



Índice

Resumo	3
Abstract	4
1. Introdução.....	5
2. Objectivos	6
3. Desenvolvimento	
a. Patofisiologia: a Hipótese de Braak	7
b. Avaliação dos sintomas não-motores da Doença de Parkinson	15
c. Espectro de sintomas não-motores da Doença de Parkinson	18
i. Perturbações do sono	18
1. Alterações do sono nocturno	19
a. Insónia	19
b. Síndrome das Pernas Inquietas e Movimentos Periódicos dos Membros durante o Sono	20
c. Apneia obstrutiva do sono	22
d. Perturbação do sono REM	22
2. Sonolência diurna excessiva	25
ii. Sintomas neuropsiquiátricos	31
1. Depressão	31
2. Ansiedade e apatia	36
3. Psicose e alucinações visuais	37
4. Disfunção cognitiva e demência	39
iii. Desautonomia	42
1. Hipotensão ortostática	43



2. Obstipação	45
3. Outros sintomas gastrointestinais	47
4. Disfunção urinária	48
5. Disfunção sexual	50
6. Hiperhidrose	52
iv. Alterações sensoriais	53
1. Dor	53
2. Perturbação do olfacto	54
3. Disfunção visual	57
v. Sintomas não-motores na fase “off”	58
4. Métodos de rastreio de indivíduos em risco de desenvolver Doença de Parkinson	59
5. Discussão	66
6. Conclusão	69
7. Referências bibliográficas	70



Resumo

A Doença de Parkinson é considerada uma doença movimento paradigmática, cujo diagnóstico se baseia essencialmente no reconhecimento dos sintomas motores “clássicos”, tais como acinesia, tremor em repouso e rigidez; estes sintomas estão relacionados com o défice dopaminérgico subsequente à degenerescência da *substantia nigra pars compacta*. No entanto, cada vez mais tem vindo a ser focado um espectro de sintomas não-motores que afectam a grande maioria dos doentes, contribuindo para incapacidade marcada e impacto negativo na qualidade de vida. A sua etiologia é multifactorial, estando provavelmente envolvidos mecanismos de degenerescência não só das vias dopaminérgicas, como também de vias não-dopaminérgicas. Apesar de serem muito comuns, permanecem sub-reconhecidos e subtratados, ainda que existam fármacos disponíveis e eficazes no tratamento de alguns destes sintomas, nomeadamente a obstipação e a depressão. Outros podem ser mais difíceis de controlar, não respondendo à terapêutica dopaminérgica, constituindo um desafio para futuras estratégias terapêuticas.

Este trabalho tem como objectivo fazer a revisão detalhada da literatura existente acerca dos sintomas não-motores e recentes avanços no conhecimento da doença, com especial relevo para perturbações do sono, alterações neuropsiquiátricas, desautonomia e disfunção sensorial. Chamamos a atenção para o facto de algumas destas alterações surgirem ainda antes dos sintomas motores, ou mesmo antes da doença clinicamente manifesta, tal como a disfunção do olfacto ou a Perturbação do Sono REM (*Rapid-Eye Movement Sleep Behaviour Disorder*); estes achados suportam a hipótese clinicopatológica proposta por Braak, o que poderá constituir uma base científica para a utilização futura de ferramentas de rastreio e diagnóstico precoce desta afecção. Deste modo, poderá aprofundar-se o conhecimento acerca do seu processo neuropatológico e, conseqüentemente, desenvolver novos fármacos com capacidade de atrasar ou mesmo prevenir a progressão da doença.

Palavras chave: Parkinson, não-motor, sono, neuropsiquiátrico, desautonomia, sensorial, pré-motor.



Abstract

Parkinson's Disease is considered a paradigmatic movement disorder and its diagnosis rests essentially on the recognition of the "classical" motor symptoms such as resting akinesia, tremor and rigidity; these symptoms are related with the dopaminergic deficiency subsequent to the degeneration of the *substantia nigra pars compacta*. However, a spectrum of non-motor symptoms has been increasingly focused that affects the large majority of the patients, contributing to severe disability and negative impact in quality of life. Their etiology is multifactorial, with probable involvement of degeneration mechanisms not only in dopaminergic pathways, but also in the non-dopaminergic ones. Although very common, they remain under-recognised and undertreated, despite the existence of available and effective drugs for the treatment of some of these symptoms, such as constipation or depression. Others may be harder to manage, nonresponsive to the dopaminergic treatment, constituting a challenge to the development of future therapeutic strategies.

This review intends to provide a detailed overview of the existent literature on the non-motor symptoms and recent advances about the pathologic mechanisms of the disease, with special relevance to sleep impairment, neuropsychiatric disturbances, autonomic disorders and olfactory dysfunction. We point out the fact that some of these disturbances occur before the motor symptoms, or even before the clinically manifest disease, such as olfactive dysfunction or Rapid-Eye Movement Sleep Behaviour Disorder; these findings support the clinicopathological hypothesis proposed by Braak, which might compose a scientific basis for a future use of screening tools and early diagnosis of this disease. Thus, it will be possible to extend the knowledge about its neuropathological process, leading to the development of new drugs with the potential to slow or even prevent the disease progression.

Key words: Parkinson, nonmotor, sleep, neuropsychiatric, disautonomic, sensorial, pre-motor.



1. Introdução

A doença de Parkinson idiopática foi descrita pela primeira vez por James Parkinson em 1817, tendo recebido o nome de “paralisia agitante” (“shaking palsy”). Em Portugal, a prevalência foi estimada por Dias et al. (1994) em 1,3 a 1,4/1.000 (sexo feminino e masculino, respectivamente), aumentando para 9/1.000 na faixa etária acima dos 75 anos. Tem uma incidência crescente com o envelhecimento, constituindo a segunda doença neurodegenerativa mais frequente, logo após a Doença de Alzheimer.

É uma doença neurodegenerativa progressiva, que afecta múltiplos sistemas neuronais, com principal envolvimento dos gânglios da base. Os estudos neuropatológicos mostram uma rarefacção celular a nível da *substantia nigra*, sobretudo na *pars compacta*. Estes neurónios têm terminações sinápticas no estriado, através da via nigroestriada, libertando dopamina. As alterações morfológicas celulares acompanham-se de uma diminuição dos níveis de dopamina, factor que constitui o principal marcador bioquímico da doença. Há outras estruturas envolvidas, produtoras de serotonina, noradrenalina e acetilcolina (Ahlskog, 2005).

É geralmente considerada uma doença motora paradigmática. O diagnóstico é essencialmente clínico; a maioria dos doentes apresenta-se com os sintomas motores “clássicos”, sendo os sinais cardinais o tremor em repouso, a rigidez e a bradicinésia. Surgem frequentemente outros sintomas, como a instabilidade postural, alterações na marcha (marcha festinante, com passos curtos e lentos), dificuldade em iniciar e executar programas motores, hipomímia, hipofonia, micrografia, entre outros. São sintomas que causam marcada incapacidade nas actividades de vida diária, com grandes níveis de dependência destes doentes.



No entanto, tem sido reconhecido que a neuropatologia subjacente à doença de Parkinson envolve outras áreas do cérebro para além do sistema dopaminérgico nigroestriado, incluindo áreas que não estão directamente envolvidas no controlo motor, como o *locus coeruleus*, o núcleo vagal dorsal, os núcleos do rafe no tronco cerebral, o hipotálamo, o bulbo olfativo e partes do córtex límbico e neocórtex (Braak et al, 2003). A patologia estende-se ainda para o sistema nervoso autónomo periférico, envolvendo os gânglios simpáticos, neurónios simpáticos eferentes cardíacos e o plexo mientérico do tracto gastrointestinal. Portanto, não é surpreendente que a maioria dos doentes apresente uma grande variedade de sintomas não-motores. Para além disto, os fármacos habitualmente utilizados no tratamento dos sintomas motores, nomeadamente a terapêutica dopaminérgica, induzem frequentemente efeitos colaterais não-motores, para além do espectro não motor da doença em si.

2. Objectivos

Este trabalho tem como objectivo fazer uma revisão bibliográfica detalhada do espectro de sintomas não-motores da doença de Parkinson, nomeadamente dos sintomas neuropsiquiátricos (depressão, ansiedade, apatia, psicose, alucinações visuais, disfunção cognitiva e demência), desautonomia (hipotensão ortostática, obstipação, disfunção urinária, disfunção sexual e hiperhidrose), alterações do sono nocturno, sonolência diurna excessiva, e alterações sensoriais (dor, perturbações do olfacto e disfunção visual). Terei em especial atenção a descrição clínica dos sintomas referidos, bem como a sua epidemiologia, etiologia e tratamento. Focarei ainda aspectos relativos à evolução temporal da doença.



3. Desenvolvimento

3.a. Patofisiologia e Hipótese de Braak

Para compreender a evolução da DP, bem como o tipo de sintomas, é essencial entender o processo fisiopatológico de base. Sabe-se que a doença envolve múltiplos sistemas neuronais e resulta da susceptibilidade de alguns tipos de neurónios. Braak et al. apresentaram um estudo complexo, publicado em 2003, de 168 casos de doença de Parkinson com avaliação anatomopatológica detalhada, a partir do qual foi formulada uma hipótese que é hoje em dia aceite.

Um marcador histológico da DP (na fase pré-sintomática ou sintomática) é a existência de corpos de inclusão específicos, os neuritos de Lewy (NLs) em forma de fuso ou de filamento nos processos celulares, e os corpos de Lewy (CLs) no pericário (ou corpo celular) dos neurónios. Na DP idiopática, apenas alguns tipos de células estão predispostas a desenvolver estas lesões. O principal componente destas inclusões é um agregado de uma proteína habitualmente pré-sináptica, a α -sinucleína, que, por mecanismos ainda desconhecidos, deixa os seus locais de adesão nas vesículas sinápticas e, em conjunto com neurofilamentos fosforilados e ubiquitina, gradualmente se transforma em NLs ou CLs insolúveis (Braak, 2000).

A marca mais importante da DP é a lesão dos núcleos específicos da *substantia nigra pars compacta*, com obliteração grave dos axónios de neuromelanina (Damier et al., 1999). Existe também extensa patologia extranigral, incluindo no núcleo dorsal do IX e X pares cranianos, na zona reticular intermédia, em alguns núcleos da formação reticular e sistema do rafe, no complexo *locus coeruleus-subcoeruleus*, núcleos magnocelulares do pólo frontal basal, e vários núcleos do tálamo e amígdala (Braak et al., 2000).



Braak et al. sugeriram que este processo ocorre numa sequência organizada nos vários sítios de indução (contrariando a hipótese de que as lesões ocorrem simultaneamente), com susceptibilidades diferentes. Foi assim introduzido o conceito de um processo patológico em seis fases, com início em locais de indução claramente designados.

As lesões relacionadas com a DP foram visualizadas em cérebros de autópsia de 168 indivíduos, divididos em três grupos, através de imunorreacções com α -sinucleína. Os indivíduos do primeiro grupo tinham diagnóstico clínico de DP; no segundo grupo não havia referência a sintomas relacionados com DP, embora todos tivessem apresentado CLs ou NLs. O terceiro grupo foi utilizado para comparação.

A gravidade das lesões variou conforme os casos, encontrando-se desde um só NL no núcleo dorsal do IX/X, até densidades extremamente elevadas de CLs e NLs em múltiplos locais, incluindo o córtex cerebral.

Consoante a gravidade e locais afectados, foram sugeridas 6 fases de evolução histopatológica da doença.

- Fases 1 e 2: envolvimento confinado à medula alongada

Os cérebros menos afectados apresentavam corpos de inclusão apenas nas projecções neuronais do núcleo dorsal do IX/X pares e, ocasionalmente, nas células de projecção da zona reticular intermédia (**fase 1**). O processo patológico está, portanto, confinado a uma pequena faixa de matéria cinzenta que se estende desde a área cinerea abaixo do epêndima do IV ventrículo até à face ventrolateral do tronco cerebral inferior, entre o sulco dorsolateral e o limite superior da oliva. Tipicamente, as primeiras alterações observadas são NLs.

Um envolvimento mais acentuado tanto do núcleo dorsal motor do IX/X como da zona reticular intermédia é observado na **fase 2**. A sua característica principal é, no entanto, o



aparecimento de NLs e CLs nos axónios de lipofucsina dos núcleos caudais do rafe (núcleo magno do rafe, obscuro e pálido) e da formação reticular. Os neurónios do complexo *locus coeruleus-subcoeruleus* são as primeiras células de neuromelanina a ser afectadas no encéfalo, apresentando CLs e NLs. Curiosamente, os núcleos cinzentos do mesencéfalo, em particular a *substantia nigra*, permanecem intactos nas fases 1 e 2.

Os resultados deste estudo apontam para um envolvimento precoce das estruturas olfactivas.

Estas duas fases iniciais podem trazer a possibilidade de estudar características da disfunção motora incipiente, relacionada com a deterioração de núcleos em indivíduos com um sistema nigroestriado ainda normal, bem como um tálamo e neocórtex intactos.

- Fases 3 e 4: envolvimento maioritariamente confinado ao tronco cerebral inferior e superior, na ausência de lesões corticais (fase 3) ou com extensão inicial ao mesocórtex temporal anteromedial (fase 4)

A gravidade das lesões anteriormente descritas aumenta gradualmente durante as próximas fases. As células nervosas de melanina do núcleo dorsal motor do IX/X e da zona intermédia começam a desenvolver CLs na fase 3 ou 4.

As principais características da **fase 3** são o envolvimento de um conjunto de melanoneurónios na *substantia nigra* e de axónios de lipofucsina nos núcleos magnocelulares do pólo frontal basal; ambos ocorrem na ausência de lesões nas áreas corticais não-olfactivas. Não há indicação de despigmentação macroscópica da *substantia nigra* na fase 3, ainda não existindo sinais de envolvimento dos neurónios extranigricos.

Para classificar os casos como estando na fase 3, é importante verificar que não estão envolvidos componentes do mesocórtex temporal anteromedial ou áreas do neocórtex



maduro. Pelo contrário, as regiões corticais e subcorticais adjacentes ao núcleo olfativo anterior geralmente apresentam um envolvimento ligeiro.

Na **fase 4**, há alterações marcadas dos melanoneurónios nos núcleos susceptíveis da *substantia nigra*. A comparação com os casos-controlo revela uma significativa perda neuronal, especialmente nas regiões posteriores da *pars compacta*. O processo destrutivo nesta fase atinge ainda matéria cinzenta mesencefálica adicional, como a parte compacta do núcleo tegmental pedúnculo-pôntico. Há um envolvimento grave dos núcleos basais do pólo frontal, sendo que lesões de densidade semelhante são encontradas no núcleo hipotalâmico tuberomamilar. Ao mesmo tempo, os corpos de inclusão desenvolvem-se nos núcleos acessórios corticais e centrais da amígdala, e claustro ventral. Similarmente, são observáveis lesões em núcleos específicos do tálamo.

As alterações no núcleo olfativo anterior são geralmente graves na fase 4. Uma característica recorrente nesta fase é o desenvolvimento de lesões do mesocórtex temporal anteromedial, observadas nas células nervosas dispostas ao longo da matéria branca subjacente ao mesocórtex temporal. A densidade destas lesões rapidamente diminui na direcção da região entorrinal e áreas superiores de associação sensorial adjacentes do neocórtex temporal.

- Fases 5 e 6: envolvimento grave do cérebro, incluindo áreas neocorticais

O nível de gravidade das lesões encontradas anteriormente nas estruturas subcorticais e mesocorticais aumenta nas fases 5 e 6. As porções vulneráveis da *substantia nigra* tornam-se praticamente desprovidas de melanina, apresentado um evidente aspecto pálido à observação macroscópica. O número de NLs e CLs diminui gradualmente, enquanto aumenta nos agregados de neuromelanina extraneuronais. Ocorre uma perda visível de



melanoneurónios no núcleo dorsal do IX/X, zona reticular intermédia, formação reticular e complexo *coeruleus-subcoeruleus*.

Na **fase 5**, há um envolvimento grave das áreas olfactivas. O processo destrutivo que envolve o neocórtex toma o mesocórtex como ponto de partida; a partir daí, desenvolve-se para as áreas de associação sensorial do neocórtex adjacentes, regiões insulares agranulares e granulares, córtex cingulado anterior e áreas pré-frontais. A densidade de células piramidais com CLs diminui na direcção das áreas de associação sensoriais e pré-frontais mais distantes.

A principal característica da **fase 6** é o envolvimento de praticamente todo o neocórtex. As áreas pré-motoras, o campo motor primário, as áreas de associação sensorial primárias e sensoriais primárias são alvo de alterações relativamente leves.

As alterações em estruturas límbicas importantes (amígdala, hipocampo, mesocórtex temporal anteromedial), bem como em extensos territórios neocorticais, durante as fases 5 e 6, podem ser consideradas o início do caminho para o declínio das faculdades cognitivas, fenómeno frequente nas fases finais da DP.

Os resultados deste estudo sublinham o envolvimento particularmente precoce dos núcleos posterolaterais. Habitualmente, o seccionamento da *substantia nigra* é considerado suficiente para uma avaliação neuropatológica de casos questionáveis de DP; no entanto, deve ser enfatizado que a *substantia nigra* não é a primeira estrutura no cérebro a desenvolver lesões relacionadas com a DP. A ausência de corpos de inclusão imunorreactivos para α -sinucleína não significa, portanto, que possa ser excluída a presença de lesões relacionadas com a DP em qualquer outro local do cérebro.

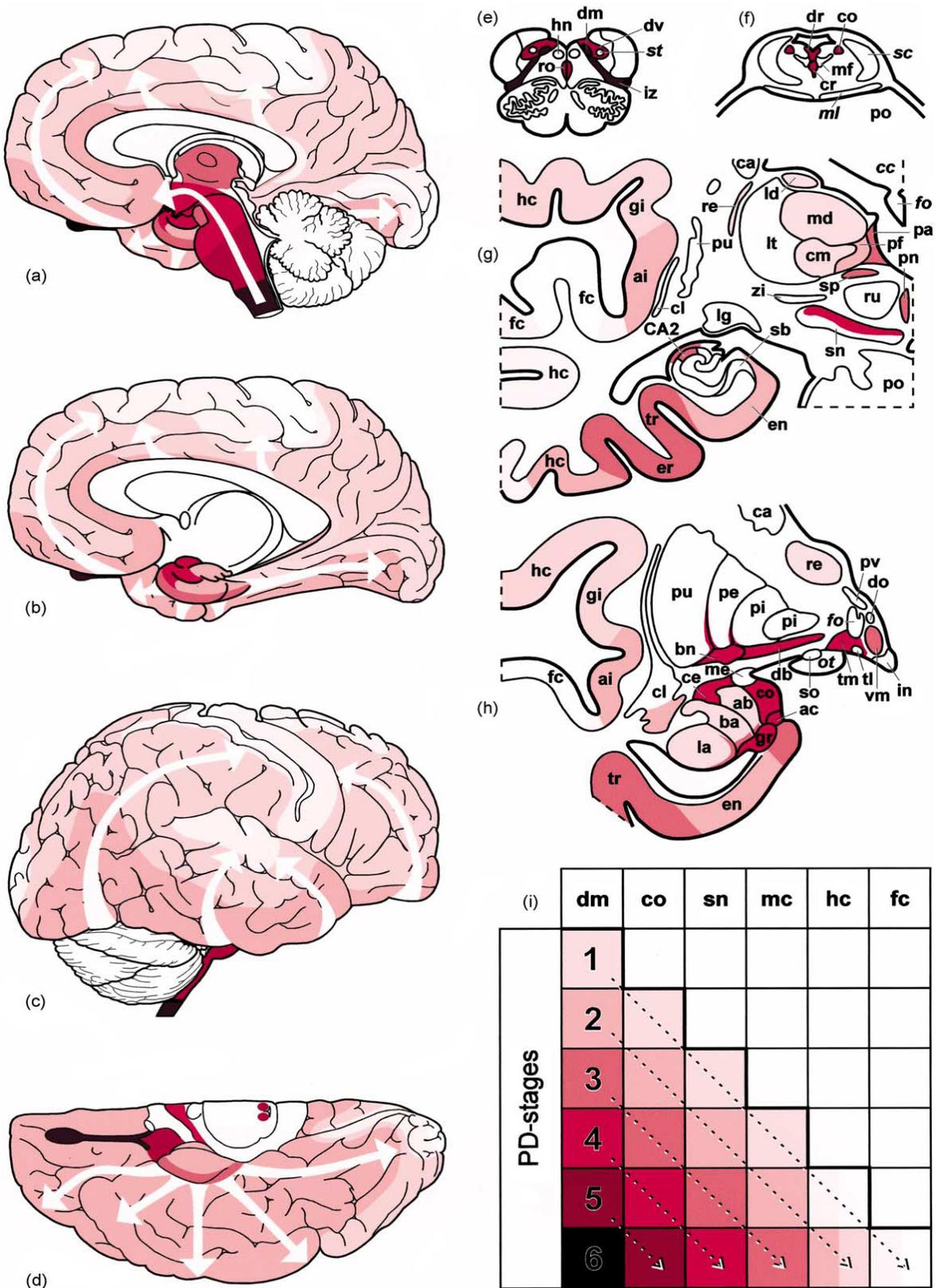


Figura 1. Progressão da patologia intraneuronal relacionada com a DP (Braak et al., 2003). O processo patológico tem lugar especificamente nos locais de indução subcorticiais e corticais (a-i).

Fig. 1. Progressão da patologia intraneuronal relacionada com a DP. (Braak et al., 2003) (Legenda)

(a, e) As lesões inicialmente ocorrem no núcleo motor dorsal dos pares cranianos IX/X e frequentemente (a, d) também no núcleo olfactivo anterior. Por conseguinte, as estruturas cerebrais menos susceptíveis vão sendo gradualmente envolvidas (ver setas brancas). A patologia no núcleo olfactivo anterior expande-se em menor escala para as áreas relacionadas do que aquelas que envolvem o tronco cerebral. As alterações do tronco cerebral têm um curso ascendente (ver setas brancas).

(a–d, g–h) Segue-se o envolvimento cortical, começando no mesocórtex temporal anteromedial (tr e er em g e h). A partir daí, o neocórtex é atingido, começando pelas áreas superiores de associação sensorial e pré-frontais. Seguem-se as áreas de primeira ordem de associação sensorial/pré-motoras e, conseqüentemente, os campos primários sensoriais e motores. Em (a–h), a diminuição gradual na intensidade do sombreado pretende representar a expansão topográfica das lesões durante a evolução da doença.

O diagrama simplificado (i) mostra a expansão topográfica das lesões (da esquerda para a direita: dm a fc) e, simultaneamente, a crescente gravidade da patologia no seu todo (de cima para baixo: fases 1–6). Com o acréscimo de outros locais afectados, a patologia nas regiões previamente envolvidas aumenta.

Lista de abreviações: ab, núcleo basal acessório da amígdala; ac, núcleo cortical acessório da amígdala; ai, córtex insular agranular e desgranulado; ba, núcleo basal da amígdala; bn, núcleo basal de Meynert; ca, núcleo caudado; CA1, primeiro sector do corno de Ammon; CA2, segundo sector do núcleo de Ammon; cc, corpo caloso; ce, núcleo central da amígdala; cl, cláustro; cm, núcleo centromediano do tálamo; co, complexo *coeruleus-subcoeruleus*; cr, núcleo central do rafe; db, núcleo intersticial da banda diagonal; dm, núcleo motor dorsal dos nervos glossofaríngeo e vago; do, núcleo dorsomedial do hipotálamo; dr, núcleo dorsal do rafe; dv, complexo dorsal nuclear dos nervos glossofaríngeo e vago contendo projecções neuronais de melanina; en, região entorrinal; er, região ectorrinal (mesocórtex); fo, fornix; fc, áreas de associação sensorial de primeira ordem, áreas pré-motoras, e campos sensoriais primários e motores; gi, córtex granular insular; gr, núcleo granular da amígdala; hc, áreas superiores de associação sensorial e campos pré-frontais; hn, núcleo motor do nervo hipoglosso; in, núcleo infundibular do hipotálamo; iz, zona reticular intermédia; la, núcleo lateral da amígdala; ld, núcleo laterodorsal do tálamo; lg, corpo geniculado lateral do tálamo; lt, núcleos laterais do tálamo; me, núcleo medial da amígdala; ml, lemnisco medial; mf, fascículo medial longitudinal; mc, mesocórtex temporal anteromedial; ot, tracto óptico; pa, núcleo paraventricular do tálamo; pe, segmento externo do pálido; pf, núcleo parafascicular do tálamo; pi, segmento interno do pálido; pn, núcleo pigmentado parabraquial; po, núcleos pânticos; pu, putamen; pv, núcleo paraventricular do hipotálamo; re, núcleo reticular do tálamo; ru, núcleo rubro; ro, núcleo obscuro do rafe; sb, subiculum; sc, pedúnculo cerebeloso superior; sn, substantia nigra; so, núcleo supraóptico; sp, núcleo subparafascicular; st, tracto solitário; tl, núcleo tuberoso lateral do hipotálamo; tm, núcleo tuberomamilar do hipotálamo; tr, região transentorrinal (mesocórtex); vm, núcleo ventromedial do hipotálamo; zi, zona incerta.

Os critérios normalmente utilizados para o diagnóstico neuropatológico da DP apenas permitem a distinção de casos clinicamente manifestos e um largo espectro de casos mal definidos com envolvimento cerebral menos grave. Assim, é necessário um procedimento de estadiamento que permita uma diferenciação suficiente entre as fases iniciais, intermédias e avançadas das lesões relacionadas com a DP. Além disso, um procedimento deste género iria permitir uma identificação precisa dos indivíduos verdadeiramente livres de lesões.



A validade da hipótese de Braak continua por confirmar, já que não explica a apresentação clínica da doença de Parkinson com dificuldades cognitivas, alucinações e demência, tal como acontece na Doença com Corpos de Lewy (DCL). Por outro lado, esta hipótese não explica a ocorrência de síndrome das pernas inquietas ou obstipação como características pré-clínicas da doença, ao contrário da perturbação do sono de Movimentos Rápidos dos Olhos (*Rapid-Eye Movement sleep Behaviour Disorder*, RBD) ou perturbações do olfacto. Um estudo recente realizado por Kalaitzakis et al. (2008) avaliando 71 casos de DP mostrou que a progressão caudo-rostral descrita por Braak não ocorreu em 47% dos casos.

Estudos em macacos sugeriram que os núcleos da base se organizam em regiões sensório-motoras, associativas e límbicas (Parent et al., 1995). Estudos mais recentes acerca do núcleo subtalâmico evidenciaram uma organização topográfica relacionada com impulsos originários destas três regiões, e a projecção pálido-subtalâmica é considerada a base anatómica para muitas das funções não motoras dos gânglios da base (Karachi et al., 2005). Estes estudos providenciam uma base anatómica sólida para o complexo de sintomas não-motores da PD, como sintomas cognitivos, emocionais e motivacionais.



3.b. Avaliação dos sintomas não-motores da Doença de Parkinson

Os sintomas não-motores da DP podem constituir queixas espontâneas dos doentes, ou evidenciar-se apenas após um interrogatório específico. Existem alguns questionários de validade comprovada para a detecção e avaliação dos sintomas da DP, como a Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), que constitui o *gold-standard* na avaliação dos sintomas motores da DP. O Short Parkinson's Evaluation Scale (SPES) é uma boa alternativa; no entanto, nenhum destes questionários abrange a grande maioria dos sintomas não-motores. O programa Scales for Outcomes in Parkinson's Disease (SCOPA) desenvolveu escalas dirigidas também a estes sintomas, com escalas individuais para cada tipo, tal como o SCOPA-Aut (Autonomic), mas não fornece uma avaliação compreensiva com uma ferramenta unificada e integrada. Existem muitos outros questionários, mas nenhum foi validado para uma avaliação completa do espectro clínico de sintomas não-motores da doença de Parkinson. Para diminuir estas limitações e permitir intervenções terapêuticas precoces, um grupo internacional de peritos multidisciplinar conhecido como Parkinson's Disease Non-Motor Group (PDNMG) validou o primeiro questionário compreensivo de sintomas não-motores baseado na clínica, o NMSQuest, proposto em 2006. É constituído por 30 questões com respostas de “sim” ou “não”. A tabela 1 apresenta as prevalências dos sintomas não-motores sobre os quais incide o NMSQuest, após um estudo realizado em 545 doentes por Martinez-Martin et al (2007).



Sintomas não-motores	Sim	%
Salivação	218	41,52
Paladar/Olfacto	152	28,95
Deglutição	149	28,38
Vômitos	75	14,31
Obstipação	275	52,48
Incontinência fecal	43	8,21
Tenesmo	157	29,9
Urgência miccional	293	55,81
Nictúria	325	61,90
Perda de memória	235	44,85
Perda de interesse	182	34,67
Concentração	240	45,71
Alucinações	118	22,52
Ilusões	58	11,07
Tristeza, blues	263	50,10
Ansiedade	238	45,33
Desejo sexual	178	34,17
Impotência	168	32,43
Tonturas	195	37,14
Quedas	147	28,00
Sonolência diurna	163	31,11
Insônia	240	45,71
Sonhos intensos e vívidos	178	33,90
<i>Acting out</i> durante os sonhos	187	35,69
Restless legs	219	41,71
Dor	151	28,76
Alteração do peso	96	18,29
Edemas	164	31,30
Sudação	157	29,90
Diplopia	105	20,00

Tabela I. Sintomas não-motores individuais descritos pelo NMSQuest.

Torna-se assim evidente a elevada prevalência dos sintomas não-motores da doença de Parkinson, sendo os mais comuns a nictúria, urgência miccional e obstipação. Apesar disto,



permanecem muitas vezes subdiagnosticados, subvalorizados e subtratados, já que, geralmente, a atenção do médico se foca unicamente nos sintomas motores.

Por outro lado, tem sido cada vez mais claro que a disfunção não-motora da DP pode anteceder os sinais e sintomas dos distúrbios motores. A hipótese de Braak sugere que a patologia de corpos de Lewy no sistema nigroestriado apenas se desenvolve após o envolvimento de áreas no tronco cerebral e sistema olfactivo. Desde então, têm sido realizados inúmeros estudos incidindo sobre determinados sintomas, como a hipósmia e a RBD, investigando o seu papel como marcadores “pré-clínicos” da doença. Esta hipótese veio trazer notáveis perspectivas no sentido do diagnóstico precoce da doença de Parkinson, do rastreio de indivíduos em risco de desenvolver a doença, e até da sua prevenção.

Independentemente do seu papel enquanto marcadores pré-clínicos, os sintomas não-motores acompanham a evolução da doença; são, muito frequentemente, sintomas incapacitantes, com um grande impacto na qualidade de vida, levando muitas vezes a institucionalização e dependência acentuada nas actividades de vida diária.



3.c. Espectro de sintomas não-motores na Doença de Parkinson

i. Perturbações do sono

As perturbações do sono têm sido reconhecidas como parte intrínseca da DP desde que James Parkinson descreveu a doença pela primeira vez. Na era moderna, a prevalência destas alterações na DP é de 75-98% (Olanow, 2001) . Cerca de 40% dos doentes tomam hipnóticos, uma percentagem bastante superior à da população idosa em geral (Tandberg et al., 1998). As perturbações do sono relacionam-se com a gravidade da doença, medicação e existência de depressão.

Virtualmente todos os doentes com Parkinson têm perturbações do sono e os estudos mostram que são precoces na evolução da doença (Chauduri et al., 2003). As causas são multifactoriais, mas a degenerescência patológica dos centros de regulação do sono no mesencéfalo e vias talamocorticais é provavelmente importante. Assim como as alterações da arquitectura primária do sono, alguns sintomas não-motores têm um efeito secundário na qualidade do sono, como a nictúria quando o doente está demasiado rígido para sair da cama, ou a Síndrome das Pernas Inquietas que causa despertar frequente. Outras causas importantes de morbidade relacionada com o sono são alterações da respiração devidas a Apneia Obstrutiva do Sono, não necessariamente associada a obesidade, e um padrão narcoléptico de rápido início do sono.

Podem ser classificados em duas categorias gerais: alterações do sono nocturno, e sonolência diurna excessiva.



1) Alterações do sono nocturno

a. Insónia

A capacidade de manter um único episódio de sono ininterrupto vai-se deteriorando com a idade. Alterações psiquiátricas, como a depressão ou ansiedade generalizada, são causas comuns, assim como associações de condicionamento que se desenvolvem com a perda de comportamentos de uma boa higiene do sono. A falta de exercício regular, a redução do tempo de exposição à luz solar e o consumo de cafeína ou álcool podem constituir factores de exacerbação deste problema (Adler et al., 2005).

As alterações do sono nocturno, caracterizadas por dificuldade em adormecer, má qualidade do sono, despertar nocturno frequente e despertar precoce, são frequentes na população idosa e ainda mais frequentes nos doentes com DP, afectando 60 a 98% desta população (Larsen, 2003). Destes, cerca de 33% descrevem problemas nocturnos moderados a graves. Os mais comuns são os despertares nocturnos frequentes e a fragmentação do sono; esta última ocorre cerca de três vezes mais do que nos indivíduos saudáveis (Tandberg et al., 1998). Os despertares nocturnos podem ser prolongados, resultando numa redução do tempo total de sono, com conseqüente fadiga e sonolência diurnas.

Electrofisiologicamente, este tipo de alterações é caracterizada por uma redução das fases do sono profundo (fases III e IV), assim como uma redução do sono REM (Adler et al., 2005). Vários processos podem interferir na indução e manutenção do sono na DP, incluindo manifestações motoras da DP como a dificuldade de movimentos na cama, rigidez, movimentos distónicos e câimbras (Larsen, 2003). Os problemas podem ser



agravados pela medicação e comorbilidades, como depressão e demência (Olanow, 2001). A nictúria pode também contribuir para interrupções do sono.

O tratamento consiste na manutenção de uma adequada higiene do sono, e possivelmente o uso de medicação hipnótica, como o zolpidem, benzodiazepinas como o tenazepam, ou antidepressivos com acção sedativa como a amitriptilina, trazodona ou doxepina (Adler et al., 2005). Se a depressão for um factor agravante, pode estar indicado um antidepressivo com efeito sedativo, ou alternativamente uma medicação antidepressiva diurna, como um inibidor selectivo da recaptação da serotonina (Adler, 2005). O tratamento com levodopa pode melhorar as fragmentações do sono causadas por recorrências dos sintomas parkinsonianos, podendo ainda melhorar a função motora matinal.

b. Síndrome das Pernas Inquietas e Movimentos Periódicos dos Membros

Doenças primárias do sono como a Síndrome das Pernas Inquietas (*Restless Legs Syndrome*, RLS) têm impacto na qualidade do sono. A RLS é caracterizada por uma urgência em mexer os membros, acompanhada por disestesias, que ocorrem em repouso e são aliviadas pelo movimento. Os sintomas normalmente ocorrem com um padrão circadiano, com início habitualmente ao final do dia, quando o doente se encontra já na cama para dormir (Comella, 2007).

A relação entre RLS e DP é complexa. Pensa-se que a RLS é mais prevalente na DP em comparação com a população em geral, existindo um estudo (Ondo et al., 2001) que



estimou uma prevalência de 20,8% de RLS na população com DP. Em 68% dos casos, o diagnóstico de DP precedeu a RLS.

Apesar da elevada prevalência de RLS na DP, esta não é considerada uma forma pré-clínica ou frustrada de DP. Ainda que a eficácia da terapêutica dopaminérgica para o tratamento de RLS aponte para uma ligação com disfunção dopaminérgica, dados de imagiologia funcional por tomografia de emissão de positrões (PET) e tomografia computadorizada de emissão de fóton único (*single photon emission computed tomography*, SPECT), e outras linhas de evidência, têm demonstrado resultados discordantes acerca da relação da RLS e anomalias do sistema dopaminérgico (Adler et al., 2005). Tem sido sugerido que a RLS resulta do défice de ferro local na *substantia nigra*, levando a uma disfunção dopaminérgica e não constituindo um processo neurodegenerativo primário (Allen, 2004).

Os Movimentos Periódicos dos Membros durante o Sono (*Periodic Limb Movements during Sleep*, PLMS) podem ocorrer em associação com a RLS ou independentemente (Comella, 2007). Ainda não foi esclarecido se é mais comum que a RLS ou não. Um estudo realizado por Happe et al. (2003) encontrou uma relação entre a perda neuronal dopaminérgica e o número de movimentos periódicos dos membros num grupo de doentes com Parkinson, utilizando SPECT e avaliando a ligação de ^{123}I - β -CIT no estriado. Apesar de a associação entre RLS e PLMS ter sido sugerida, é possível que a idade avançada dos doentes ou uma doença secundária possam contribuir.

Os agonistas dopaminérgicos de longa duração de acção têm demonstrado eficácia no alívio dos sintomas de RLS e PLMS (Montplaisir, 2006). Outros fármacos com utilidade são a gabapentina e os opióides (Wetter, 2003), apesar de estes poderem ter como efeito secundário a confusão nocturna. Os estudos acerca do tratamento destas duas doenças ainda não foram dirigidos à população com DP.



c. Apneia obstrutiva do sono

A apneia do sono tem sido inconsistentemente associada com a DP, ocorrendo em cerca de 50% dos doentes (Arnulf, 2002). O tipo mais frequente de alteração do sono relacionada com a respiração na população em geral é a apneia obstrutiva do sono (AOS), afectando 2,5 a 4,4% dos adultos (Wolkove, 2007). A prevalência de AOS na DP é maior, mas os dados epidemiológicos são limitados. Num estudo de 54 doentes com DP, 20% tinham AOS clinicamente significativa com índice apneia-hipopneia maior que 15 (Arnulf, 2002); outros estudos, no entanto, não encontraram uma prevalência maior de AOS na DP (Happe, 2007). As diferenças na prevalência da AOS podem resultar de vieses na amostra e das metodologias utilizadas para detectar a doença. Apesar de a AOS ser a forma mais comum da síndrome de apneia do sono na população em geral, apneias centrais e mistas podem igualmente apresentar-se na DP (Diederich, 2005). Não há uma relação clara entre a prevalência de AOS na DP e a duração, gravidade ou tratamento da doença.

d. Perturbação do sono REM

A perturbação do sono REM (*REM sleep Behaviour Disorder*, RBD) é uma parassónia notavelmente frequente na DP, ocorrendo em cerca de um terço dos doentes com Parkinson (Schenck, 1996), caracterizada pela perda da atonia normal da musculatura esquelética durante o sono REM, com actividade motora intensa e vocalizações, permitindo a representação física dos sonhos, que podem muitas vezes ser vívidos ou desagradáveis (Gagnon, 2002). Os parceiros dos doentes referem frequentemente a



existência de vocalizações (falar, gritar, ameaças vocais) e movimentos anormais (das pernas e braços, quedas da cama, movimentos violentos).

A prevalência de RBD na população com DP é de 33-60%, com uma variabilidade resultante dos diferentes métodos de selecção dos doentes e detecção da doença (Comella, 1998; Gagnon, 2006). Hoje em dia reconhece-se que a RBD pode não estar apenas associada à DP, mas constituir um marcador de uma doença parkinsoniana em evolução (Postuma, 2006). Num grupo de 29 homens com RBD idiopática, 38% desenvolveram parkinsonismo após 15 anos de follow-up, com um aumento até 65% após 7 anos (Schenck, 1996). Tal como a obstipação e o distúrbio do olfacto, a RBD pode preceder o desenvolvimento de sintomas motores em até 40% dos doentes (Schenck, 1996).

O diagnóstico polissonográfico de RBD obtém uma estimativa da prevalência maior do que o número de casos diagnosticados por rastreios baseados em questionários, uma vez que alguns doentes podem apresentar evidências polissonográficas de sono REM sem atonia sem que haja comportamentos anormais.

A presença de RBD na DP relaciona-se preferencialmente com a duração da doença e com o sexo masculino, mas não com a gravidade da doença ou com a medicação dopaminérgica (Boeve, 2004).

Alguns estudos demonstraram uma associação entre RBD idiopática com disfunção autonómica, olfactiva e cognitiva, encontradas frequentemente no espectro de síndromes de défice dopaminérgico, apontando para o facto de que a RBD deveria ser vista como parte de um processo neurodegenerativo multissistémico (Massicotte-Marquez, 2008).

A RBD não é específica da DP, podendo ocorrer noutras sinucleinopatias como AMS e DCL. Na verdade, a prevalência de RBD noutras sinucleinopatias é ainda maior: 50-80% na DCL (Boeve, 2004) e 80-95% nos doentes com AMS (Vetrugno, 2004). Uma



associação tão forte com alterações na α -sinucleína aponta para um processo patogénico comum, apesar de a relação directa ser desconhecida.

A causa de RBD na DP é pouco clara. O processo neurodegenerativo que afecta as regiões colinérgicas, serotoninérgicas e noradrenérgicas do tronco cerebral, como o núcleo pedúnculo-pôntico (PPN) e o complexo *locus coeruleus-subcoeruleus*, pode ser responsável (Boeve, 2007). Lesões no ou perto do tegmento mesencefálico e pôntico foram identificados em estudos imagiológicos de doentes que desenvolveram RBD “sintomático”. O exame cuidadoso dos núcleos do tronco em doentes com RBD mostra perda neuronal, despigmentação, gliose e corpos de Lewy no complexo *locus coeruleus-subcoeruleus* e na *substantia nigra* (Turner, 2000). A relação entre RBD e DP pode ser explicada pela teoria de Braak, apontando para o envolvimento precoce do tronco cerebral inferior, inclusive o núcleo pedúnculo-pôntico e *subcoeruleus*, característica consistente com as fases 1 e 2 da sua hipótese. De acordo com esta teoria, fica assim explicado porque é que a RBD pode surgir antes do desenvolvimento dos sintomas motores clássicos. Em doentes com RBD isolado, estudos imagiológicos têm indicado uma pequena mas significativa redução simétrica do uptake dopaminérgico do estriado, que pode ser sugestivo de Parkinson pré-clínico (Eisensehr, 2003).

Não existem ensaios clínicos controlados, randomizados e duplamente cegos para o tratamento de RBD na população com DP. O tratamento mais comum é o clonazepam em baixas doses (0,25-1 mg) (Schenk, 2005), mas o seu uso pode ser limitado pelo desenvolvimento de sonolência diurna. O donepezil (Ringman, 2000), gabapentina, pramipexole (Fantini, 2003) e levodopa foram considerados eficazes, ainda que haja uma experiência limitada.



Impõe-se a realização de uma revisão do regime terapêutico do doente, uma vez que os antidepressivos tricíclicos e os inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina podem induzir sintomas de RBD (Grandas, 2004).

São necessários estudos neuropatológicos longitudinais com amostras grandes de doentes com RBD para permitir um melhor esclarecimento do curso natural da doença, a sua associação com outras doenças neurodegenerativas, e especificamente o seu papel como potencial marcador pré-motor da DP.

A associação entre doença pré-clínica e sintomas não-motores pode conduzir ao desenvolvimento de testes pré-sintomáticos (com testes olfactivos e SPECT nos doentes com RBD) e aconselhamento a doentes assintomáticos, especialmente aqueles que têm familiares com doença de Parkinson, uma vez que apresentam um risco aumentado por predisposição genética.

2) Sonolência diurna excessiva

A sonolência diurna excessiva (*Excessive Daytime Sleepiness*, EDS) afecta frequentemente os doentes com DP (comparativamente com a população em geral), com uma prevalência de até 50%, e pode constituir um marcador pré-clínico da doença de Parkinson (Abbot, 2005). Num estudo de comunidade, a EDS foi descrita em 15,5% dos doentes com DP, em comparação com 4% dos doentes com Diabetes Mellitus e 1% dos indivíduos saudáveis controlo (Tandberg, 1998). Num estudo prospectivo, ao longo de 4 anos, a EDS foi encontrada em 8% dos doentes no início do estudo, e em 21% ao fim de 4 anos (Gjerstad, 2002).



A combinação do processo patológico da doença, do efeito dos distúrbios nocturnos do sono, da medicação, depressão e demência e de outras comorbilidades é provavelmente a causa, e, em alguns doentes, a sonolência diurna tem sido associada ao desenvolvimento de “ataques de sono” e período de latência do sono anormal (inferior a 5 minutos) em 30% dos doentes (Ulivelli, 2002).

Curiosamente, a gravidade da EDS não está relacionada com o grau de alteração do sono nocturno. No entanto, a incidência de EDS aumenta com a progressão da doença. Um estudo longitudinal em 142 doentes mostrou um aumento anual de 6% na EDS (Gjerstad, 2002). Pensa-se que está também relacionada com a duração do tratamento dopaminérgico (Hobson, 2002) e gravidade da doença (Ferreira, 2006).

Uma transição da vigília para a segunda fase do sono de segundos, semelhantes àquela observada na narcolepsia, poderá justificar a ocorrência dos “ataques de sono” (“sleep attacks”), descritos como episódios de início súbito do sono, sem prodromos. Foi quando se descreveram estes episódios pela primeira vez que a EDS, embora já reconhecida, recebeu atenção médica apropriada, tendo sido tratada com pramipexole ou ropinirole (Frucht, 1999). Actualmente, os “ataques de sono” não são reconhecidos pela American Academy of Sleep Medicine ou pela International Classification of Sleep Disorders. A sua prevalência é difícil de estimar, parcialmente devido ao facto de a maioria dos estudos não os distinguir de sonolência preexistente. Alguns estudos mostram prevalências da ordem de 32 a 43% (Korner, 2004; Manni, 2004).

Episódios de “ataques de sono” comportam riscos de segurança substanciais, especialmente se ocorrerem durante a condução ou manipulação de maquinaria pesada; mesmo não sendo frequentes, deve-se estar atento à sua ocorrência. Após relatórios de acidentes de viação provocados por súbito e irresistível início do sono em oito doentes com



DP, a investigação focou-se nos efeitos da medicação dopaminérgica na sedação e “ataque de sono”.

Tornou-se evidente que a sonolência diurna é multifactorial, incluindo o processo degenerativo da DP, o regime terapêutico complexo, alterações da arquitectura do sono relacionadas com a idade, e outras alterações do sono coexistentes. A disfunção cognitiva, que pode afectar até 40% dos doentes com DP, tem consequências negativas na vigília diurna, podendo predispor os doentes para EDS (Emre, 2003). Sabe-se que a medicação dopaminérgica desempenha um papel importante; em dois ensaios clínicos com ropinirole (Rascol, 2000) e pramipexole (Parkinson Study Group, 2000), duplamente cegos e controlados com placebo, a sonolência foi descrita em 36 e 27,4% dos doentes, respectivamente. O risco de EDS induzida por levodopa foi mais baixo, de 19 a 21%. Apesar de os episódios de “ataque do sono” terem sido inicialmente associados ao tratamento com agonistas da dopamina, actualmente reconhece-se que podem ser causados por qualquer agente dopaminérgico. A selegilina pode causar insónia precoce, atribuída ao efeito estimulante de um seu metabolito anfetamínico. Os anticolinérgicos podem ter efeitos de alerta durante o período nocturno e efeitos sedantes durante o dia.

A EDS é incomum nos doentes recém-diagnosticados e não tratados; no entanto, um número significativo destes doentes experiencia o desenvolvimento de EDS durante o seu primeiro ano de tratamento (Kaynak, 2005). Uma revisão prospectiva de 3078 homens com idades compreendidas entre 71 e 93 anos no Honolulu-Asia Aging Study sugeriu que a EDS preexistente pode ser um dos factores de risco para o desenvolvimento de DP (Abbott, 2005), mais de três vezes superior ao da população em geral. Estes dados suportam a hipótese de que o processo neurodegenerativo primário da DP tem um papel na génese da EDS. À semelhança da RBD, o processo degenerativo que afecta as regiões



colinérgicas, serotoninérgicas e noradrenérgicas do tronco cerebral pode ser responsável pela EDS na DP. Com base na teoria de Braak, o envolvimento precoce destas estruturas pode explicar a presença de EDS relativamente cedo na evolução da doença.

Vários factores poderão contribuir para as alterações do sono na DP. No entanto, o processo degenerativo primário na DP provavelmente tem um papel significativo. Na DP, o processo neuropatológico afecta numerosas estruturas e neurotransmissores intrinsecamente envolvidos na regulação do sono e despertar, nomeadamente o PPN (acetilcolina), *locus coeruleus* (norepinefrina), núcleo do rafe (serotonina), área tegmental ventrolateral (dopamina) e núcleo supraquiasmático, envolvidos na regulação do ciclo circadiano (Boeve, 2007). O PPN tem um papel importante na desregulação do sono na DP, por estar implicado tanto no controlo locomotor como no sono REM: as vias descendentes regulam a locomoção, enquanto que as vias ascendentes colinérgicas projectam-se para o tálamo e contribuem para a regulação do sono REM. A perda de neurónios colinérgicos nestas projecções pode explicar a desregulação do sono REM observada mesmo nos estadios mais precoces da DP. O envolvimento precoce dos núcleos monoaminérgicos e outras estruturas do tronco cerebral reponsáveis pelo controlo do sono no processo neuropatológico é apoiado pelos dados de Braak. Com efeito, vários trabalhos apontam para a disfunção do sono enquanto manifestação precoce da DP.

Várias ferramentas dignósticas, objectivas e subjectivas, têm sido utilizadas no diagnóstico de EDS na DP. O Multiple Sleep Latency Test, um estudo baseado na polissonografia que mede a facilidade em adormecer quando o doente está deitado numa sala escura, é considerado o “gold-standard” para o diagnóstico de EDS e tem sido utilizado na população com DP (Arnulf, 2002). No entanto, este teste é dispendioso e demorado e, portanto, não utilizável para efeitos de rastreio. O Epworth Sleepiness Scale



(ESS), um questionário subjectivo com oito itens, é utilizado largamente na avaliação de EDS. Foi validado na população com DP; no entanto, a sua validade para identificar adequadamente a EDS permanece controversa. No geral, este questionário é considerado uma ferramenta de rastreio útil e fácil de aplicar para a EDS. A Parkinson's Disease Sleep Scale tem um número limitado de questões direccionadas para a sonolência diurna. A SCOPA-SLEEP é outro instrumento especificamente designado para aferir as alterações do sono na população com DP, que também se relaciona com o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh e a ESS.

O tratamento da EDS na DP é difícil. A educação dos doentes acerca de hábitos de sono saudáveis é o primeiro passo; os doentes devem manter horários de sono regulares, evitar sestas, fazer exercício regularmente e minimizar o consumo de álcool, cafeína e nicotina. A exposição a luz clara pode ser benéfica na manutenção de um ritmo circadiano apropriado de sono e vigília, mas esta intervenção ainda não foi formalmente estudada na DP. As comorbilidades como AOS, PLMD e RLS devem ser identificadas e devidamente tratadas. Um controlo mais eficiente dos sintomas motores nocturnos da DP pode resultar numa melhoria de eficácia do sono. Algumas comorbilidades psiquiátricas, como depressão e psicose, devem igualmente ser identificadas e tratadas, ajudando na consolidação do ciclo sono/vigília. O controlo da nictúria também pode melhorar a qualidade do sono (Simuni, 2008).

É essencial uma revisão detalhada do regime terapêutico. Os medicamentos com um perfil soporífero devem ser minimizados ou descontinuados, e aqueles com um perfil activador (como a selegilina ou a amantadina) devem ser tomados mais cedo durante o dia. Pode haver necessidade de reduzir a dose da medicação dopaminérgica e de substituir a classe dos agentes dopaminérgicos, em especial os agonistas da dopamina. Isto pode



comprometer o controlo dos sintomas motores da doença, portanto, o médico deve ser capaz de manter um equilíbrio entre os sintomas motores e a EDS (Simuni, 2008).

Se as estratégias referidas não melhorarem o quadro, pode-se considerar a utilização de agentes estimulantes e promotores da vigília. Medicamentos estimulantes, como a dextroanfetamina, metanfetamina e metilfenidato têm sido usados no tratamento de EDS com graus de sucesso variáveis (Chakravorty, 2003). No entanto, devido às suas propriedades aditivas, assim como o seu potencial para provocar interrupções do sono nocturno e problemas cardiovasculares, estas são raramente escolhidas para o tratamento da sonolência na DP.

O modafinil, um agente promotor da vigília relativamente novo aprovado para o tratamento da narcolepsia, tem sido avaliado para o tratamento da EDS na DP, com resultados ainda são pouco conclusivos. É geralmente bem tolerado e não afecta a função motora nos doentes com DP. Os efeitos secundários são raros e incluem insónia, obstipação, tonturas, diarreia e aumento da tensão arterial.

A estimulação cerebral profunda é uma importante acção terapêutica para os doentes com DP que apresentam complicações motoras incapacitantes e discinésias; no entanto, o seu impacto na EDS não tem sido sistematicamente estudado.

Em conclusão, as alterações do sono nocturno e sonolência diurna excessiva são altamente prevalentes na população com DP e têm um impacto substancial na qualidade de vida e segurança destes doentes. Apesar de vários factores contribuírem para o desenvolvimento de alterações do sono na DP, a progressão da neurodegenerescência é importante. Um melhor entendimento da patofisiologia da disfunção do sono na DP irá resultar no desenvolvimento de estratégias de tratamento melhoradas e poderá fornecer um melhor esclarecimento da natureza do processo neurodegenerativo da DP.



ii. Sintomas neuropsiquiátricos

Contrariamente às descrições originais de James Parkinson acerca da integridade mantida dos sentidos e intelecto, sabe-se hoje que a DP está claramente associada a uma variedade de alterações no humor, iniciativa e função cognitiva. Os sintomas não-motores cognitivos e neuropsiquiátricos da doença de Parkinson vão desde estados de ansiedade, apatia e depressão até demência franca. A psicose é o principal factor que condiciona a institucionalização dos doentes, sendo a depressão o mais significativo factor de prognóstico da qualidade de vida do doente (Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee, 2002).

1) Depressão

A prevalência da depressão na DP foi estimada em numerosos estudos, com uma grande variabilidade nos resultados que se atribui à inconsistência nas metodologias de estudo, incluindo diferenças nos procedimentos, escolha dos instrumentos de diagnóstico e na própria definição de depressão. Com base numa revisão de 45 estudos, a prevalência de depressão na DP foi estimada em 31% (Slaughter, 2001). É geralmente aceite que a depressão é um dos sintomas não-motores mais frequentes da DP, tendo sido constantemente considerada um factor importante na redução da qualidade de vida nos doentes com DP. Análises de multivariáveis estatísticas num estudo em 114 doentes com DP realizado por Weintraub et al. (2004) permitiram concluir que a gravidade crescente da depressão e agravamento do défice cognitivo foram associados a um maior compromisso



nas actividades de vida diária, diminuição das capacidades funcionais, psicose, duração da doença, apatia, sonolência e alterações motoras.

O reconhecimento e diagnóstico da depressão na DP é difícil, em parte porque os habituais sintomas depressivos (distúrbios psicomotores, alterações do sono, fadiga, apatia, “masking” facial) podem sobrepor-se às manifestações da DP (Weintraub, 2005). Consequentemente, é essencial validar instrumentos de rastreio e diagnóstico apropriados à população com DP. São mais usados os seguintes instrumentos: Beck Depression Inventory, The Hamilton Depression Rating Scale e Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. No entanto, nenhum instrumento individual foi preferencialmente recomendado, não havendo evidências suficientes relativamente à utilidade de outras escalas de avaliação (Miyasaki, 2006).

O perfil da depressão associada à DP pode ser diferente da depressão idiopática. Doentes com DP e depressão geralmente apresentam menos sentimentos de culpa e de autorrecriminação ou pensamentos autodestrutivos, e mais altos níveis de ansiedade, ataques de pânico, pessimismo, falta de iniciativa, fadiga, anedonia, indecisão, irracionalidade e ideação suicida que os doentes com depressão primária (Cummings, 1992).

Foram propostos critérios de diagnóstico provisórios para depressão na DP, de modo a reconhecer características específicas de alterações do humor, aumentando a especificidade do diagnóstico de depressão (Marsh, 2006). A prevalência de depressão major vs. depressão minor nos doentes com DP varia consoante os estudos, principalmente devido às diferenças metodológicas. Houve um maior número de doentes a preencher os critérios de distímia ou depressão minor do que de depressão major (22,5%, 36,6% e 24,8%,



respectivamente, numa revisão bibliográfica de 45 artigos incluindo um total de 1179 doentes, realizada por Slaughter et al. em 2001).

O mecanismo da depressão em doentes com DP não está completamente esclarecido. Apesar de a depressão reactiva e a depressão endógena não se excluírem mutuamente, há evidências que suportam a natureza endógena da depressão na DP. Este conceito é apoiado pela observação de que existe uma prevalência maior de depressão nestes doentes, comparativamente com outros que sofrem de doenças crónicas de semelhante grau de incapacidade. Para além disso, não existe uma relação clara entre a presença de depressão e a gravidade dos sintomas da DP.

É provável a existência de uma base biológica, e não puramente reactiva, para a depressão associada à doença de Parkinson, ainda que o substrato neuropatológico continue por determinar. Dados *postmortem* dos estadios de evolução neuropatológicos da doença apontam para o envolvimento precoce dos núcleos do rafe e do *locus coeruleus* no processo neurodegenerativo (Braak, 2004). Estas estruturas são responsáveis pela produção de serotonina e noradrenalina, dois neurotransmissores que se pensa estarem intrinsecamente envolvidos nas doenças afectivas. Doentes deprimidos têm concentrações diminuídas de ácido 5-hidroxiindolacético (metabolito da serotonina) no líquido cefalorraquídeo e ligações aos receptores corticais 5-HT_{1A} diminuídas, quando comparado com doentes não deprimidos (Mayeux, 1990). Um outro estudo *postmortem* sugeriu a relação entre história anterior de depressão e diminuição do número de neurónios serotoninérgicos nos núcleos do rafe (Paulus, 1991).

De acordo com Braak, pensa-se que as alterações neuropatológicas dos núcleos do rafe e *locus coeruleus* antecedem o envolvimento da *substantia nigra pars compacta*, responsável pelos sintomas motores clássicos da DP. Ou seja, a hipótese de Braak



proporciona uma explicação anatómica para o aparecimento precoce de alterações do humor na DP, podendo preceder os sintomas motores.

Há uma marcada paucidade de ensaios clínicos controlados para avaliação da eficácia de antidepressivos standard em doentes com DP. Uma revisão baseada na evidência do tratamento de depressão publicada pela American Academy of Neurology (Miyasaki, 2006) identificou 36 publicações, das quais apenas 6 estudos preenchem os critérios predefinidos de design e resultados. Em nenhum destes estudos foi observado benefício significativo com citalopram ou sertralina, em relação ao placebo, mas estas observações podem ser devidas a limitações metodológicas. Com base num estudo de classe II, a amitriptilina foi considerada possivelmente eficaz no tratamento da depressão associada à DP. No entanto, os efeitos colaterais dos anticolinérgicos limitam a utilização de antidepressivos tricíclicos. Segundo esta revisão, não houve evidências suficientes para suportar ou refutar a eficácia de outros antidepressivos.

Apesar disto, na prática clínica, os inibidores selectivos da recaptção da serotonina continuam a ser a classe de antidepressivos de primeira linha mais frequentemente prescrita na DP (51% dos doentes), apesar da falta de dados acerca da sua eficácia (Richard, 1997). Uma meta-análise recente fez a revisão de todos os estudos em inglês publicados desde 1965 até Dezembro de 2003 acerca da eficácia dos antidepressivos na DP; foram excluídos estudos com medicação dopaminérgica (Weintraub, 2005). A análise dos dados concluiu que havia um largo efeito tanto nos doentes tratados activamente como nos doentes tratados com placebo, não havendo diferenças significativas entre ambos. O estudo sublinha a falta de dados sobre o tratamento da depressão na DP.



Na ausência de guidelines baseadas na evidência, os médicos devem basear a sua escolha de antidepressivos consoante a sua experiência e perfil de efeitos secundários de cada fármaco em particular.

Ainda há dados muito limitados no que diz respeito à terapêutica dopaminérgica no tratamento da depressão da DP. Alguns doentes descrevem flutuações de humor que estão relacionadas com os estados motores “on/off”. A justificação para o uso da terapêutica dopaminérgica no controlo da depressão da DP vem da experiência com doentes que são submetidos a DBS. O efeito benéfico da terapêutica dopaminérgica nas alterações do humor e apatia na DP pode ser em parte explicado pelo facto de que a levodopa é captada e descarboxilada nos neurónios serotoninérgicos, que têm a capacidade de converter levodopa em dopamina (Chauduri, 2009).

Existem poucos dados acerca dos efeitos antidepressivos dos agonistas da dopamina. Num estudo realizado por Corrigan et al. (2000) com 174 doentes com DP e depressão, o pramipexole demonstrou ter uma acção antidepressiva similar à fluoxetina e superior ao placebo. Rektorova et al. (2003) realizaram um estudo multicêntrico, prospectivo e randomizado, com 8 meses de duração, para comparação do pramipexole e pergolide como terapêutica de associação com levodopa em 25 homens e 16 mulheres com DP e depressão ligeira a moderada, sem demência. Os doentes tratados com pramipexole demonstraram melhoria na pontuação da escala Montgomery-Asberg depression rating scale (MADRS), pelo que os autores sugeriram que o pramipexole tem um efeito antidepressivo específico na DP, com base num possível efeito agonista nos receptores D3 límbicos. Apesar destes estudos terem demonstrado benefícios com este fármaco, houve uma série de limitações metodológicas, incluindo o tamanho reduzido das amostras, “open-label design”, e doses insuficientes do princípio activo de comparação, o que compromete a validade dos dados.



Em conclusão, apesar da alta prevalência da depressão na DP e do impacto substancial na qualidade de vida dos doentes, esta continua subvalorizada e subtratada. Continuam a existir muitos problemas na compreensão dos mecanismos responsáveis pela depressão na DP, bem como o seu diagnóstico e tratamento. A falta de dados sobre o tratamento levou à realização de estudos bem desenhados e controlados com placebo, que estão actualmente em curso. O progresso futuro será facilitado pelos avanços na compreensão do seu substrato neurobiológico.

2) Ansiedade e apatia

A ansiedade é frequente na doença de Parkinson, estando presente em até 40% dos doentes; é, portanto, a segunda doença afectiva mais frequente na DP (Marsh, 2000). Surge em conjunto com depressão ou isoladamente. Pode-se apresentar como crises de pânico, fobias ou doença ansiosa generalizada, e pode ser relacionada com flutuações motoras induzidas pela medicação, ou seja, o período “off”. Ocasionalmente, os síndromes ansiosos e a mania foram associados a efeitos secundários do tratamento com agonistas da dopamina e levodopa em altas doses.

A apatia é actualmente reconhecida como um sintoma distintivo da doença de Parkinson, independente da depressão, sonolência ou fadiga (Kirsch-Darrow, 2006). Sintomas negativos como a apatia, anedonia e fadiga podem ser causadas por degenerescência neuronal em áreas que medeiam o comportamento dirigido (por exemplo, as áreas frontais-subcorticais) ou os centros de recompensa (projeções dopaminérgicas entre o tegmento ventral e o núcleo accumbens) (Brown, 2000). A apatia na doença de



Parkinson responde apenas ligeiramente à medicação dopaminérgica, segundo alguns casos publicados por Czernecki et al. (2008), que referem melhoria com ropinirole, sugerindo a possibilidade de envolvimento de outras vias de neurotransmissão.

3) Psicose e alucinações visuais

Os sintomas psicóticos são os que mais se relacionam com a necessidade de institucionalização e mortalidade dos doentes (Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee, 2002). A ocorrência de quadros psicóticos com a medicação dopaminérgica preconiza o desenvolvimento subsequente de défice cognitivo e demência (Goetz, 1998). Alguns ensaios clínicos recentes na DP inicial têm encontrado incidências de alucinações e psicose em até 17% dos doentes (Rascol, 2000), embora não se encontrem definidos quais os factores de risco para a sua ocorrência.

As alucinações na DP são preferencialmente visuais, habitualmente bem formadas, coloridas e ricas em detalhes. Normalmente estas são benignas, e frequentemente referindo-se a pessoas, animais ou outras imagens não ameaçadoras. Outros sintomas mais malignos, como ilusões, ideação paranóide e delírio, surgem sobretudo em fases avançadas da doença. Alguns doentes mantêm a percepção de que as imagens não são reais, mas outros não (Adler, 2005). Ocasionalmente, alucinações auditivas ou tácteis ocorrem, quer isoladamente, quer em combinação com alucinações visuais (Poewe, 2003).

O delírio pode ocorrer na demência avançada ou ser induzido por infecção concomitante ou medicação dopaminérgica, sendo que a maioria dos fármacos antiparkinsónicos pode provocar alucinações e psicose. Vários estudos randomizados e controlados sugeriram que os agonistas da dopamina apresentam maior probabilidade de



induzir alucinações do que a levodopa. Os inibidores da COMT (entacapone, tolcapone) isoladamente não causam alucinações, mas são prescritos em associação com levodopa, e a sua acção, aumentando a biodisponibilidade, pode provocar alucinações. O desmame súbito de medicação pode precipitar uma hipertermia ou “síndrome maligno dos neurolépticos-like”, que pode ser associado a delírio (Kipps, 2005).

Apesar de as alucinações visuais serem geralmente consideradas um efeito secundário do tratamento da doença de Parkinson, a degenerescência neuronal do PPN, *locus coeruleus* e o núcleo do rafe pode ser a causa (Diederich, 2005). As alucinações visuais têm também sido associadas com elevadas densidades de corpos de Lewy na amígdala e parahipocampo de doentes com DP e DCL (Harding, 2002). Outros factores de risco incluem défice cognitivo, enquanto que a idade, duração da doença e depressão prévia não estão necessariamente implicados.

Ao avaliar e tratar a psicose na DP, é importante reduzir a terapêutica dopaminérgica e suspender toda a que possa ser considerada não fundamental. Se as tentativas de redução da medicação parkinsoniana resultarem num agravamento motor, deve ser considerada a utilização de antipsicóticos. A maioria destes medicamentos são antagonistas da dopamina e, portanto, agravam os sintomas motores. Mais recentemente, utilizam-se os antipsicóticos atípicos na DP pelos seus menores efeitos antidopaminérgicos. Hoje em dia, um dos fármacos mais utilizados é a quetiapina (Fernandez, 2003). Pode agravar a função motora, mas é muito eficaz no controle das alucinações, mesmo em doses baixas. O seu maior efeito secundário é a sedação, pelo que deve ser administrada ao deitar. No entanto, a sua eficácia ainda não foi comprovada em estudos com placebo. A clozapina, considerada terapêutica de segunda linha, é um outro fármaco com eficácia antipsicótica comprovada



sem agravamento motor (Morgante, 2002); tem, no entanto, o potencial de causar discrasias sanguíneas e requer monitorização frequente.

4) Disfunção cognitiva e demência

Défices cognitivos subtis são quase universalmente identificados na DP inicial, após a execução de testes neuropsicológicos detalhados. No entanto, muitas vezes levam anos para se desenvolver. Estão relacionados com a patofisiologia da doença em si, verificando-se disfunção frontal executiva e compromisso da organização e planeamento do comportamento dirigido, assim como dificuldades de aprendizagem e memorização e défices visuoespaciais; estas anomalias surgem mesmo sem a existência de demência franca.

Independentemente da etiologia, as dificuldades cognitivas podem ocorrer em até 80% dos doentes, e a demência em até 30%, uma frequência cerca de seis vezes maior do que em indivíduos saudáveis (Litvan, 2003; Aarsland, 2003). Uma meta-análise recente de estudos de prevalência da demência na DP estimou que 31% dos doentes com DP preenchem os critérios de diagnóstico para demência, e que a demência na DP constitui cerca de 4% de todos os tipos de demências degenerativas, podendo ter uma prevalência de 0,2% a 0,5% na população com mais de 65 anos de idade (Aarsland, 2005).

A outra causa mais comum de demência e parkinsonismo é a DCL (Litvan, 2003). Este é um diagnóstico que requer a ocorrência de dificuldades cognitivas precedendo o primeiro ano de sintomas motores parkinsonianos. A demência é progressiva e clinicamente caracterizada por um síndrome disexecutivo com compromisso das capacidades visuoespaciais e memória, bem como apatia, lentificação psicomotora, bradifrenia,



alterações do humor e da personalidade, alucinações e psicose, com manutenção da linguagem e praxis, num contexto de perda de resposta à medicação dopaminérgica, incluindo a levodopa. A perda de células colinérgicas nos núcleos basais de Meynert é proeminente na doença de Parkinson e constitui a base do tratamento colinérgico. A contribuição de comorbilidades como a doença de Alzheimer e vasculopatia têm sido implicadas.

Os factores de risco identificados para o desenvolvimento de demência na DP têm variado conforme os estudos, incluindo habitualmente idade mais avançada no início da ocorrência de sintomas motores, gravidade destes sintomas, depressão e história familiar de doença.

A avaliação do compromisso cognitivo pode ser realizada no consultório, utilizando o Folstein Mini-Mental Status Examination (MMSE) ou o Short Test of Mental Status (STMS). Recentemente, o SCOPA-COG (Scales for Outcomes of Parkinson's disease – COGNition) foi publicado, e parece ser fácil de usar em consultório (Adler, 2005); está neste momento em fase de validação para a população portuguesa. Se os achados forem pouco claros, existem testes neuropsicométricos formais mais complexos que podem ser utilizados; deverão ser especialmente considerados nos casos em que a memória permanece intacta, distinguindo assim este tipo de demência daquela da doença de Alzheimer. Estes testes podem constituir a base para futuras avaliações. É importante excluir uma causa metabólica ou tóxica para alterações cognitivas, em especial se esta surgir de forma rapidamente progressiva. Também a depressão pode agravar a disfunção cognitiva.

O tratamento ainda não foi bem estudado. Em primeiro lugar, deve ser interrompida qualquer medicação desnecessária, incluindo anticolinérgicos, selegilina, amantadina,



antidepressivos tricíclicos e sedativos (Adler, 2005). Habitualmente, a substituição destes medicamentos por terapêutica dopaminérgica não melhora a cognição, e em alguns casos pode mesmo agravá-la. Existem apenas pequenos estudos pouco conclusivos com galantamina, tacrina (Aarsland, 2003) e donepezil (Werber, 2001), que terão mostrado melhorias na disfunção cognitiva dos doentes. O único estudo que provou eficácia foi utilizando anticolinesterásicos (rivastigmina).



ii. Desautonomia

A disfunção autonómica foi reconhecida desde que James Parkinson descreveu a doença pela primeira vez. O espectro da desautonomia é largo e inclui disfunção cardiovascular, gastrointestinal, urogenital e termorregulatória. A prevalência é estimada entre 14 e 80%, com uma variabilidade atribuída às metodologias dos estudos (Jost, 2003). As alterações autonómicas, especialmente a obstipação, nictúria e hipotensão ortostática, têm um considerável efeito negativo na qualidade de vida dos doentes.

A desautonomia é variável na doença de Parkinson, embora seja uma característica essencial na AMS. A patofisiologia é complexa e atribuída à degenerescência e disfunção dos núcleos pós-ganglionares centrais e periféricos que regulam as funções autonómicas. Evidências mais recentes mostram imunorreactividade à α -sinucleína no núcleo dorsal do vago e estruturas olfactivas. Os centros autonómicos do tronco cerebral incluem a medula ventrolateral e ventromedial e núcleos caudais do rafe, núcleo do tracto solitário, substância cinzenta periaquedutal no mesencéfalo, e vias descendentes simpáticas e parassimpáticas, todas envolvidas no processo neurodegenerativo da DP. Para além disso, a degenerescência de núcleos colinérgicos, monoaminérgicos e serotoninérgicos causam anomalias nos efeitos moduladores na rede central autonómica (Benarroch, 1999).

Um estudo em 141 doentes com DP e 50 controlos saudáveis da mesma faixa etária mostrou que a prevalência de hipotensão ortostática, obstipação, disfunção miccional, disfunção eréctil e hiperhidrose era significativamente maior nos doentes com DP; destes, 50% consideraram que estes sintomas afectavam “bastante” ou “muito” o dia-a-dia (Magerkurth, 2005). Outro estudo recente com 123 doentes e 96 controlos que utilizaram o



NMSQuest concluiu que os sintomas autonómicos eram significativamente mais comuns na DP em qualquer estágio (Chauduri, 2006).

A função autonómica na DP pode ser objectivada por vários testes como o Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test for Sudomotor Function (QSART), estudos urodinâmicos, com urofluxometria e cistometria (disfunção miccional), proctografia da defecação (disfunção intestinal), teste de *tilt* com monitorização cardiovascular (hipotensão postural), resposta simpática da pele, e testes de função da pupila com pilocarpina ou fenilefrina. Nos casos em que a distinção entre DP e AMS seja necessária, podem ser realizados testes como a electromiografia do esfíncter anal, doseamento das concentrações de catecolaminas (noradrenalina plasmática) em resposta ao teste de *tilt*, ou doseamento da GH em resposta à clonidina.

1) Hipotensão ortostática

A revisão retrospectiva de 135 casos de DP com confirmação patológica encontrou evidências de hipotensão ortostática em 30% dos doentes (Magalhães, 1995). Senard et al. (1997), ao estudar 91 doentes com DP idiopática num laboratório de doenças cardiovasculares com exames de *tilt*, encontraram diminuições da pressão arterial sistólica de mais de 20 mmHg em 58% dos doentes. Em 20% dos casos, a hipotensão ortostática era sintomática, e correlacionada com a medicação dopaminérgica e com a duração e gravidade da doença. Outro estudo, realizado por Goldstein et al. (2006) em 35 doentes com DP e hipotensão ortostática, concluiu que esta precedeu o aparecimento de sintomas motores em 4 dos 35 doentes.



Apesar de o diagnóstico de AMS dever ser considerado nos doentes parkinsónicos com hipotensão ortostática impostante, estes sintomas podem ocorrer na DP, mesmo em estadios precoces. No entanto, comparando com a AMS, a hipotensão ortostática é habitualmente de aparecimento mais tardio na DP.

Os mecanismos da hipotensão ortostática podem ser diferentes entre a AMS e DP; na primeira, é o sistema nervoso autónomo central (neurónios simpáticos pré-ganglionares e centrais) que está primariamente afectado, enquanto na segunda é a desinervação simpática periférica cardiovascular (pós-ganglionar) que é proeminente, como foi demonstrado em múltiplos estudos cintigráficos com ^{123}I -metaiodobenzilguanidina (MIBG) em ambas as doenças (Goldstein, 2000). A captação de MIBG correlaciona-se com o nível de integridade dos neurónios noradrenérgicos pós-ganglionares. Alguns estudos demonstraram uma grande sensibilidade deste exame imagiológico para a detecção do envolvimento autonómico na DP, e elevada especificidade para o diagnóstico diferencial da DP com AMS (situação em que a imagiologia é normal) (Goldstein, 2000). Estes dados suportam o uso de cintigrafia com ^{123}I -MIBG para visualizar e quantificar a inervação simpática cardíaca como ferramenta diagnóstica.

No entanto, a avaliação da inervação simpática cardíaca com um radioligando alternativo, 11-C-metahidroxiefedrina (11-C-HED), com PET demonstrou uma desinervação cardíaca apenas nalguns casos de DP, não tendo conseguido discriminar de maneira segura os casos de DP e de AMS, questionando a validade dos estudos cintigráficos cardíacos enquanto ferramentas definitivas no diagnóstico diferencial entre DP e AMS (Raffel, 2006).

A falência autonómica também surge em doentes com DCL comprovada com estudos anatomopatológicos (Horimoto, 2003), o que sugere uma potencial ligação com o



alargamento da DCL para as estruturas límbicas e do neocórtex e a partes do sistema nervoso autónomo periférico.

O tratamento da hipotensão ortostática inclui medidas standard farmacológicas e não farmacológicas, utilizadas noutras condições, apesar de não terem sido estudadas sistematicamente na DP. As medidas não farmacológicas consistem na elevação da cabeceira da cama 10° a 30°, aumento da ingestão de sal e fluidos (na ausência de contra-indicações cardíacas) e o uso de meias ou cintas compressivas. As medidas farmacológicas incluem a redução de anti-hipertensores e a utilização de agentes que aumentam a tensão arterial, como a fludrocortisona, um mineralocorticóide poupador de sal, e a midodrina, um agente selectivo α -adrenérgico periférico. A utilização destes fármacos exige uma monitorização apertada da tensão arterial sistólica para evitar hipertensão, especialmente no início da instabilidade autonómica da DP (Simuni, 2008).

Outras medidas incluem a redução da medicação dopaminérgica. Um estudo recente demonstrou a eficácia da domperidona, um fármaco bloqueador dos receptores periféricos da dopamina, no tratamento da hipotensão ortostática da DP (Schoffer, 2007). A piridostigmina mostrou-se eficaz na hipotensão ortostática neurogénica, mas não foi testada especificamente na DP (Singer, 2006).

É necessário realizar mais estudos sistemáticos sobre a intervenção farmacológica na hipotensão ortostática na DP no futuro.



2) Obstipação

A obstipação é um dos sintomas não-motores mais frequentes na DP e constitui o distúrbio autonómico com evidências mais fortes e consistentes de poder ser considerado como sintoma pré-motor da doença. Vários estudos têm descrito prevalências aumentadas de obstipação na DP, entre 28% e 61%, comparativamente com prevalências de 6% a 33% nos indivíduos-controlo (Edwards, 1992; Singer, 1992).

Apesar de existir uma grave perda de neurónios dopaminérgicos, centrais e do cólon, a obstipação não responde ao tratamento dopaminérgico, sugerindo outros mecanismos para a sua etiologia (Ahlskog, 2005).

Um estudo realizado por Ashraf et al. (1997) acerca de sintomas obstipantes e função colorrectal em 12 doentes com DP, concluiu que a obstipação precedia o desenvolvimento de sintomas parkinsónicos numa média de 10 anos ou mais em 10 dos 12 doentes.

Uma demonstração clara de que a obstipação pode preceder os sintomas motores da DP vem de um estudo prospectivo em larga escala, em indivíduos idosos sem diagnóstico de DP ou demência incluídos no Honolulu Heart Program. Foram estudados os hábitos intestinais de 6790 homens durante 24 anos, para se concluir que aqueles que apresentavam menos de uma dejectão por dia, tinham um risco aumentado em 2,7 vezes de vir a desenvolver a doença num intervalo de 10 anos desde o início da obstipação, em relação aos indivíduos que apresentavam uma ou mais dejectões por dia (Abbott, 2001). Este risco aumentava para 4,1 quando comparado com indivíduos que apresentavam mais de duas dejectões por dia. Numa extensão deste estudo, 245 indivíduos que morreram sem diagnóstico de DP ou demência em vida foram submetidos a um estudo *postmortem*, tendo sido identificados corpos de Lewy em 30 indivíduos (12,2%), nos quais se verificou uma maior incidência de obstipação.



Pensa-se que a obstipação na DP resulta da combinação do processo neurodegenerativo afectando a motilidade gastrointestinal com os efeitos da terapêutica dopaminérgica e anticolinérgica. Segundo a hipótese de Braak, as primeiras alterações neuropatológicas são observadas no núcleo dorsal do vago e nos neurónios autonómicos vasoactivos do plexo intestinal. Além disso, a existência de corpos de Lewy no sistema nervoso autónomo periférico na DP inclui o plexo mientérico, com subsequente desinervação simpática do cólon. A obstipação é, assim, considerada um potencial marcador pré-motor da DP.

O tratamento da obstipação deve incluir medidas standard de higiene dos hábitos intestinais, com alterações da dieta, aumento da ingestão de fluidos e uso cuidadoso de laxantes.

3) Outros sintomas gastrointestinais

Apesar de a obstipação consituir o sintoma gastrointestinal mais comum, existem outros sintomas descritos na DP (Simuni, 2008). Um deles é o atraso de esvaziamento gástrico, que pode resultar num atraso ou mesmo falência de resposta à medicação dopaminérgica. Os doentes devem ser informados acerca do impacto negativo das dietas ricas em proteínas na absorção da levodopa.

A náusea é uma queixa comum na DP, frequentemente relacionada com o efeito da terapêutica dopaminérgica. Na maioria dos casos, pode ser tratada eficazmente com um ajuste da terapêutica em relação ao horário das refeições, associação à carbidopa e utilização de domperidona.



A disfagia pode ocorrer em estádios avançados da doença, podendo estar associada a morbilidade importante. Geralmente, não responde a ajustes da terapêutica dopaminérgica. A terapia da fala e da deglutição pode ser benéfica, mas em última instância, caso haja persistência dos sintomas, o doente pode necessitar de colocação de sonda nasogástrica.

A sialorreia é outro sintoma incomodativo, causado por uma redução da capacidade de deglutição (e não por hiperprodução de saliva). A utilização de anticolinérgicos para o tratamento da sialorreia na DP é limitada pelos efeitos secundários sistémicos. A injeção de toxina botulínica nas glândulas salivares é uma opção terapêutica eficaz mas dispendiosa.

4) Disfunção urinária

A disfunção vesical é outro sintoma comum na DP, com uma prevalência estimada de 38% a 71% (Winge, 2006). Uma revisão clinicopatológica de 433 casos de DP confirmados, realizada por O'Sullivan et al. (2008), concluiu que a disfunção urinária estava entre os sintomas não-motores de apresentação da DP mais comuns.

Um caso de DP com sintomas de disfunção vesical um ano antes de desenvolver os sintomas motores clássicos e, conseqüentemente, erradamente diagnosticado inicialmente com AMS, foi recentemente apresentado por O'Sullivan et al. (2008), mostrando a presença de CLs envolvendo o núcleo de Onuf como substrato desta desautonomia. Os doentes habitualmente desenvolvem hiperactividade do músculo detrusor, resultando em sintomas de urgência miccional, alterações da frequência e nictúria. Menos frequentemente, podem desenvolver hipoactividade do detrusor, resultando num atraso do esvaziamento vesical, dificuldades no início da micção e infecções urinárias de repetição.



As vias dopaminérgicas têm um papel importante neste tipo de sintomas, existindo estudos em animais que indicam que os receptores de dopamina têm diferentes efeitos no centro da micção da ponte; os receptores D1 do estriado inibem o reflexo da micção, enquanto que os receptores D2 provavelmente activam-no (Seki, 2001). A hiperactividade do detrusor é frequente na DP e clinicamente descrita como urgência miccional, que pode ser devida a uma combinação de hipoactividade D1 e possível exacerbação por estimulação D2. Por outro lado, os doentes apresentam dificuldades de esvaziamento vesical, que pode ser resultado de disfunção contráctil da bexiga ou uma acção anormal do esfíncter causada por bradicinésia. Aparentemente, as dificuldades de esvaziamento estão relacionadas com o estado “on”, apesar de os resultados do tratamento dopaminérgico serem contraditórios.

A nictúria pode estar presente em até 62% dos doentes com DP, segundo o estudo NMS Quest (Martinez-Martin, 2007), o que pode ocorrer por uma combinação entre a poliúria nocturna, a diminuição da capacidade vesical e possível compromisso da qualidade do sono devido a acinésia nocturna. As queixas de urgência miccional estão presentes em 33-54% dos doentes, e as alterações da frequência em 16-36% (Araki, 2000; Campos-Sousa, 2003); estas podem ser muito marcadas.

O tratamento com rotigotina transdérmica já se mostrou eficaz no tratamento da nictúria da DP, embora não esteja disponível em Portugal. Ainda não há estudos controlados para investigação do efeito da terapêutica dopaminérgica na nictúria. Os fármacos standard utilizados na disfunção vesical neurogénica (anticolinérgicos como a oxibutinina, tolterodina, entre outros) podem ser utilizados, apesar de não existirem ensaios clínicos na população com DP. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados em relação aos efeitos secundários dos anticolinérgicos, incluindo disfunção cognitiva e



hipotensão ortostática. Normalmente, os doentes toleram bem estes fármacos e beneficiam com o tratamento (Winge, 2006).

Se o tratamento médico falhar, os doentes devem ser submetidos a cistometria para demonstrar hiperactividade do detrusor. Na DP avançada, a administração de agonistas D2 pode, teoricamente, piorar a disfunção vesical, mas ainda não foi clinicamente demonstrado que isso aconteça. Na ausência de um agonista D1 clinicamente disponível, o pergolide, que actua nos receptores D1 e D2, pode ser útil, embora tenha sido relacionado com fibrose valvular cardíaca (Yamamoto, 1997).

Tem sido sugerido que a estimulação de alta frequência do núcleo subtalâmico melhora a capacidade vesical e aumenta o volume que desperta o reflexo de esvaziamento, mas não influencia o esvaziamento em si.

A auto-algaliação intermitente pode ser de grande benefício sintomático. Nos doentes gravemente incapacitados, um catéter a longo termo pode devolver algum grau de independência; no entanto, um catéter suprapúbico é preferível a um catéter uretral para uso crónico, pelo risco aumentado de infecção.

Se as medidas conservadoras falharem, a cistometria ou mesmo videouretrografia são prioritárias nos casos em que se considerar o tratamento cirúrgico (Winge, 2006).

5) Disfunção sexual

A dopamina está envolvida na complexa regulação neuroquímica da função sexual, quer directamente, através da relação entre a libido e o orgasmo e o “centro de recompensa” mesolímbico dopaminérgico, quer indirectamente, por influenciar a secreção



hipofisária de prolactina e estimulação da libertação de ocitocina (que está directamente envolvida nos componentes físicos e emocionais da resposta sexual).

Assim, a disfunção sexual na DP pode ser enquadrada no espectro desautonómico. Foi descrita em mais de 60% dos doentes (Magerkurth, 2005), com especial relevo para a disfunção eréctil. Pensa-se que pode ser causada por uma combinação do processo neurodegenerativo da doença, efeitos da medicação e factores psicológicos. A hipersexualidade, por outro lado, é preferencialmente relacionada como a terapêutica dopaminérgica.

Foram descritos comportamentos tanto de aumento como de diminuição da *performance* sexual. Yu et al. (2004) utilizaram um questionário acerca da função sexual em 21 doentes; destes, 17 descreveram um comportamento, *performance* e orgasmos substancialmente diminuídos, enquanto que nos doentes com maior duração da doença havia um aumento marcado destas características. Gao et al. (2007) realizaram uma análise retrospectiva de uma larga amostra de indivíduos saudáveis do sexo masculino do Health Professionals Follow-up Study seguidos entre 1986 e 2002, que mostrou um risco de desenvolver DP aumentado em 3,8 vezes entre os homens com disfunção eréctil; este risco era ainda maior nos estratos etários mais jovens.

O sildenafil pode melhorar a disfunção eréctil nos doentes do sexo masculino, e, em muitos casos, o tratamento parkinsoniano pode também ser útil. No entanto, em alguns doentes, os agentes dopaminérgicos podem induzir comportamentos sexuais aberrantes, inclusive hipersexualidade e parafilias, fazendo parte do “Síndrome de Desregulação Dopaminérgico” em doentes susceptíveis. A sua exacta prevalência não é conhecida.

Os doentes tratados com agonistas da dopamina devem ser cuidadosamente monitorizados. A psicoterapia pode ser útil no tratamento dos distúrbios de



comportamento, assim como a redução da terapêutica dopaminérgica. Esta abordagem pode, no entanto, tornar-se difícil pelo impacto negativo nos sintomas motores da doença.

6) Hiperhidrose

É outra manifestação da desautonomia da DP. A causa da hiperhidrose pode estar relacionada com disfunção hipotalâmica. O padrão é variável: a maioria dos doentes descreve uma associação com o período motor “off”, enquanto que noutros ocorre primariamente durante as discinésias de pico de dose (Adler, 2005). As opções terapêuticas para a hiperhidrose são limitadas. Os doentes com flutuações motoras podem melhorar com o ajustamento da medicação. Em alguns casos, a associação de um anticolinérgico pode ser benéfico. O propranolol tem sido ocasionalmente útil.



iii. Alterações sensoriais

1) Dor

As sensações dolorosas não explicadas por condições osteoartíticas, neuropatia ou outras causas de dor habitualmente observadas na população idosa foram descritas em 29% dos doentes no estudo NMS Quest (Martinez-Martin, 2007). Num estudo caso-controlo realizado por Defazio et al. (2008), a frequência da dor era significativamente maior nos doentes com DP, tendo-se verificado uma associação importante entre a DP e a dor não distónica com início após os sintomas motores da doença. Foi sugerido que a dor ocorre logo no início das manifestações clínicas da doença, ou como característica não motora.

A dor é um sintoma comum e pouco estudado; tem uma natureza multifactorial, podendo ter causas primárias da DP, surgindo nas flutuações motoras, ou ser devida à rigidez ou distonia matinal. Pode, por outro lado, ser secundária a comorbilidades subjacentes. No entanto, em alguns doentes, a dor pode ser uma manifestação primária e debilitante. É normalmente descrita como uma sensação vaga generalizada de tensão, desconforto ou parestésica. Surge muitas vezes como uma queixa de ombro doloroso, do lado inicialmente afectado pela rigidez e perda de destreza; não raramente, leva a referenciação ortopédica e, ocasionalmente, a cirurgia do ombro por suspeita de lesões da coifa dos rotadores. A dor visceral profunda também é descrita nesta doença. A dor oral (“síndrome da boca ardente”) e dor genital podem ocorrer em casos raros e necessitam de reconhecimento (Poewe, 2008).

O mecanismo exacto da dor na DP permanece desconhecido, mas pode ser atribuído ao papel dos gânglios da base na modulação da informação sensorial, assim como à disfunção das vias dopaminérgicas. Pode incluir alterações nas vias centrais de modulação da dor,



como sugerido num estudo recente que descreve uma diminuição do limiar da dor nos doentes com DP, habitualmente lateralizada ao lado mais gravemente afectado (Djaldetti, 2004).

A dor pode melhorar com o ajuste da terapêutica dopaminérgica (embora não existam estudos específicos) e estimulação cerebral profunda, o que apoia o papel do défice de dopamina enquanto factor causal.

2) Perturbações do olfacto

A disfunção olfactiva, segundo Hawkes et al. (1997), pode afectar até 90% dos doentes. A hipósmia envolve vários aspectos, incluindo alterações na detecção, identificação e discriminação dos odores (Katzenschlager, 2004). Não parece evoluir ao longo do curso da doença, ou seja, aparentemente é independente da sua gravidade e duração; mas está presente desde o princípio, já que pode ser detectada em doentes não tratados e recém-diagnosticados. Para além disso, ocorre bilateralmente, mesmo quando os sintomas motores são assimétricos ou unilaterais. Assim, estas observações, em conjunto com vários estudos subsequentes, permitiram considerar a hipósmia um sintoma pré-motor da DP e um potencial marcador pré-clínico.

Em 1975, Ansari et al. sugeriram a associação entre disfunção olfactiva e desenvolvimento da DP; subsequentemente, Doty et al. (1992) e Ponsen et al. (2004) realçaram a hipósmia como marcador pré-clínico da doença. No estudo realizado por Doty et al., foram descritas pontuações mais baixas nos testes olfactivos em doentes assintomáticos com familiares em primeiro grau com DP do que nos controlos sem história familiar. Num outro estudo, realizado por Berendse et al. (2001), foram quantificadas as



ligações de transportador da dopamina estriatal através de ^{123}I β -CIT SPECT em indivíduos com hipósmia, sem DP e com história familiar, e em familiares assintomáticos; os resultados demonstraram diminuição da captação do transportador da dopamina nos indivíduos hipósmicos, sugerindo a existência de degenerescência estriatonigrica subclínica. Num relatório de follow-up deste estudo prospectivo, realizado por Ponsen et al. (2004), 4 dos 40 indivíduos hipósmicos com *ratios* diminuídos no SPECT foram diagnosticados com DP dois anos após o primeiro exame. Nenhum dos indivíduos assintomáticos recebeu o diagnóstico de DP.

O estudo prospectivo de Montgomery et al. (1999) envolvendo 361 familiares assintomáticos identificou 40 indivíduos com hipósmia. Dois anos mais tarde, 10% deste subgrupo tinham desenvolvido DP e outros 12% tinham anomalias pré-sinápticas detectáveis na SPECT. No mesmo estudo, nenhum dos familiares com olfacto normal tinha alterações no SPECT ou desenvolveu a doença. Foi sugerido que a hipósmia idiopática em familiares directos de doentes com DP está associada a um risco aumentado de desenvolver DP.

Ross et al. (2008) realizaram um estudo longitudinal entre 1991 e 1996, que incluiu 2267 homens idosos sem DP ou demência que faziam parte do Honolulu-Asia Aging Study. Foi realizado um teste olfactivo de identificação de 12 odores diferentes. Durante o follow-up de oito anos, foram diagnosticados 35 novos casos de DP. Foi sugerido que a hipósmia está associada a um risco aumentado de desenvolver a doença nos 4 anos seguintes, enfraquecendo esta relação nos anos subsequentes.

No estudo apresentado em 2004 por Sommer et al., os testes olfactivos foram combinados com ultrassonografia transcraniana da *substantia nigra*, imagiologia SPECT e confirmação de base de sintomas motores relacionados com DP, em 30 doentes diagnosticados com hipósmia idiopática. Haehner et al. (2007) realizaram o follow-up com



duração de quatro anos, procurando fazer uma reavaliação clínica dos sintomas motores, com o objectivo de determinar pistas diagnósticas no desenvolvimento de estratégias de rastreio da doença. Dos indivíduos com hipósmia idiopática, 7% tinham desenvolvido sintomas clínicos evidentes de DP, e 13% dos doentes já apresentavam alterações motoras. Estes resultados, quando comparados com uma prevalência de 1,6% na população europeia em geral, e de 1,8 a 2,6% na população idosa, indicam que a hipósmia pode ser, de facto, um indicador preditivo da doença.

Estes estudos suportam a associação anatomopatológica entre a fase 1 de Braak (extra-nigric) e o distúrbio do olfacto como sintoma pré-clínico ou pré-motor. No entanto, ainda não foi demonstrado que a hipósmia preceda inequivocamente a perda neuronal na *substantia nigra*. Os dados disponíveis com estes estudos sugerem que a perda de olfacto tem início dois a sete anos antes do diagnóstico de DP e, de forma similar, estudos imagiológicos do sistema dopaminérgico e a contagem *postmortem* de células de neurónios pigmentados na *substantia nigra* sugerem períodos de aproximadamente quatro a seis anos entre o início de perda neuronal na *substantia nigra* e o diagnóstico de DP (Tolosa, 2009).

Tanto a disfunção do olfacto como a RBD foram descritas em outras sinucleínopatias, incluindo a DCL e AMS, e levantam a possibilidade de um processo patogénico comum. Para além disso, as não-sinucleínopatias e tauopatias, como o parkinsonismo de etiologia vascular, a Degenerescência Corticobasal e PSP, tendem a apresentar uma função olfactiva preservada (Chauduri, 2006).

O envolvimento precoce das estruturas olfactivas e a elevada prevalência de anósmia na DP faz do teste do olfacto uma potencial ferramenta de rastreio útil, económica e fácil de utilizar na população de risco.



3) Disfunção visual

Várias anomalias da função visual têm sido descritas na DP. Alterações na percepção da cor e da sensibilidade de contrasta visual resultam da combinação de disfunção dopaminérgica da retina e envolvimento do córtex visual. Apesar de surgirem precocemente, estas alterações são subtis e detectadas apenas em testes detalhados da função visual. Com a evolução da doença, os sintomas visuais tornam-se clinicamente mais evidentes e podem contribuir para incapacidade marcada e comprometer a segurança dos doentes (Rodnitzky, 1998).



iv. **Sintomas não-motores durante o período “off”**

Alguns sintomas não-motores podem ocorrer com o início da fase “off” dos doentes tratados com levodopa, como ansiedade, dor, formigues, extremidades frias e pernas inquietas. Foi validado um questionário específico para ajudar na clarificação e definição de sintomas motores e não-motores relacionados com o wearing-off na DP (Isaacson, 2005).

A patofisiologia das flutuações ainda não está totalmente esclarecida, embora tenha uma ligação clara com a terapêutica dopaminérgica administrada de forma contínua. Os sintomas não-motores também sofrem flutuações à medida que a doença progride; normalmente surgem durante os períodos “off”, mas podem igualmente surgir durante os períodos “on”. O facto de as flutuações dos sintomas não-motores estarem habitualmente em harmonia com as flutuações motoras sugere que o sistema dopaminérgico está envolvido na modulação de outros neurotransmissores, como a serotonina ou a norepinefrina (Cheon et al, 2009). Estes podem flutuar com a dopamina e estar envolvidos na patofisiologia das flutuações dos sintomas não-motores, directa ou indirectamente. Faltam, no entanto, mais estudos no sentido de esclarecer se os factores de risco para as flutuações motoras (como idade mais jovem, doença de longa duração ou doses elevadas de levodopa) podem ser aplicados às flutuações não motoras, e clarificar a patofisiologia destas flutuações.



4. Métodos de rastreio de indivíduos em risco de desenvolver Doença de Parkinson

Os avanços na genética molecular e imagiologia têm aberto novas possibilidades para a execução de testes preditivos da DP. Já é possível identificar indivíduos portadores de marcadores genéticos que comportam elevado risco de desenvolver a doença, bem como a utilização de técnicas imagiológicas na identificação de alterações no sistema dopaminérgico antes da doença clinicamente manifesta.

Algumas destas tecnologias estão disponíveis enquanto testes confirmativos para doentes clinicamente manifestos, apresentando potencial para de futuro serem desenvolvidos para utilização como testes preditivos.

Muito do interesse nos testes pré-clínicos depende da capacidade de oferecer tratamento eficaz na prevenção ou atraso das manifestações sintomáticas da doença aos indivíduos pré-sintomáticos. Assim que este tipo de terapêutica esteja disponível, vários factores irão influenciar a sua adopção, incluindo a magnitude do efeito modificador da doença, toxicidades e custos. Se forem usados tratamentos na “prevenção” da DP, as imprecisões que possam existir nos testes de rastreio irão certamente aumentar os custos e a toxicidade farmacológica, expondo os indivíduos a tratamentos desnecessários.

O problema da baixa prevalência da doença de Parkinson na população em geral está em definir os grupos-alvo com características associadas a um risco elevado de desenvolver a doença e, portanto, aumentar o número de casos da amostra seleccionada para fazer o rastreio. Testar apenas os indivíduos com familiares portadores de uma mutação genética (como os portadores homocigóticos do gene *parkina* ou das mutações da cinase de repetição rica em leucina, *LRRK2*) pode ser uma abordagem. Uma outra hipótese será utilizar factores de risco demográficos que não necessitam de testes laboratoriais, tais



como a idade (o principal factor de risco) ou a história familiar. Outros factores de risco epidemiológicos, como a exposição a pesticidas, obstipação, baixo consumo de tabaco e consumo de cafeína, podem, eventualmente, ser usados na estratificação do risco. Os doentes com RLS têm também sido propostos como população-alvo para rastreio (Siderowf et al, 2008).

Testes genéticos

Estão já disponíveis testes para a pesquisa de mutações no gene *parkina* e no gene *LRRK2*; estes últimos são já utilizados rotineiramente em muitos centros académicos.

Estes testes genéticos têm potencial para fazer o diagnóstico de DP pré-clínica; no entanto, há algumas preocupações em relação à identificação de indivíduos em risco de desenvolver DP. A sua precisão pode não ser total, não sendo ainda claro se todos os portadores de mutação nestes genes produzirão sempre um fenótipo de doença. Várias mutações no gene *parkina* têm sido identificadas, mas é controversa a sua patogenicidade em todas as variantes.

Finalmente, a maior limitação dos testes genéticos reside no facto de que apenas uma minoria dos casos de DP apresenta história familiar, tornando um pequeno número de indivíduos candidatos a estudo genético (Siderowf et al, 2008).

Testes olfactivos

A disfunção do olfacto pode ser demonstrada de várias maneiras, incluindo testes de identificação, limiar de detecção ou discriminação de odores. Uma vez que os défices de olfacto surgem precocemente na DP, mas não em outras síndromes parkinsónicas, é



razoável utilizar testes olfactivos no diagnóstico precoce da DP e talvez até como teste preditivo. As vantagens deste tipo de teste, quando comparado com exames imagiológicos, são o seu baixo custo e a grande disponibilidade de material para os realizar. Por exemplo, o University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), desenvolvido em 1984 por Doty et al., apresenta propriedades psicométricas de grande validade, sendo fácil de aplicar.

Testes imagiológicos

Na altura em que têm início os sintomas motores, a maioria dos doentes mostra na **PET** uma perda de quase 30% da captação de [^{18}F]-fluorodopa no putamen contralateral (Morrish et al, 1995). A imagiologia **SPECT** com transportadores de Dopamina (DAT-SPECT) marcados com β -carboxi-iodofenil tropano (β -CIT) tem mostrado anomalias bilateralmente nos doentes com sintomas unilaterais (Marek et al, 1996). Este exame tem demonstrado uma excelente discriminação entre doentes com DP precoce e doentes sem parkinsonismo. Um estudo prospectivo de indivíduos em risco apresentado por Ponsen et al. (2004) mostrou a existência de anomalias na DAT-SPECT antes do início dos sintomas motores da DP. A maior limitação na utilização do PET com fluorodopa ou β -CIT SPECT isoladamente no diagnóstico da DP é o custo elevado.

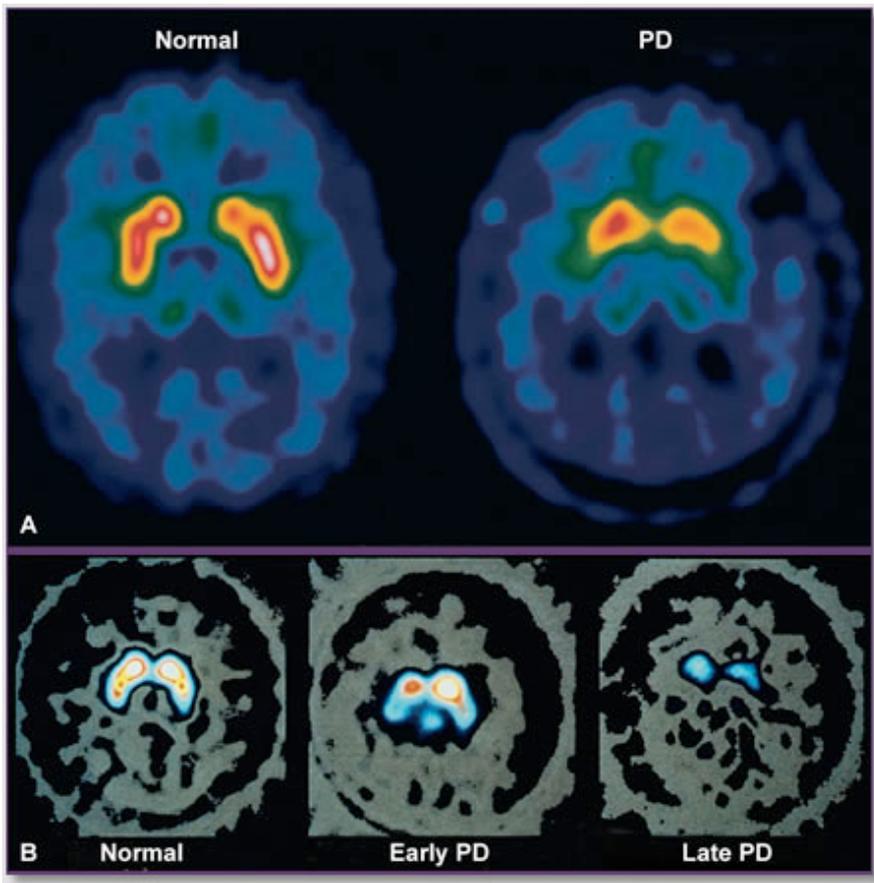


Figura 2. *Imagiologia [18F]dopa PET e β -CIT SPECT.* A captação de [18F]dopa PET no putamen está reduzida em nos doentes com DP, em comparação com indivíduos saudáveis controlo (A). Redução na captação de β -CIT SPECT no putamen relaciona-se com a gravidade da doença. (B). β -CIT, 2 β -carbometoxi-3- β (4-iodofenil) tropano. (Olanow et al.)

A **ecografia transcraniana** da *substantia nigra* é um teste diagnóstico emergente, que poderá ser utilizado na detecção pré-clínica da DP. Têm sido apresentados vários estudos em que a ecografia transcraniana foi relevante para o diagnóstico pré-clínico da DP, o que sugere que este exame pode ter capacidade de detectar alterações na *substantia nigra* antes que os sintomas motores sejam suficientes para fazer o diagnóstico clínico de DP.

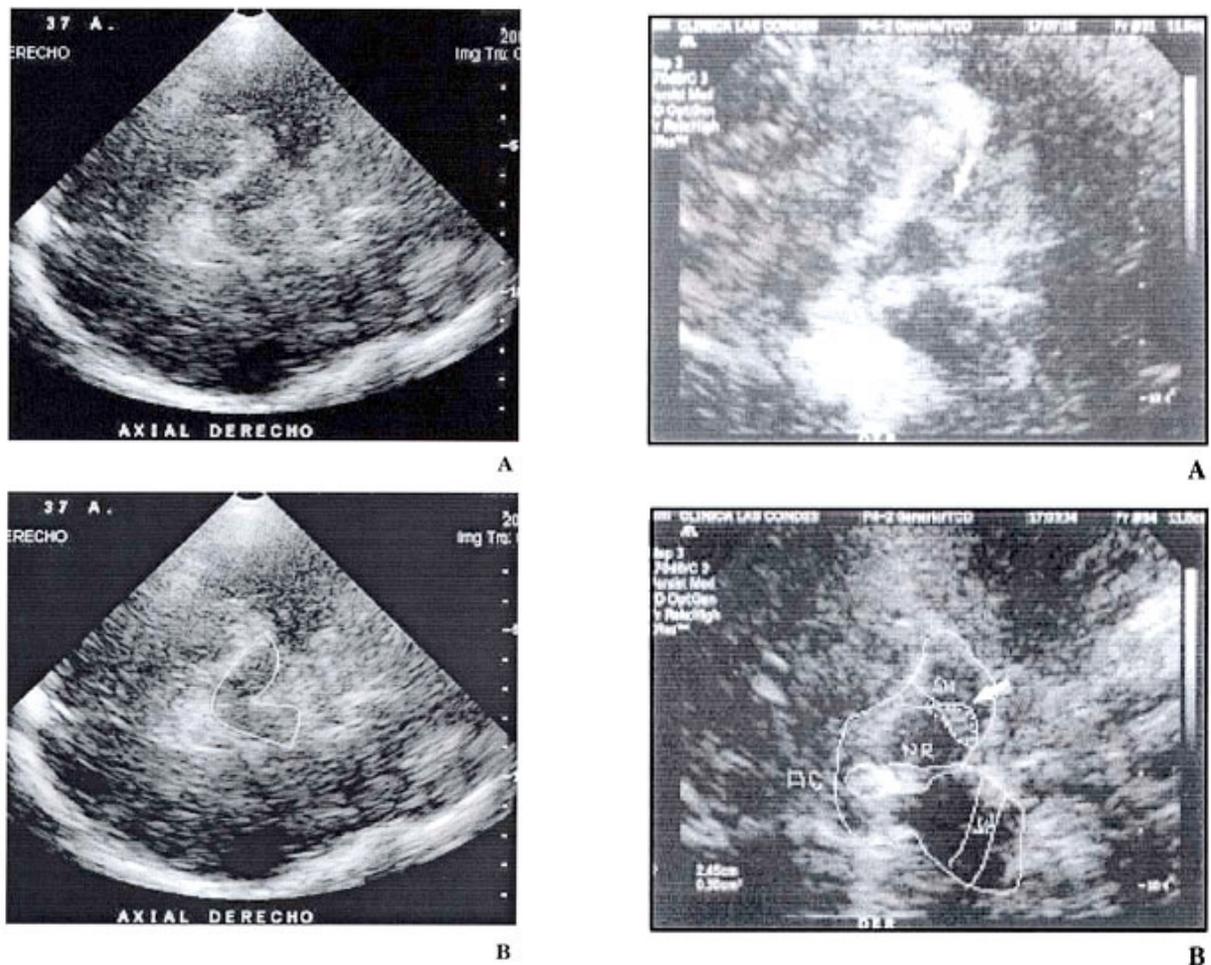


Figura 3. Ecografia transcraniana. À esquerda: ecografia de um indivíduo saudável em que se observa claramente o mesencéfalo (seta); a *substantia nigra* não se visualiza por hipoeogenicidade. O mesencéfalo está marcado para melhor distinção (B). À direita: hiperecogenicidade da *substantia nigra* (seta) (A). Na mesma fotografia estão esquematizados os componentes do mesencéfalo: *substantia nigra* (SN), núcleos do rafe (NR) e terceiro ventrículo (AC) (B). (Marcelo, 2006)

Tendo em conta a facilidade na realização de exames com **ressonância magnética** (RM), têm sido feitos grandes esforços para identificar uma característica da doença detectável neste exame. Parece provável que o avanço nas aplicações da tecnologia com RM venha a ter alguma utilidade no diagnóstico precoce da DP; actualmente, no entanto, o principal papel da RM é a distinção entre DP e parkinsonismo sintomático.

Surpreendentemente, a imagiologia dos terminais simpáticos cardíacos pode constituir um dos melhores meios de detecção da doença precoce. A sua desinervação pode ser



medida através do uptake de ^{123}I -metaiodobenzilguanidina no **MIBG-SPECT**, o que diferencia doentes parkinsonianos de indivíduos saudáveis e de doentes com outras doenças neurodegenerativas, como a AMS ou a PSP (Goldstein, 2000).

Rastreio em duas fases

Uma vez que os testes imagiológicos envolvem custos elevados, faz sentido definir uma estratégia de rastreio em duas fases, em que a primeira consistiria na aplicação de testes olfactivos e a segunda na utilização da imagiologia para confirmação do diagnóstico. Os custos seriam, assim, largamente reduzidos. Ponsen et al. (2004) demonstraram a viabilidade da identificação de indivíduos em risco utilizando uma combinação de testes olfactivos e DAT-SPECT. Neste estudo, aproximadamente 400 familiares em primeiro grau de doentes com Parkinson foram avaliados com uma série de testes de função olfactiva; os 10% com resultados mais baixos foram então submetidos a imagiologia SPECT com ^{123}I β -CIT. Quatro destes indivíduos apresentaram também anomalias imagiológicas, tendo todos eles vindo a desenvolver sintomas clínicos de DP durante o período de follow-up (dois anos). Outros cinco indivíduos com disfunção olfactiva apresentaram uma rápida progressão no exame imagiológico, consistente com aquela observada na DP, mas não desenvolveram sintomas clínicos. É de notar que nenhum dos indivíduos pertencentes aos restantes 90% desenvolveu doença clínica, o que sugere que o teste olfactivo é altamente sensível, embora não seja suficientemente específico. A vantagem da sua utilização é sobretudo a dramática diminuição dos custos, já que reduz em 90% o número de exames SPECT que precisariam de ser feitos.

Apesar de o número de doentes identificados neste estudo ter sido pequeno, demonstrou-se o potencial da combinação de testes olfactivos e imagiológicos na detecção



de indivíduos em risco de desenvolver a doença, resultando numa estratégia diagnóstica mais específica que a utilização isolada dos testes olfactivos e mais barata que o recurso apenas a testes imagiológicos.



5. Discussão

Os sintomas não-motores têm sido muito valorizados como parte integrante do processo patológico da DP, quando ocorrem após o desenvolvimento de sintomas motores; no entanto, actualmente acumulam-se evidências clínicas e anatomopatológicas que sugerem que as alterações não motoras podem ocorrer antes do aparecimento dos sinais motores clássicos da DP. As evidências são particularmente robustas no que diz respeito à perturbação do sono REM e disfunção olfactiva. Também a depressão, obstipação e perturbações genitourinárias têm sido cada vez mais considerados como sintomas pré-clínicos ou pré-motores da doença. Estudos neuropatológicos recentes que descrevem o envolvimento precoce das regiões inferiores do tronco cerebral e das estruturas autonómicas periféricas, tais como o plexo cardíaco simpático ou o plexo vesicoprostático, antes do envolvimento do SNC, constituem um substrato anatómico para estes sintomas e justificam a sua precocidade.

Não estão completamente identificadas as estruturas neuronais responsáveis por estes sintomas não-motores. Outra questão particularmente intrigante é a relação entre os sinais clínicos da fase pré-motora e as alterações neuropatológicas postuladas para estas fases precoces. Se a hipótese de Braak for verdadeira, será de esperar que a maioria dos doentes sofra estes sintomas não-motores antes de desenvolver os sintomas motores clássicos, como consequência do envolvimento patológico das estruturas do tronco cerebral, olfactivas e, possivelmente, autonómicas periféricas. No entanto, sabe-se que isto não acontece em muitos casos. Nenhuma explicação satisfatória foi dada para a expressão variável destes sintomas não-motores na DP precoce e pré-motora.

A incongruência entre a apresentação dos sintomas e a proposta de progressão das lesões neuropatológicas pode ser explicada de várias maneiras. Na fase pré-motora, a



ligeira intensidade dos sintomas e a falta de ferramentas sensíveis para os identificar pode explicar a sua aparente ausência, sendo possível que a gravidade da disfunção neuronal nas estruturas responsáveis não chegue a atingir um limiar crítico para a expressão clínica dos sintomas. É também possível que a hipótese de Braak não seja válida em todos os casos de DP idiopática. Está ainda por estabelecer a frequência com que os sintomas não-motores precedem os sintomas motores clássicos da DP e a sua evolução ao longo do tempo.

Apesar de se acumularem evidências acerca da fase pré-motora da DP, o seu diagnóstico continua a ser difícil. Não se sabe, por exemplo, a frequência com que os sintomas não-motores ocorre em doentes que possam vir a desenvolver DP, e em que sequência temporal. É igualmente desconhecida a utilidade da imagiologia do sistema dopaminérgico com PET ou SPECT, doppler transcraniano e cintigrafia cardíaca com MIBG na identificação dos casos com sintomas não-motores associados a patologia da α -sinucleína enquanto testes com valor preditivo no desenvolvimento de sinais motores, apesar da existência de dados encorajadores neste sentido.

São necessários mais estudos para ajudar na melhor definição das características da fase pré-motora da DP. Tais estudos precisam de ser centrados em indivíduos que estão em risco de desenvolver DP clássica, mas estão ainda assintomáticos no que diz respeito aos sintomas motores. Por exemplo, as anomalias no olfacto têm sido avaliadas como um possível factor de risco quando ocorrem em familiares directos de doentes com DP e em doentes com RBD idiopática. Actualmente, já é possível identificar os indivíduos que possuem marcadores genéticos que os colocam em risco de desenvolver DP, existindo vários estudos em evolução para avaliar a frequência e história natural dos sintomas não-motores em indivíduos assintomáticos com risco elevado de desenvolver DP por serem portadores de mutações no gene *LRRK2*, bem como o valor preditivo das anomalias na neuroimagiologia.



No futuro, a identificação de indivíduos na fase pré-motora permitirá a utilização de fármacos com propriedades neuroprotectoras ou modificadoras de doença em estadios mais precoces. O objectivo de uma terapêutica com este perfil é impedir a inexorável perda neuronal que ocorre nas doenças neurodegenerativas. Ao ser conseguido um tratamento seguro e eficaz com este tipo de fármacos, a identificação de indivíduos com factores de risco tornar-se-á uma séria prioridade. Tendo em conta o grande progresso que tem havido neste campo, parece provável que em breve se possa diagnosticar DP pré-motora e, conseqüentemente, responder a este desafio.



6. Conclusão

O reconhecimento precoce dos sintomas não-motores é essencial não só para o tratamento e melhoria funcional dos doentes, mas também para um melhor conhecimento acerca dos mecanismos neurodegenerativos da doença de Parkinson. Não é demais enfatizar a importância de uma abordagem multidisciplinar, incluindo o apoio e formação dos profissionais de saúde em contacto com este tipo de doentes. A falência na identificação deste tipo de sintomas afecta não só a qualidade de vida dos doentes, como os custos de tratamento, tendo em conta a necessidade de institucionalização de alguns doentes subtratados.

O desenvolvimento de métodos integrados de identificação e avaliação dos sintomas não-motores, que podem constituir ferramentas de rastreio da doença, terá um importante papel no desenvolvimento de melhores estratégias terapêuticas no futuro.

O grande desafio nas doenças neurodegenerativas é encontrar fármacos que, introduzidos muito precocemente, sejam neuroprotectores ou neuromoduladores, isto é, que tenham a capacidade de atrasar ou mesmo travar o inexorável processo de neurodegenerescência.



7. Referências bibliográficas

1. Aarsland D, Andersen K, Larsen J, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003; 74:852-856.
2. Aarsland D, Zaccai J, Braync C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20:1255-1263.
3. Abbott RD, Ross GW, White LR, et al. Excessive daytime sleepiness and the future risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20 (suppl 10):S101.
4. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57:456-462.
5. Adler CH, Thorpy MJ. Sleep issues in Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 63:S12-S20.
6. Adler CH. Nonmotor complications in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20 (Suppl 11): S23-S29.
7. Ahlskog JE. Challenging conventional wisdom: the etiologic role of dopamine oxidative stress in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20:271-282.
8. Allen R. Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2004; 5:385-391.
9. Ansari KA, Johnson A. Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *J Chronic Dis* 1975; 28:493-497.
10. Araki I, Kuno S. Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's disease by the international prostate symptom score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:429-433.



11. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology* 2002; 58:1019-1024.
12. Ashraf W, Pfeiffer RF, Park F, Lof J, Quigley EM. Constipation in Parkinson's disease: objective assessment and response to psyllium. *Mov Disord* 1997; 12:946-951.
13. Benarroch EE. Central neurotransmitters and neuromodulators in cardiovascular regulation. In: Mathias CJ, Bannister R, eds. *Autonomic failure*, 4th edition. Oxford, UK: Oxford University Press, 1999; 37-44.
14. Berendse HW, Booij J, Francot CM, et al. Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Ann Neurol* 2001; 50:34-41.
15. Boeve BF, Silber MH, Saper CB, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007; 130: 2770-2788.
16. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease and dementia without Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17:146-157.
17. Braak H, Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J Neurol* 2000; 247 (Suppl 2): 3-10.
18. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-210.
19. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004; 18:121-134.



20. Braak H, Rub U, Sandmann-Keil D, Gai WP, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, et al. Parkinson's disease: affection of brain stem nuclei controlling premotor and motor neurons of the somatomotor system. *Acta Neuropathol* 2000; 99: 489-95.
21. Brown RG, Pluck G. Negative symptoms: the 'pathology' of motivation and goal-directed behaviour. *Trends Neurosci* 2000; 23:412-417.
22. Campos-Sousa RN, Quagliato E, da Silva BB, De CR Jr, Ribeiro SC, de Carvalho DF. Urinary symptoms in Parkinson's disease: prevalence and associated factors. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61:359-363.
23. Chakravorty SS, Rye DB. Narcolepsy in the older adult: epidemiology, diagnosis and management. *Drugs Aging* 2003; 20:361-376.
24. Chauduri KR, Healy DG, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006; 5:235-245.
25. Chauduri KR, Martinez-Martin P, Schapira AHV, et al. An international multicentre pilot study of the first comprehensive self-completed non motor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord* 2006; 21:916-923.
26. Chauduri KR, Schapira AHV. Nonmotor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8:464-474.
27. Chauduri KR. Nocturnal symptom complex in PD and its management. *Neurology* 2003; 61 (Suppl 3): S17-S23.
28. Cheon SM, Park MJ, Kim WJ, Kim JW. Non-motor off symptoms in Parkinson's disease. *J Korean Med Sci* 2009; 24:311-314.
29. Comella, CL. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview. *Mov Disord* 2007; 22 (Supl 17):S367-S373.



30. Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE, Ragual RJ, Evans DL. Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety* 2000; 11:58-65.
31. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992; 149:443-454.
32. Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Gahwiler AM. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopaminergic neurons in Parkinson's disease. *Brain* 1999; 122: 1421-36.
33. Defazio G, Berardelli A, Fabbrini G, Martino D, et al. Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease. Evidence from a case-control study. *Arch Neurol* 2008; 65(9):1191-1194.
34. Dias JA, Felgueiras MM, Sanchez JP, Gonçalves JM, Falcão JM, Pimenta ZP. The prevalence of Parkinson's disease in Portugal. A population approach, *Eur J Epidemiol* 1994; 10(6):763-767.
35. Diederich NJ, Goetz CG, Stebbins GT. Repeated visual hallucinations in Parkinson's disease as disturbed external/internal perceptions: focused review and a new integrative model. *Mov Disord* 2005; 20:130-140.
36. Diederich NJ, Vaillant M, Leisen M, et al. Sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. A case-control study in 49 patients. *Mov Disord* 2005; 20:1413-1418.
37. Djaldetti R, Shiffrin A, Rogowski Z, Sprecher E, Melamed E, Yarnitsky D. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2004; 62:2171-2175.
38. Doty RI, Stern MB, Pfeiffer C, Gollomp SM, Hurtig HI. Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:138-142.



39. Edwards LL, Quigley EM, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: frequency and pathophysiology. *Neurology* 1992; 42:726-732.
40. Eisensehr I, Linke R, Tatsch K, et al. Increased muscle activity during rapid eye movement sleep correlates with decrease of striatal presynaptic dopamine transporters. IPT and IBZM SPECT imaging in subclinical and clinically manifest idiopathic REM sleep behaviour disorder, Parkinson's disease, and controls. *Sleep* 2003; 26:507-512.
41. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2:229-237.
42. Fantini ML, Gagnon JF, Filipini D, Montplaisir J. The effects of pramipexole in REM sleep behaviour disorder. *Neurology* 2003; 61:1418-1420.
43. Ferreira JJ, Desboeuf K, Galitzky M, et al. Sleep disruption, daytime somnolence and 'sleep attacks' in Parkinson's disease: a clinical survey in PD patients and age-matched healthy volunteers. *Eur J Neurol* 2006; 13:209-214.
44. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, et al. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999; 52:1908-1910.
45. Gagnon J-F, Bedard M-A, Fantini ML et al. REM sleep behaviour disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 59:585-89.
46. Gao X, Chen H, Schwarzschild M, et al. Erectile function and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2007; 166:1446-1450.
47. Gjerstad MD, Aarsland D, Larsen JP. Development of daytime somnolence over time in Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 58:1544-1546.



48. Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov Disord* 2002; 17:60-67.
49. Goetz CG, Vogel C, Tanner CM, Stebbins GT. Early dopaminergic drug-induced hallucinations in parkinsonian patients. *Neurology* 1998; 51:811-814.
50. Goldstein DS, Holmes C, Li ST, Bruce S, Metman IV, Cannon RO 3rd. Cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease. *Ann Intern Med* 2000; 133:338-347.
51. Goldstein DS. Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson's disease. *Clin Auton Res* 2006; 16:46-54.
52. Grandas F, Iranzo A. Nocturnal problems occurring in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 63:S8-S11.
53. Haehner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S, Reichmann H. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22:839-842.
54. Happe S, Pirker W, Klosch G, Sauter C, Zeitlhofer J. Periodic leg movements in patients with Parkinson's disease are associated with reduced striatal dopamine transporter binding. *J Neurol* 2003; 250:83-86.
55. Hawkes CII, Shephard BC, Daniel SE. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:436-446.
56. Hobson DE, Lang AE, Martin WR, Razmy A, Rivest J, Fleming J. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA* 2002; 287:455-463.
57. Horimoto Y, Matsumoto M, Akatsu H, et al. Autonomic dysfunctions in dementia with Lewy bodies. *J Neurol* 2003; 250:530-533,



58. Isaacson RH. Non-motor symptoms frequent herald end-of-dose wearing-off in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20 (suppl 10):S52(P176).
59. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14:540-545.
60. Jost WH. Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2003; 250 (suppl 1): I28-I30.
61. Kalaitzakis ME, Graeber MB, Gentleman SM, Pearce RK. The dorsal motor nucleus of the vagus is not an obligatory trigger site of Parkinson's disease: a critical analysis of alpha-synuclein staging. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2008; 34:284-295.
62. Karachi C, Yelnki J, Tande D, Tremblay L, Hirsch EC, François C. The pallidosubthalamic projection: an anatomical substrate for non motor fluctuations of the subthalamic nucleus in primates. *Mov Disord* 2005; 20: 172-80.
63. Katzenschlager R, Lees AJ. Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis. *Curr Opin Neurol* 2004; 17:417-423.
64. Kaynak D, Kiziltan G, Kaynak H, et al. Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment. *Eur J Neurol* 2005; 12:199-207.
65. Kipps CM, Fung VSC, Grattan-Smith P, de Moore GM, Morris JGL. Movement disorder emergencies. *Mov Disord* 2005; 20:322-334.
66. Kirsch-Darrow L, Fernandez HF, Marsiske M, et al. Dissociating apathy and depression in Parkinson's disease. *Neurology* 2006; 67:10-11.
67. Korner Y, Meindorfner C, Moller JC, et al. Prediction of sudden onset of sleep in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19:1298-1305.
68. Larsen JP. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2003; 91: 329-334.



69. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, et al. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for parkinsonian disorders. *Mov Disord* 2003; 18:467-486.
70. Magalhães M, Wenning GK, Daniel SE, Quinn NP. Autonomic dysfunction in pathologically confirmed multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease – a retrospective comparison. *Acta Neurológica Scandinavica* 1995; 91:98-102.
71. Magerkurth C, Schnitzer R, Braune S, Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res* 2005; 15:76-82.
72. Manni R, Terzaghi M, Sartori I, et al. Dopamine agonists and sleepiness in PD: review of the literature and personal findings. *Sleep Med* 2004; 5:189-193.
73. Marcelo MC. Transcranial Ultrasonography: A new tool in the diagnosis of Parkinson's disease. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 525-528.
74. Marek KL, Seibyl JP, Zoghbi SS, et al. [123I] β-CIT / SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 46:231-237.
75. Marsh L, McDonald WM, Cummings J, Ravins B. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work group. *Mov Disord* 2006; 21:148-158.
76. Marsh L. Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease. *Psychosomatics* 2000; 41:15-23.
77. Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, MacPhee G, Brown RG, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an



- international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord* 2007; 22:1623-1629.
78. Massicotte-Marquez J, Decary A, Gagnon JF, et al. Executive dysfunction and memory impairment in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Neurology* 2008; 70:1250-1257.
79. Mayeux R. The “serotonin hypothesis” for depression in Parkinson’s disease. *Adv Neurol* 1990; 53:163-166.
80. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, et al. Practice parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66:996-1002.
81. Montgomery EB Jr, Baker KB, Lyons K, et al. Abnormal performance on the PD test battery by asymptomatic first-degree relatives. *Neurology* 1999; 52:757-762.
82. Montplaisir J, Karrasch J, Haan J, Volc D. Ropinirole is effective in the long-term management of restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *Mov Disord* 2006; 81:17-27.
83. Morgante L, Epifanio A, Spina E, et al. Quetiapine versus clozapine: a preliminary report of comparative effects on dopaminergic psychosis in patients with Parkinson’s disease. *Neurol Sci* 2002; 23 (suppl 2):S89-S90.
84. Morrish PK, Sawle GV, Brooks DJ. Clinical and [18F] dopa PET findings in early Parkinson’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59:597-600.
85. O’Sullivan SS, Holton JL, Massey LA, et al. Parkinson’s disease with Onuf’s nucleus involvement mimicking multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79:232-234.



86. O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, Massey LA, Silveira-Miriyama L, Lees AJ. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Mov Disord* 2008; 23:101-106.
87. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001; 56:S1-S88.
88. Ondo WG, Dat Vuong K, Khan H, Atassi F, Kwak C, Jankovic J. Daytime Sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57:1392-1396.
89. Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia1: the cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Rev* 1995; 20: 91-127.
90. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Jama* 2000; 284:1931-1938.
91. Paulus W, Jellinger K. The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1991; 50:743-755.
92. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008; 15 (suppl 1):14-20.
93. Poewe W. Psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18 (suppl 6):S80-S87.
94. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BI, Wolters ECh, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 56:173-181.
95. Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Potencial early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Neurology* 2006; 66:845-851.



96. Raffel DM, Koeppe RA, Little R, et al. PET measurement of cardiac and nigrostriatal denervation in Parkinsonian syndromes. *J Nucl Med* 2006; 47:1769-1777.
97. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *New England J Med* 2000; 342:1484-1491.
98. Rektorova I, Rektor I, Bares M, et al. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. *Eur J Neurol* 2003; 10:399-406.
99. Richard IH, Kurlan R. A survey of antidepressant drug use in Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Neurology* 1997; 49:1168-1170.
100. Ringman JM, Simmons JH. Treatment of REM sleep behaviour disorder with donepezil: a report of three cases. *Neurology* 2000; 55:870-871.
101. Rodnitzky RL. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998; 5:102-106.
102. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, Launer L, White LR. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008; 63:167-173.
103. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 1996; 46:388-93
104. Schoffer KL, Henderson RD, O'Maley K, O'Sullivan JD. Nonpharmacological treatment, fludrocortisone, and domperidone for orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22:1543-1549.



105. Seki S, Igawa Y, Kaidoh K, Ishizuka O, Nishizawa O, Andersson KE. Role of dopamine D1 and D1 receptors in the micturition reflex in conscious rats. *Neurology Urodyn* 2001; 20:105-113.
106. Senard JM, Rai S, Lapeyre-Mestre M, et al. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63:584-589.
107. Siderowf A, Stern M. Premotor Parkinson's disease: clinical features, detection, and prospects for treatment. *Ann Neurol* 2008; 64 (suppl 1):S139-S147.
108. Simuni T, Sethi K. Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008; 64 (suppl):S65-S80.
109. Singer C, Weiner WJ, Sanchez-Ramos JR. Autonomic dysfunction in men with Parkinson's disease. *European Neurol* 1992; 32:134-140.
110. Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, et al. Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. *Arch Neurol* 2006; 63:513-518.
111. Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, et al. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13:187-196.
112. Sommer U, Hummel T, Cormann K, et al. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combination of olfactory tests, transcranial sonography, and 123 I-FP-CIT-SPECT. *Mov Disord* 2004; 19:1196-1202.
113. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13:895-899.
114. Tolosa E, Gaig C, Santamaría J, Compta Y. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology* 2009; 72 (suppl 2):S12-S20.



115. Turner RS, D'Amato CJ, Chervin RD, Blaivas M. The pathology of REM sleep behaviour disorder with comorbid Lewy body dementia. *Neurology* 2000; 55:1730-1732.
116. Ulivelli M, Rossi S, Lombardi C, et al. Polysomnographic cahacterisation of pergolide-induced sleep attacks in idiopathic PD. *Neurology* 2002; 58:462-465.
117. Vetrugno R, Provini F, Cortelli P, et al. Sleep disorders in multiple system atrophy: a correlative video-polysomnographic study. *Sleep Med* 2004; 5:21-30.
118. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, et al. Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:784-788.
119. Weintraub D, Morales KH, Moberg PJ, et al. Antidepressant studies in Parkinson's disease: a review and meta-analysis. *Mov Disord* 2005; 20:1161-1169.
120. Werber EA, Rabey JM. The beneficial effect of cholinesterase inhibitors on patients suffering from Parkinson's disease and dementia. *J Neural Transm* 2001; 108:1319-1325.
121. Wetter TC, Winkelman J, Eisensehr I. Current treatment options for restless legs syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4:1727-1738.
122. Winge, K, Fowler CJ. Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord* 2006; 21:737-745.
123. Wolkove N, Elkholy O, Baltzan M, Palayew M. Sleep and aging: 1. Sleep disorders commonly found in older people. *Cmaj* 2007; 176:1299-1304.
124. Yamamoto M. Pergolide improves neurogenic bladder in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997; 12:328.
125. Yu M, Roane DM, Miner CR, Fleming F, Rogers JD. Dimensions of sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12:221-226.