobo occipital grosseiramente		Atrofia		
Lobo parietal				
Lóbulo superior	Giro reduzido		Atrofia	Atrofia
Lóbulo inferior	Atrofia	Atrofia		Atrofia
Lobo temporal				
Hipocampo			Atrofia	
CA1	Hipertrofia			
Subiculum	Hipertrofia			
Cabeça				Atrofia
Giro fusiforme medial				Atrofia
Lobo frontal				
Córtex pré-central			Atrofia	Atrofia
Córtex prefrontal dorsolateral			Atrofia	Atrofia
Pólo frontal				Atrofia
Córtex cingulado medial				Atrofia
Estruturas subcorticais				
Tálamo			Atrofia	Atrofia
Gânglios da base			Atrofia	

(5)

Capítulo 3 - Doença de Parkinson

Introdução

A DP, descrita em 1817 por James Parkinson, é uma doença neurodegenerativa crônica e progressiva relacionada com o movimento e que se caracteriza por perda seletiva de neurónios dopaminérgicos da substância nigra. (17,18)

Epidemiologia

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais frequente, superada apenas pela doença de Alzheimer. (6)

Na Europa, a sua incidência encontra-se entre 11 a 19/100 000 casos/ano e a prevalência entre 108 a 257/100 000 casos/ano sendo menor em asiáticos e negros. (6,7)

Esta patologia é rara em pessoas com menos de 50 anos e estima-se que 1% da população com idade superior a 60 anos e 4% daqueles com mais de 80 anos sejam afetados pela DP. (18)

Para além disso, apenas 10% dos indivíduos apresentam história familiar de DP, no entanto, os familiares da pessoa com DP, apresentam um risco 3 a 4 vezes superior de desenvolver a doença relativamente à população em geral. (19)

Diagnóstico

O diagnóstico da doença de Parkinson é baseada em sinais clínicos como tremor em repouso, rigidez, acinesia ou bradicinesia, e instabilidade postural. (20)

- O tremor em repouso pode ser discreto, envolvendo apenas o polegar; é melhor observado quando o paciente está com a mão em descanso no colo. Pode ser muito evidente envolvendo toda a mão, braço, pés, lábios e queixo.
- A rigidez é sentida por rodar, lentamente, o punho ou cotovelo do paciente, num movimento passivo, e sentir a resistência que é oferecida. O lado direito e esquerdo apresentam resistência diferentes, habitualmente.
- A acinesia ou bradicinesia pode ser observada por ter o paciente a andar no corredor. Pode-se observar um reduzido balanço dos braços e hesitação ao iniciar movimento.
- A instabilidade postural desenvolve-se mais tarde no decorrer da doença. O paciente pode ter a necessidade de se segurar a alguém para manter o equilíbrio quando anda ou se levanta. (20)

Um scan funcional no transportador da dopamina pode distinguir doenças neurodegenerativas parkinsonianas de etiologies não-neurodegenerativas como parkinsonismo induzido por fármacos e parkinsonismo vascular, e outras mímicas como parkinsonismo psicogénico ou tremor essencial. (20)

Na DP, a bradicinesia é a manifestação mais característica e a que melhor se correlaciona com o défice de dopamina. (18) Contudo, achados como a micrografia, perda de expressões faciais e afetação de outros movimentos automáticos também podem estar presentes. (21,22)

Quanto à rigidez muscular, esta é acompanhada do fenómeno da roda dentada que ocorre, principalmente, quando existe tremor subjacente. (18,21) O tremor de repouso - que cessa com a ação ou o sono - é a manifestação inicial mais comum (75% dos casos). O seu início pode ser intermitente e, maioritariamente, inicia-se na parte distal das extremidades. O tremor das mãos é descrito como sendo de supinação-pronação que se propaga de uma mão para a outra. O atingimento dos lábios, queixo e pernas é frequente, porém, a cabeça/pescoço e a voz raramente são afetadas. (21)

Para além disso, os pacientes com DP também podem apresentar tremor postural. (18,21) A instabilidade postural, provocada pela perda dos reflexos posturais, manifesta-se tardiamente e constitui a principal causa de queda nos doentes com DP (38% dos pacientes afirmam terem sofrido quedas) pelo que existe um aumento do risco de fratura da anca correlacionável com a gravidade da doença. (18)

Os sinais motores apresentam uma evolução lenta e estão diretamente associados com a degeneração da substância nigra pars compacta (SNc). (23) Contudo, é importante excluir outras causas como: tremor essencial, espondilite anquilosante, síndrome da pessoa rígida ou a hipocinesia associada à catatonía e depressão ou hipotireoidismo. (21)

Barone et al. concluíram que 98,6% das pessoas com DP apresentam pelo menos um sintoma não motor (SNM) como: disfunção autonómica, a qual se apresenta como hipotensão ortostática em 47% dos casos; alterações da sudorese, dos esfíncteres e da função erétil; alterações da cognição e comportamentais, sensoriais e do sono. (18,23,24)

A cognição é afetada pela DP, uma vez que o declínio da capacidade cognitiva afeta 84% dos pacientes e 48% das pessoas apresentam demência ao fim de 15 anos. O risco de demência nestes indivíduos é seis vezes superior ao da restante população. (18)

As alterações de humor apresentam uma forte relação com as flutuações motoras e podem ocorrer em qualquer fase da doença sendo, contudo, mais frequentes em estados avançados. (18,23). A depressão é a alteração mais frequente (58% dos casos) mas também se observa apatia (54%) e ansiedade (49%).

Os sintomas psicóticos, como alucinações e delírios, ocorrem em 10 a 80% dos doentes e devem ser vistos como preditores de uma descompensação cognitiva iminente ou de demência. (23) A hiposmia, presente em 50 a 75% dos casos, associa-se a um aumento de 10% no risco de desenvolvimento da DP nos dois anos que sucedem o seu início. Queixas álgicas - principalmente orais ou genitais - parestesias e acatisia são igualmente frequentes. (18,23)

As alterações do sono são comuns e incluem distúrbios do sono noturno (presentes em 60% a 98% dos casos) e sonolência diurna excessiva. Estas associam-se a uma perda acentuada de neurónios do sistema da hipocretina (superior a 50%) e correlacionam-se com a severidade da doença e a toma de levodopa. (18,22)

O distúrbio comportamental do sono REM (DCR), presente em 33% dos casos, é considerado um sinal pré-motor e representa um fator de risco substancial para o desenvolvimento de DP. A insónia, por sua vez, está presente em mais de 50% dos pacientes. (18,23) A obstipação, presente em 50% a 79% dos casos, pode preceder os sintomas de parkinsonismo em 24 anos sendo que o risco de desenvolvimento de DP, nestas pessoas, está aumentado 2,7 vezes. (23)

Por fim, a perda de peso (21% a 30%) associa-se a múltiplos fatores como: discinesia, efeitos medicamentosos (principalmente levodopa), alteração dos hábitos alimentares e do tempo de ingestão. (23)

Diagnóstico diferencial

Características clínicas que sugerem outro diagnóstico que não doença de Parkinson incluem:

- Resposta fraca a doses adequadas de levodopa
- Aparecimento de instabilidade e quedas no início da doença
- Rigidez axial mais pronunciada do que rigidez apendicular
- Demência precoce
- Paralisia supranuclear progressiva
- Distonia, mioclonia, síndrome da mão alienígena
- Disfunção autonómica profunda
- Sintomas psicóticos antes de tomar medicação dopaminérgica ou levodopa.

(20)

Tratamento

O tratamento atual para a doença de Parkinson pode melhorar significativamente os sintomas mas, infelizmente, não cura a doença ou diminui a sua progressão. Testar os agentes modificadores de doença é particularmente difícil na DP porque afeta os indivíduos de uma forma diferente; tem um espectro bastante largo de sintomas, longo tempo de doença e não possui marcadores para monitorizar a progressão da doença. (20)

Alguns agentes mostraram-se prometedores, nomeadamente:

- Cafeína - pessoas que bebem café têm uma menor probabilidade de desenvolver DP, com o risco diminuindo com o número de chávenas por dia. Para aqueles que possuem a doença, beber café está associada com a redução de sintomas. (20)
- Exercício físico - melhora os sintomas e pode prevenir até a doença. Alguns estudos sugerem que pode atrasar a progressão. (20)

Estudos com ressonância magnética funcional mostraram padrões de fluxo sanguíneo antes e depois do exercício similares com os vistos em pacientes com e sem medicação para a DP. (20)

A rasagilina, um inibidor da monoamina oxidase B usada para o tratamento sintomático da doença de Parkinson, teve resultados contraditórios num ensaio clínico sobre neuroproteção. (20)

A inosina eleva os níveis de urato séricos e no SNC. Por razões desconhecidas, os pacientes com DP tendem a ter níveis baixos de ácido úrico no sangue, sendo que valores mais altos estão associados com doença menos sintomática. É esperado que aumentar os níveis de ácido úrico para um valor limítrofe possa diminuir a progressão da doença. (20)

Os fumadores têm um risco muito baixo de desenvolver DP. Contudo, fumar não é recomendado. (20)

A terapêutica de combinação com carbidopa-levodopa permanece como a mais eficaz. Caso não o seja, outros diagnósticos devem ser equacionados. Esta terapêutica melhora o tremor, rigidez, bradicinesia particularmente nos estadios iniciais da doença. É bem tolerada, tem rápido tempo de ação, reduz o risco de morte e é muito barata comparada com outras medicações. (20)

O desenvolvimento das discinesias é o maior inconveniente da levodopa, ocorrendo em até 80% dos pacientes depois de 5 a 10 anos de tratamento. Apesar da maioria apresentar estes efeitos adversos, preferem-nos à rigidez e bradicinesia. (20)

Flutuações motoras

Flutuações motoras são mudanças entre as fases de movimento livre e acinesia, ou períodos off e períodos on durante o tratamento. Um paciente diz-se off quando apresenta rigidez ou sente que a medicação não está a funcionar. Pelo contrário, diz-se on quando se sente solto e quando a medicação está a funcionar. (20)

Variantes das flutuações motoras incluem:

- Deterioração de final de dose
 - Resposta atrasada de resposta (mais de meia hora depois de tomar a medicação)
 - Período off de resistência à medicação
 - Oscilação aleatória
 - Freezing - incapacidade imprevisível de começar ou acabar um movimento
- (20)

As discinesias são movimentos involuntários anormais que estão associadas à terapia dopaminérgica na dose máxima, quando a droga começa a atuar ou a ficar sem efeito (denominada discinesia difásica). Embora a meia-vida da levodopa seja, de apenas, 60 a 90 minutos, ela é eficaz na doença precoce quando administrada 3 vezes por dia. (20)

Pensa-se que neurónios dopaminérgicos funcionais são suficientes para “armazenar” a dopamina e libertá-la conforme necessário. À medida que a doença progride e os neurónios dopaminérgicos degeneram, a capacidade de armazenamento diminui e o efeito clínico aproxima-se do perfil farmacocinético do fármaco. (20)

Caso o paciente esteja desconfortável com as discinesias, as seguintes medidas podem ser tentadas:

- Doses mais baixas e mais frequentes de levodopa
- Adição de um agonista da dopamina ou inibidor da MAO-B, reduzindo a dose de levodopa (no entanto, os inibidores da MAO-B apresentam um risco de efeitos colaterais em pacientes idosos)
- Adição de clozapina (exames laboratoriais periódicos são necessários para monitorizar os seus níveis sanguíneos e a função hepática e renal)
- A adição de amantadina (no entanto, isso representa um risco de efeitos colaterais cognitivos).

- A cirurgia de estimulação cerebral profunda é apropriada para pacientes selecionados que geralmente são fisicamente saudáveis, cognitivamente intactos e emocionalmente estáveis, com um forte sistema de apoio familiar, mas que são incomodados por sintomas de parkinsonismo (como tremores), flutuações motoras, ou discinesias. (20)

Em janeiro de 2015, a FDA aprovou um sistema de liberação contínua de levodopa-carbidopa num rácio de 4:1 numa suspensão de gel por 16 horas diretamente no intestino delgado, minimizando flutuações motoras. O paciente muda o cartucho diariamente e desliga-lo à hora de deitar. (20)

Complicações não-motoras

Uma complicação não-motora intrínseca da DP é a demência que ocorre 4 a 6 vezes mais do que em pacientes sem DP, em grupos pradonizados. A demência é um peso para o cuidador, para o paciente e para a sociedade. A rivastigmina foi aprovada pela US Food and Drug Administration para o tratamento da demência na DP. (25)

A maioria das complicações observadas na DP pode ser explicada pelo efeito da dopamina de medicamentos ou por deficiências de dopamina. Um excesso de estimulação da dopamina causado pela administração de agentes prodopaminérgicos manifesta-se como discinesias, alucinações ou delírios. (25)

Contudo, a retirada da levodopa levará à deficiência de dopamina e, portanto, um agravamento dos sintomas de DP. A maioria dos pacientes com DP tolera discinesias leves ou alucinações se seus sintomas de DP estiverem bem controlados. (25)

As alucinações na DP tendem a ser visuais ao contrário das auditivas (como na esquizofrenia). Geralmente são benignas e envolvem figuras de pessoas, animais peludos ou cenas complexas. Cerca de 10% a 40% das alucinações na DP são alucinações auditivas secundárias, que tendem a ser não-distintas, não-paranóicas e muitas vezes incompreensíveis (ou seja, vozes na multidão). (25)

O primeiro passo para controlar os sintomas psicóticos na DP é descartar outras causas para a mudança no estado mental como infeção, desequilíbrio eletrolítico ou a introdução de novas medicações. (25)

Ajustar as medicações para uma dose tolerável e eficaz pode ajudar a reduzir a incidência e gravidade dos sintomas psicóticos. Se necessário, a descontinuação seletiva dos fármacos

O significado clínico das alucinações nas doenças neurodegenerativas do Sistema Nervoso Central e particularmente no Parkinson

anti-parkinsónicos deve ser feita na seguinte ordem: anticolinérgicos, amantadina, inibidores da MAO-B, agonistas da dopamina, inibidores da COMT, levodopa/carbidopa. (25)

Capítulo 4 - Alucinações na doença de Parkinson

As AV “clássicas” envolvem seres humanos, animais ou ambos, e normalmente são móveis e de curta duração, poucos segundos. Pela sua estereotipia e repetição tornam-se familiares para o paciente, que as observa com interesse. (16)

As AV são mais comuns em ambientes com luminosidade reduzida ou quando a vigília do paciente está diminuída, ocorrendo mais à noite. As AV não tem cores predominantes nem localizações específicas, sendo na maior parte dos casos emocionalmente neutras. Alguns pacientes com menos insight participam nas próprias alucinações, defendendo-se de agressores virtuais, por exemplo. (16)

As AAV na DP podem ser simples como bater à porta ou toque de telemóvel mas frequentemente são complexos. Habitualmente diferem das AAV pejorativas e ameaçadoras da esquizofrenia, sendo por exemplo de pessoas a conversar. (16)

As alucinação tácteis normalmente envolvem contacto com animais pequenos mas são distintas de parasitose delirante. Podem também ser alucinações que envolvem o sentir serem tocadas por outras pessoas. (16)

As alucinações olfativas podem ocorrer e tais como as alucinações tácteis, não foram sistematicamente estudadas em populações estatisticamente significativas. (16)

Alucinações não visuais podem acompanhar as AV. Estas alucinações mistas ocorrem mais frequentemente em pacientes idosos sugerindo que a idade pode influenciar o fenómeno de alucinar. A maioria dos pacientes mantém insight das alucinações mesmo com declínio cognitivo. (16)

Os delírios, quando ocorrem, são normalmente de ciúmes, persecutórios e abandono. Estão associados com um início precoce da DP. A interpretação de alucinações como delírios pode ocorrer em contexto de declínio cognitivo global e demência progressiva. Contudo, muitos pacientes cognitivamente intactos podem perder insight com o tempo. Síndromes como o de Capgras podem ocorrer em pacientes com DP e demência. (16)

Alucinações visuais na Doença de Parkinson

Num estudo publicada na sociedade de neurologia Belga, de 180 pacientes com DP, sem demência, 24 pacientes (13%) apresentaram alucinações. Alucinações visuais estavam presentes em 22 de 24 (90%) pacientes com alucinações. AV isoladas foram relatadas em 16 (70%) pacientes; AV e AAV associadas em 5 (21%) pacientes e AV e olfativas associadas num paciente (4%). (26)

A maioria dos AV eram imagens cinéticas de pequenos animais ou pessoas. Em média, elas apareciam de duas a três vezes por semana, com duração média de $1,2 \pm 1,2$ anos. A percepção preservada foi encontrada em 14 (58%) pacientes com DP e AV, enquanto 10 (42%) pacientes não tinham essa percepção. A clozapina foi usada em 17 (74%) pacientes após a entrada no estudo. (26)

A análise de regressão logística univariada (Tabela 2) mostrou relação entre alucinações e as seguintes variáveis: idade dos pacientes ($p = 0,025$), duração da DP ($p = 0,001$), duração do tratamento com levodopa ($p = 0,001$) e total diário dose ($p = 0,033$). Tal relação tem sido sugerida como decorrente da existência de discinésia induzida por levodopa (LID) ($p = 0,002$) e sua duração ($p = 0,021$), e experiência com pesadelos ($p = 0,042$). As alucinações também foram associadas a scores mais elevados de UPDRS ($p = 0,001$), HDRS ($p = 0,001$) e score total do NPI ($p = 0,001$) e maiores estádios de Hoehn e Yahr da doença ($p = 0,001$). (26)

Todas as variáveis relacionadas às alucinações em nível significativo de $p < 0,05$, utilizando análise de regressão logística univariada, foram incluídas no modelo de análise de regressão logística multivariada. A análise de regressão multivariada demonstrou que a duração da DP ($p = 0,024$), bem como a pontuação total do NPI ($p = 0,002$), foram fatores de risco independentes significativos para alucinações na DP. (26)

O significado clínico das alucinações nas doenças neurodegenerativas do Sistema Nervoso Central e particularmente no Parkinson

Tabela II - Dados da demografia, tratamento e doença no grupo de pacientes com Doença de Parkinson

DP doença de parkinson, DPA⁺ pacientes com alucinações, DPA⁻ pacientes sem alucinações, H-Y Hoehn and Yahr stage, HDRS Hamilton depression rating scale, UPDRS - unified Parkinson's disease rating scale; Sch-Engl. Schwab and England Daily living scale, NPI - neuropsychiatric inventory

Variáveis	DPA ⁺	DPA ⁻	Todos
Género			
Masculino	15	80	95 (52,8 %)
Feminino	9	76	85 (47,2%)
Idade	66.0 ±7.0	61.7 ±9.5	62.3±9.3 (39-80)
Idade de início	55.4±8.1	55,9±4.5	55.8±9.6
Duração Parkinson	10.6±4.9	5.9±4.5	6.5±4.8
Levodopa			
Número de pacientes	24	133	157 (95.7%)
Duração da levodopa	9.8±5.1	5.2±3.9	5.9±4.4
Dose diária (mg)	688.9±389.6	549.3±245.2	570±274.4
Agonista Dopamina	6	31	37 (20.6%)
Inibidores MAO-B	5	60	65 (36.1%)
Amantadina	7	37	44 (24.4%)
Anticolinérgico	1	31	31 (17.2%)
H-Y	3.5±0.7	2.2 ± 0.9	2.5 ±1.0
UPDRS TOTAL	93.7 ± 26.6	58.4 ± 27.4	63.1 ± 29.8
UPDRS I	7.4 ± 3.0	2.9 ± 1.9	3.6 ± 2.6
UPDRS II	26.9 ± 6.9	17.2 ± 8.2	18.5 ± 8.6
UPDRS III	50.9 ± 16.7	34.3 ± 17.3	36.5 ± 18.1
UPDRS IV	8.5 ± 4.9	4.0 ± 3.8	4.7 ± 4.3
HDRS	18.5 ± 11.6	9.6 ± 7,4	10.8 ± 8.6
SCH-ENG	33.8 ± 22.0	68.8 ± 22.3	64.2 ± 25.2
NPI TOTAL	40.4 ± 28.2	14.4 ± 15.3	17.9 ± 19.6

(26)

AV na Doença de Parkinson - achados imagiológicos

Ramirez-Ruiz et al, através de ressonância magnética, encontrou perda de substância cinzenta bilateramente nos lobos occipitais e parietais em pacientes com DP e alucinações visuais comparativamente a DP sem alucinações visuais. (8)

Pacientes com DP sem demência com AV apresentam atrofia hipocampal localizada no hipocampo anterior comparada aos pacientes sem AV. Pacientes com DP e demência, por sua

vez, apresentam atrofia hipocampal difusa comparativamente a pacientes sem demência ou AV. (8)

Alguns autores sugerem que o envolvimento hipocampal começa na parte anterior do hipocampo, que resulta em AV, e progride para a parte posterior onde resulta na perda de memória adicional. Para testar esta hipótese, o mesmo grupo de autores fez um estudo de 30 meses de acompanhamento com 12 pacientes com DP e AV, 14 pacientes com DP sem AV e 12 controlos saudáveis. (8)

No final, 12 dos pacientes com AV tinham desenvolvido demência. Comparando os achados imagiológicos, os pacientes com AV tinham uma perda bilareta de substância cinzenta no cortex parietal, insula, giro temporal inferior e superior, giro fontral superior e inferior, giro cingulato anterior e posterior, tálamo e zonas límbicas como o hipocampo. Os pacientes com DP sem AV não exibiram este padrão de atrofia no final do estudo e nenhum desenvolveu demência. (8)

As AV ocorrem mais frequentemente na DP e DCL mas são sub-reportados noutras causas neurodegenerativas de parkinsonismo como paralisia supranuclear progressiva, atrofia de sistemas múltiplos e síndrome de degeneração corticobasal. Este sinal clínico pode ser útil no diagnóstico diferencial de parkinsonismo. A evidência de que as AV podem ser específicas para patologias relacionadas com os corpos de Lewy refletem uma maior vulnerabilidade dos sistemas visuais para DP e DCL, comparativamente com outras doenças neurodegenerativas. (8)

A presença de alucinações correlaciona-se com a incidência de depressão major e estão associadas com idade, distúrbios de sono, depressão e défice cognitivo. (8).

O estadiamento proposto por Braak para a DP sugere que a patologia relacionada com a sinucleína começa no tronco encefálico e progride no sentido rostral para a ponte e mesencéfalo. Sintomas não motores como distúrbio do sono REM e hiposmia têm vindo a ser associados com o envolvimento destas estruturas do tronco encefálico mais do que com a perda de neurónios dopaminérgicos. A densidade de corpos de Lewy relaciona-se diretamente com o tempo de doença e demência sendo, portanto, previsto que evolua com a doença, atingindo inevitavelmente o córtex. (8)

As AV têm vindo a ser sugeridas como marcadores da gravidade da doença e da progressão da mesma. A duração da doença correlaciona-se, aparentemente, muito proximamente com o desenvolvimento de alucinações e a primeira alucinação é reportada, em média, depois de 12 anos do diagnóstico. (8)

Postula-se que lesões estruturais no tronco encefálico e em conexões com o tálamo e o córtex temporal, podem causar alucinações a partir da perda de neurónios inibitórios serotoninérgicos do núcleo da rafe. Essas conexões são importantes para a regulação dos

ciclos do sono REM e a resultante perda de inibição no núcleo geniculado lateral pode levar a breves períodos de sonhos durante a vigília. O distúrbio do sono é comum na DP e tem sido relacionado como desenvolvimento de alucinações mas o mecanismo subjacente para essa associação não é claro. Pacientes com DP e alucinações reduziram a eficiência do sono e diminuíram o sono REM em comparação com aqueles sem. (8)

Na DP, a patologia do tronco encefálico pode levar tanto ao distúrbio do sono como aos fenômenos alucinatorios por meio da perda do equilíbrio entre estímulos serotoninérgicos e colinérgicos ao núcleo geniculado lateral do tálamo, envolvido tanto na excitação quanto na modulação de entradas no córtex visual. As AV ocorrem mais precocemente e com maior frequência em pacientes com DCL em comparação com a DP, o que pode estar relacionado ao maior déficit colinérgico na DCL. A perda neuronal colinérgica é proeminente nas projeções do córtex temporal, estriado e pedunculopontina no tálamo e também é uma característica da DP com demência. (8)

Embora as DCL e DP sejam caracterizados por patologia nos corpos de Lewy, as AV são significativamente mais comuns e tendem a se apresentar mais cedo na DCL. Naturalmente, a principal diferença entre essas condições sob o microscópio é a distribuição da patologia dos corpos de Lewy. Em ambos, a neurodegeneração dos corpos de Lewy ocorre no tronco encefálico e nas estruturas límbicas, mas a demência clínica correlaciona-se com a densidade de corpos de Lewy neocortical, independentemente de outras características clínicas. (8)

É nesses pacientes que as AV são mais prováveis de ocorrer. Portanto, como um marcador clínico, as AV provavelmente refletem mais a distribuição topográfica da patologia do que às características das proteínas insolúveis específicas, tais como a-sinucleína, ou mesmo b-amilóide ou tau. (8)

Felizmente, a maioria dos estudos clínicos e patológicos relatam uma baixa frequência de AV em formas de parkinsonismo não associadas a DP, o que poderíamos interpretar como uma baixa probabilidade de essas condições afetarem o córtex visual, o córtex temporal e outras vias visuais. Esta suposição é apoiada pelos dados patológicos. (8)

As AV são relatadas em apenas 7% dos pacientes com parkinsonismo não associado a DP com diagnóstico patológico confirmado. A paralisia supranuclear progressiva está associada a altas taxas de apatia e desinibição, mas baixas taxas de alucinações, mesmo no contexto do uso de medicações dopaminérgicas. (8)

A presença de AV, em qualquer estágio, ao longo do curso da doença é um forte preditor da patologia dos corpos de Lewy e sugere que esse sintoma pode ser útil na determinação do diagnóstico. As AV são frequentemente mais tardias no curso da DP, mas, raramente, é

relatada espontaneamente pelos pacientes quando esta é leve. O questionamento direto é frequentemente necessário para identificar as AV, e é mais provável que ocorra em pacientes com distúrbios cognitivos, depressão, patologia visual e DCR. (8)

Embora os pacientes geralmente mantenham a percepção das experiências visuais anormais, as alucinações não são fenômenos benignos, pois muitas vezes não respondem aos tratamentos médicos e representam um fator de risco para a colocação em instituições e aumento da mortalidade. O desenvolvimento das AV é o resultado de mecanismos complexos que integram input visual, processamento e interpretação através de regiões límbicas e temporais. A expressão diferencial de alucinações provavelmente está relacionada à maior predileção pela patologia nos corpos de Lewy e, portanto, no ambiente clínico apropriado, a presença de AV deve ser considerada fortemente sugestiva de patologia relacionados com os corpos de Lewy. (8)

Alucinações olfativas na Doença de Parkinson

Não há estudos feitos em populações estatisticamente significativas sobre as alucinações olfativas (AO) na DP. Contudo, um estudo mostrou uma prevalência de alucinações olfativas de 16% em pacientes com DP e psicose concomitante já diagnosticada. (27)

De 205 pacientes estudados, 4 tinham alucinações olfativas (OF) na avaliação inicial. As medicações destes pacientes foram otimizadas assim como os scores motores UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale). Nenhum destes pacientes apresentava défices cognitivos significativos depois de 3 anos de follow up e estavam, clinicamente, no estado "on". (27)

A idade média (desvio padrão) dos 205 pacientes com DP estudados foi de 72,6 (8,9) anos e a dos 205 pacientes sem doença de Parkinson foi de 71,5 (9,7) anos. Não houve diferença significativa entre essas idades médias (teste t, $p = 0,25$). Os pacientes com doença de Parkinson tiveram os seus sintomas por uma média de 5,4 (3,4) anos antes da avaliação inicial do estudo. (27)

As alucinações olfativas são tradicionalmente consideradas muito raras na DP e a sua natureza e evolução clínica ainda são pouco descritas. Os casos identificados em questionários específicos apontam para uma prevalência pontual de 2,1% (intervalo de confiança de 95% 0,4 a 5,4%), muito semelhante a duas outras séries de casos recentes em pacientes com DP relativamente não selecionados. (27)

Outro 1% desenvolveu alucinações nos três anos subsequentes. O estudo incluiu uma população controlo da mesma idade e, portanto, pode-se mostrar que as alucinações olfativas

não são uma característica geral de uma população idosa se não houver outras causas potenciais conhecidas, como epilepsia ou enxaqueca. (27)

Ao contrário de relatos anteriores, metade dos pacientes com AO não apresentavam alucinações visuais. Mesmo ocorrendo num estado de consciência clara, houve uma falta de percepção e uma associação com comportamentos obsessivos, nalguns casos parecidos com o síndrome de referência olfativa. Possivelmente, isso pode estar relacionado ao conteúdo emocional relativamente forte das sensações olfativas e às conexões íntimas das vias olfativas com o sistema límbico. Apesar disso, o prognóstico foi melhor do que o esperado para as alucinações em geral, com uma resposta boa e duradoura aos ajustes na medicação. (27)

Mais estudos, estatisticamente significativos e com uma amostra adequada, são necessários para determinar se as alucinações olfativas são de fato específicas para DP sem demência. A sua ocorrência isolada e a falta de insight dos pacientes também podem explicar a escassez de relatos da condição na literatura mais antiga. A falha em identificar uma condição tratável pode ter advir como resultado de pacientes e médicos que, tradicionalmente, não consideram o cheiro uma modalidade sensorial que pode ser alucinada. (27)

Postula-se que as alucinações visuais estão associadas à falta de acuidade visual, ou pelo menos a um comprometimento do processamento visual. A síndrome de Charles-Bonnet indica que isso pode ocorrer mesmo sem DP. Contudo, a maior frequência na DP, comparada com a gravidade do déficit visual, sugere uma suscetibilidade específica em relação à falha para suprimir percepções visuais falsas. (27)

A raridade das AO pareceria, portanto, em desacordo com o fato de que o olfato é quase universalmente deficiente na DP, sendo um foco particular para a neurodegeneração no início do curso da doença. Talvez exista algo específico sobre a anormalidade do processamento visual na DP, ou a natureza incompleta da perda visual, que leva à suscetibilidade à alucinação visual. (27)

As alucinações olfativas ocorrem, habitualmente, noutras doenças em que não há perda fixa do olfato, como epilepsia do lobo temporal mesial e enxaqueca. Dois casos de alucinações olfativas foram descritos onde os pacientes desenvolveram DP alguns anos depois, mas estes eram de qualidade diferente, sendo agradáveis, associados com cheiro normal ou subjetivamente melhorado, e num caso resolvendo com agonista da dopamina em vez de serem precipitados. (27)

Finalmente, a presença comum de perturbações do sono na DP e DCL, e a presença de alucinações visuais noutros distúrbios do sono, como na narcolepsia, levaram à sugestão de

O significado clínico das alucinações nas doenças neurodegenerativas do Sistema Nervoso Central e particularmente no Parkinson

que as alucinações na DP se situam num continuum entre sonhos vívidos à noite e alucinações delirantes. Possivelmente, a predominância de experiências visuais sobre experiências olfativas em sonhos significa que as primeiras são mais propensas a se “intrometer” como falsas percepções durante o dia. (27)

No entanto, as impressões táteis nos sonhos ocorrem com muita frequência, mas são, como o cheiro, uma modalidade rara de alucinação. Além disso, o estudo longitudinal de pacientes com DP indica que distúrbios do sono e sonhos vívidos não predizem o desenvolvimento de alucinações de qualquer modalidade. (27)

A prevalência de alucinações olfativas na DP representam uma prevalência de cerca de 2%, são efetivamente tratadas e carregam um prognóstico relativamente benigno, apesar de sua associação com a falta de *insight* e tendências obsessivas. (27)

Capítulo 5 - Conclusão

As alucinações são definidas como percepções reais sem estímulo externo observável. Existem vários tipos de alucinações desde visuais a olfativas, sendo que estas podem ocorrer em simultâneo ou isoladamente.

Existem múltiplas hipóteses para a patofisiologia das alucinações e apesar de não se ter o mecanismo esclarecido, vários estudos apontam para uma origem multifatorial.

As alucinações nas doenças neurodegenerativas são, por si só, uma fator de pior prognóstico uma vez que aumentam a mortalidade, institucionalização, declínio cognitivo e como se pode imaginar, uma pior qualidade de vida tanto para o paciente como para o cuidador. A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais frequente, sendo superada pela doença de Alzheimer.

A doença de Parkinson é, então, uma doença neurodegenerativa crónica e progressiva relacionada com o movimento e que se caracteriza por perda seletiva de neurónios dopaminérgicos da substância nigra. É um distúrbio hipocinético, apesar de algumas manifestações hiperkinéticas, sendo caracterizado por tremor em repouso, rigidez, acinesia ou bradicinesia, e instabilidade postural. As alucinações são muito comuns nesta doença e estão associadas a depressão, declínio cognitivo e distúrbios do sono. O tratamento com carbidopa-levodopa ainda é o tratamento mais eficaz para a melhoria dos sintomas. Contudo, esta combinação farmacológica não cura nem atrasa a evolução da doença.

As alucinações na DP tendem a ser visuais ao contrário das auditivas (como na esquizofrenia). Geralmente são benignas e envolvem figuras de pessoas, animais peludos ou cenas complexas. Cerca de 10% a 40% das alucinações na DP são alucinações auditivas secundárias, que tendem a ser não-distintas, não-paranóicas e muitas vezes incompreensíveis (ou seja, vozes na multidão).

É importante ressaltar ainda que as alucinações predizem envolvimento patológico dos corpos de Lewy podendo ajudar no diagnóstico.

Dada a pioria significativa na vida dos doentes com doenças neurodegenerativas, e em foco na doença de Parkinson, a compreensão e valorização deste sintoma nas doenças neurodegenerativas é, de todo, relevante para o prognóstico da doença e das comorbidades que se avizinham nestes pacientes. O objetivo é tratar e controlar estes sintomas com o intuito de reverter a maior mortalidade, institucionalização, agressividade, angústia e sintomas depressivo-ansiosos, e também os quadros demenciais que são preditos pelas alucinações.

Referências bibliográficas

1. Upthegrove R, Broome MR, Caldwell K, Ives J, Oyebode F, Wood SJ. Understanding auditory verbal hallucinations: A systematic review of current evidence. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;133(5):352-67.
2. Brasic JR. Hallucinations. *Percept Mot Skills* [Internet]. 1998;86(3, Pt 1):851-77. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=psyc3&NEWS=N&AN=1998-10269-015>
3. Onofrj M, Thomas A, Bonanni L. New approaches to understanding hallucinations in Parkinson ' s disease : phenomenology and possible origins. 2007;1731-50.
4. Katzen H, Myerson C, Papapetropoulos S, Nahab F, Gallo B, Levin B. Multi-modal hallucinations and cognitive function in Parkinson's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30(1):51-6.
5. Carter R, ffytche DH. On visual hallucinations and cortical networks: a trans-diagnostic review. *J Neurol*. 2015;262(7):1780-90.
6. Lau LML De, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson ' s disease. 2006;5(June):525-35.
7. Campenhausen S Von, Bornschein B, Wick R, Bo K, Sampaio C, Poewe W, et al. Prevalence and incidence of Parkinson ' s disease in Europe B. 2005;15:473-90.
8. Bertram K, Williams DR. Visual hallucinations in the differential diagnosis of parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(4):448-52.
9. Kumar S, Soren S, Chaudhury S. Hallucinations : Etiology and clinical implications. 2018;(2):11-4.
10. Burghaus L, Eggers C, Timmermann L, Fink GR, Diederich NJ. Hallucinations in Neurodegenerative Diseases. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18(2):149-59.
11. Aynsworth C, Collerton D, Dudley R. Measures of visual hallucinations: Review and recommendations. *Clin Psychol Rev* [Internet]. 2017;57:164-82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpr.2017.05.001>
12. Sanchez-Castaneda C, Rene R, Ramirez-Ruiz B, Campdelacreu J, Gascon J, Falcon C, et al. Frontal and associative visual areas related to visual hallucinations in dementia with lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord*. 2010;25(5):615-22.

13. Delli Pizzi S, Franciotti R, Tartaro A, Caulo M, Thomas A, Onofrj M, et al. Structural alteration of the dorsal visual network in DLB patients with visual hallucinations: A cortical thickness MRI study. *PLoS One*. 2014;9(1):1-7.
14. Holroyd S, Shepherd ML, Downs JH, Ph D. Associated With Visual Hallucinations in Alzheimer ' s Disease. 2000;25-8.
15. Amad A, Cachia A, Gorwood P, Pins D, Delmaire C, Rolland B, et al. The multimodal connectivity of the hippocampal complex in auditory and visual hallucinations. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2014;19(2):184-91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2012.181>
16. Diederich NJ, Fénelon G, Stebbins G, Goetz CG. Hallucinations in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2009 Jun 1;5(6):331-42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2009.62>
17. Thomas B, Beal MF. Parkinson ' s disease. 2007;16(2):183-94.
18. Jankovic J. Parkinson ' s disease : clinical features and diagnosis. 2008;(1957):368-76.
19. Marttila R, Majamaa K. Parkinsonism and Related Disorders Epidemiology of early-onset Parkinson ' s disease in Finland. 2015;1-5.
20. Fernandez HH. 2015 Update on Parkinson disease. *Cleve Clin J Med*. 2015;82(9):563-8.
21. Hobson DE. Clinical Manifestations of Parkinson ' s Disease and Parkinsonism. :2-9.
22. Davie CA. A review of Parkinson ' s disease. 2008;109-27.
23. Munhoz RP, Moro A, Silveira-moriyama L, Teive HA. Non-motor signs in Parkinson ' s disease : a review. 2015;(January):454-62.
24. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(11):1641-9.
25. Fernandez HH. Nonmotor complications of Parkinson disease. *Cleve Clin J Med*. 2012;79(SUPPL.2):1-5.
26. Svetel M, Smiljković T, Pekmezović T, Kostić V. Hallucinations in Parkinson's disease: Cross-sectional study. *Acta Neurol Belg*. 2012;112(1):33-7.
27. McAuley JH, Gregory S. Prevalence and clinical course of olfactory hallucinations in idiopathic Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2012;2(3):199-205.