



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

Catarina Isabel Teixeira Rodrigues
Sintomas Neuropsiquiátricos
na Doença de Parkinson

março, 2012

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Catarina Isabel Teixeira Rodrigues
Sintomas Neuropsiquiátricos
na Doença de Parkinson

Mestrado Integrado em Medicina

Área: PSQUIATRIA

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
MESTRE CELESTE SILVEIRA**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Revista Brasileira de Psiquiatria**

março, 2012

FMUP

Eu, Catarina Isabel Teixeira Rodrigues, abaixo assinado, nº mecanográfico 040801026, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20 / 03 / 2012

Assinatura: Catarina Teixeira Rodrigues

Nome: Catarina Isabel Teixeira Rodrigues

Endereço eletrónico: catarina.itr@gmail.com **Telefone ou Telemóvel:** +351933000190

Número do Bilhete de Identidade: 12875895

Título da Monografia:

Sintomas Neuropsiquiátricos na Doença de Parkinson

Orientador:

Mestre Celeste Silveira

Ano de conclusão: 2012

Designação da área do projeto:

Psiquiatria

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projetos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/03/2012

Assinatura: Catarina Teixeira Rodrigues

PÁGINA DE TÍTULO

Título (em Português)

Sintomas Neuropsiquiátricos na Doença de Parkinson

Título curto (em Português)

Psiquiatria e Doença de Parkinson

Title (in English)

Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's disease

Running Title (in English)

Psychiatry and Parkinson's disease

Author

Catarina Rodrigues

Institution where the study was conducted

Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Corresponding author

Catarina Rodrigues

catarina.itr@gmail.com

Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Alameda Professor Hernâni Monteiro

4200-319 Porto, Portugal

Telephone: +351 225513674 / Fax number: +351 225513675

Conflicts of interest

The author report no disclosures.

The study was not industry-sponsored.

Resumo (em Português)

Objetivo: Os sintomas neuropsiquiátricos são uma parte fundamental da Doença de Parkinson, contribuindo tão ou mais que as clássicas manifestações motoras para a incapacidade e deterioração da qualidade de vida do doente e seu cuidador. Este trabalho visa sintetizar o conhecimento atual sobre os sintomas neuropsiquiátricos que mais frequentemente surgem no contexto de Doença de Parkinson.

Métodos: Revisão sistemática na PubMed/MEDLINE de 2001 a 2011, utilizando as seguintes palavras-chave: “Parkinson disease”, “Parkinson” combinadas com “psychiatric”, “neuropsychiatric”, “depression”, “psychosis”, “hallucinations”, “cognitive impairment”, “cognitive dysfunction”, “dementia”, “sleep”, “behavioral symptoms”, “impulse control disorders”, “impulsivity”, “punding”, “dopamine dysregulation syndrome”. Destes, foram extraídas referências secundárias. Foram também consultados livros de texto relacionados com o tema.

Conclusões: A depressão e os défices cognitivos podem ser mascarados pelos sintomas motores, tendo ambos tratamento comprovadamente eficaz. As manifestações psicóticas relacionam-se sobretudo com a medicação. A Perturbação do comportamento do sono REM tem relação estreita com a Doença de Parkinson. Recentemente, tem sido dado destaque aos comportamentos impulsivos e compulsivos. A plêiade de sintomas neuropsiquiátricos associados à Doença de Parkinson é extensa e mal compreendida. Importa reconhecê-los e diferenciá-los, dado o seu impacto nas esferas motora, psicológica e social, que pode ser minimizado com as armas terapêuticas atualmente disponíveis.

Descritores: Doença de Parkinson; depressão; psicose; demência; Transtornos do Controle de Impulsos

Abstract (in English)

Objective: The neuropsychiatric symptoms are an essential part of Parkinson's Disease, contributing no less than classical motor symptoms to disability and impaired quality of life of patients and their caregivers. This paper aims to summarize current knowledge regarding the most common neuropsychiatric symptoms presenting in Parkinson's Disease.

Methods: Systematic review in PubMed/MEDLINE database between 2001 and 2011 using the following key-words: “Parkinson disease”, “Parkinson” combined with “psychiatric”, “neuropsychiatric”, “depression”, “psychosis”, “hallucinations”, “cognitive impairment”, “cognitive dysfunction”, “dementia”, “sleep”, “behavioral symptoms”, “impulse control disorders”, “impulsivity”, “punding”, “dopamine dysregulation syndrome”. From these, secondary referenced articles, as well as textbooks related to the topic were also analysed.

Conclusions: Depression and cognitive impairment can be masked by motor deficits and both have efficacious treatment. Psychotic manifestations are mostly related to medication. REM sleep behaviour disorder is particularly related to Parkinson Disease. Recently, impulsive and compulsive behaviours have been on focus. The diversity of neuropsychiatric symptoms in PD patients is extensive and still misunderstood. Even though, they need to be recognized and differentiated given their motor, psychological and social impact and the fact that they can be treated.

Key words: Parkinson´s Disease; depression; psychosis; dementia; impulse control disorders

MANUSCRITO

1. Introdução

A Doença de Parkinson (DP) é a doença neurodegenerativa mais comum logo após a Doença Alzheimer, afetando cerca de 1-2% da população acima dos 65 anos (1). É caracterizada por perda progressiva de neurónios dopaminérgicos da substancia negra *pars compacta*, com consequente diminuição do neurotransmissor dopamina ao nível do estriado. Embora o diagnóstico se baseie essencialmente na presença de sintomas motores, nomeadamente bradicinésia, rigidez, tremor de repouso e instabilidade postural, constata-se que mais de 90% dos casos cursa com alterações não motoras em algum ponto da sua doença (2), muitas das vezes precedendo o próprio parkinsonismo.

As manifestações neuropsiquiátricas da DP, objeto de revisão deste trabalho, correspondem a uma parte importante da plêiade de sintomas não motores (Tabela 1: Sintomas não motores na DP). Contribuem de modo relevante para a incapacidade (3) e deterioração da qualidade de vida do doente (4) e do seu cuidador (5). Representam um grande desafio de diagnóstico e abordagem terapêutica dada a sobreposição frequente de sintomas motores e não-motores e a ausência de escalas e critérios diagnósticos específicos. Acresce o facto de não existir, atualmente, nenhuma recomendação com elevado nível de evidência no seu tratamento, tendo este de ser adaptado a cada caso.

Embora existam vários trabalhos baseados nesta temática, uns restringem-se aos aspetos epidemiológicos, outros às características clínicas ou às correlações neurofisiológicas e há os que se cingem apenas um ou dois sintomas específicos. O objetivo deste trabalho é reunir estes aspetos num único texto, ou seja, rever os aspetos epidemiológicos, patológicos, diagnósticos e terapêuticos dos sintomas neuropsiquiátricos que mais frequentemente surgem no contexto de DP, permitindo ao clínico uma abordagem esclarecida à luz do estado da arte.

2. Métodos

Procedeu-se a uma revisão da literatura publicada sobre a temática, recorrendo para tal à base de dados PubMed/MEDLINE. Originalmente foram pesquisados todos os artigos publicados em língua inglesa entre 2001 e 2011, utilizando as seguintes palavras-chave na pesquisa: “Parkinson disease”, “Parkinson”, “psychiatric”, “neuropsychiatric”, “depression”,

“psychosis”, “hallucinations”, “cognitive impairment”, “cognitive dysfunction”, “dementia”, “sleep” “behavioral symptoms”, “impulse control disorders”, “impulsivity”, “punding”, “dopamine dysregulation syndrome”. Procedeu-se, posteriormente, a uma seleção dos artigos mais relevantes para cada uma das vertentes do tema do trabalho, tendo-se utilizado referências dos artigos originalmente escolhidos, mesmo que publicados anteriormente às datas utilizadas na pesquisa inicial. Foram incluídos: artigos de revisão, estudos prospectivos, ensaios clínicos e artigos de Task Force. Recorreu-se, por fim, a alguns livros publicados na área da Neurologia e da doença de Parkinson.

3. Discussão

Patofisiologia

A perda celular na DP afeta neurónios dopaminérgicos e não-dopaminérgicos. Para perceber a patofisiologia da DP é necessário, em primeiro lugar, conhecer o funcionamento dos sistemas neuronais envolvidos priorizando, pela indubitável importância na iniciação do processo patológico, os circuitos dos núcleos da base (NB) (Figura 1).

Os núcleos da base incluem o estriado, constituído pelos núcleos caudado e putamen, o globo pálido (segmentos externo e interno), o núcleo subtalâmico e a substância negra (*pars reticular e pars compacta*). Os circuitos básicos dos NB consistem em ciclos recíprocos de informação que se iniciam no córtex cerebral, atravessam os gânglios da base e o tálamo e retornam ao córtex. O estriado recebe a maioria das aferências excitatórias glutamatérgicas corticais. O estriado, por seu turno, apresenta neurónios GABAérgicos inibitórios que projetam para o globo pálido e para da substância negra *pars reticularis*. Estas regiões também apresentam neurónios GABAérgicos que inibem tonicamente o tálamo, o ponto de charneira de ligação da informação subcortical para o corte cerebral. Assim, do balanço entre maior excitação ou maior inibição do globo pálido iremos verificar maior frenação ou maior desinibição cortical, respetivamente (6).

Na DP, o processo degenerativo é marcado pela característica perda progressiva de neurónios dopaminérgicos da substância negra *pars compacta*, com conseqüente diminuição da dopamina ao nível do estriado. Os neurónios estriados têm recetores dopaminérgicos diferentes conforme se projetem na via direta (Córtex cerebral – Estriado - Globo pálido interno – Tálamo – Córtex cerebral) ou indireta (Córtex cerebral – Estriado - Globo pálido externo - Núcleo subtalâmico - Globo pálido interno – Tálamo - Córtex cerebral). Enquanto

os primeiros dependem de recetores tipo D₁, conduzindo a estimulação desta via, os últimos dependem de recetores tipo D₂, que diminuem a atividade da mesma. Logo, na DP, a ausência deste neurotransmissor no estriado resulta, em ambas as vias, na frenagem do *output* cortical (6).

Os sintomas resultantes da diminuição da atividade cortical, correlacionam-se com a área do córtex afetada que, por sua vez, depende da porção do estriado atingida. Assim, o défice de dopamina no putamen - que projeta, via globo pálido e tálamo (núcleos ventral anterior e ventral lateral), para o córtex motor primário, pré-motor e motor suplementar - será responsável pela tríade clássica de sintomas motores da DP (bradicinésia, rigidez e tremor de repouso). Por sua vez, o caudado, em particular região da cabeça, projeta para o córtex pré-frontal (via globo pálido e núcleo dorsomedial do tálamo). Esta área cortical está envolvida nas funções cognitivas superiores, nomeadamente memória do trabalho, planeamento, organização, inibição e flexibilidade mental, sendo estas as funções precocemente atingidas na demência da DP (7).

Contudo, a degeneração nigroestriada não pode justificar todas as alterações encontradas na DP, sejam elas motoras ou não motoras. Outra área mesencefálica atingida é a área tegmentar ventral. Esta projeta para níveis superiores, formando a via mesolímbica, que liga o estriado ventral (núcleo *accumbens*) às áreas límbicas (recetores D₃ e D₄) e que está envolvida nas perturbações do humor; a via mesocortical, que estabelece conexões ao córtex cerebral e pode-se correlacionar com os défices cognitivos; e a via mesopálida, que liga a substância negra ao globo pálido contribuindo para os sintomas motores.

A degeneração também pode ocorrer em neurónios dopaminérgicos extramesencefálicos, como os hipotalâmicos, associados a alterações endócrinas, e em neurónios catecolaminérgicos extracerebrais (neurónios dopaminérgicos do plexo mesentérico e terminações cardíacas noradrenérgicas).

Por último, o processo degenerativo central pode afetar estruturas centrais não-dopaminérgicas. Depressão, apatia e défices cognitivos estão associados ao atingimento de vias neuronais ascendentes com origem nos núcleos da rafe (serotoninérgicas), *locus ceruleus* (noradrenérgicas) e núcleos basais de Meynert (colinérgicas). A perda neuronal não dopaminérgica dá-se também a nível dos núcleos vago (prejudicando o reflexo vasovagal) e pedunculopontino (anormalidades posturais e da marcha) e do córtex cerebral (demência cortical) (7).

O diagnóstico neuropatológico *posmortem* de DP baseia-se na observação de depósitos de acumulação de α -sinucleína nos processos neuronais ou formando aglomerados no corpo celular, denominados por neuritos ou corpos de Lewy, respetivamente. Braak e colaboradores propuseram uma divisão do processo patológico em seis estádios, baseado na deposição de corpos de Lewy, em que o atingimento segue um percurso caudal-rostral, desde o tronco cerebral e bulbo olfativo até ao processo final, difuso de extensas áreas corticais (8). Estas lesões cerebrais a diferentes níveis poderão contribuir para o aparecimento de alguns dos sintomas motores e não-motores e seu padrão “cronológico” de evolução poderá explicar o surgimento precoce de alguns e o despoletar tardio de outros. Este modelo vem desafiar a visão tradicional de que a DP teria início na degeneração dos neurónios dopaminérgicos da substância negra.

Depressão

A depressão é a perturbação neuropsiquiátrica mais comum na DP. Afeta cerca de 40% dos doentes com DP (9) e, dentro desses, cerca de 17% têm critérios de depressão major (10). Constitui um fator importante de deterioração da qualidade de vida (11) mas ainda assim permanece subdiagnosticada em cerca de metade dos casos (12).

Os sintomas depressivos, além de poderem preceder em vários anos as alterações motoras, não apresentam uma relação linear entre a sua gravidade e o grau de depleção dopaminérgica. Ao contrário do que se pensava, a depressão secundária à DP não terá uma base puramente reativa aos défices neurológicos. Sabe-se que está associada à disfunção de outros sistemas além do dopaminérgico. Prova do envolvimento de vias dopaminérgicas é o efeito claramente benéfico da terapêutica de substituição dopaminérgica sobre os sintomas depressivos, que se pensa estar relacionado com a ativação de recetores da dopamina ao nível do estriado ventral e áreas límbicas corticais. A degeneração de áreas cerebrais não dopaminérgicas, nomeadamente ao nível do *locus coeruleus* (sistema noradrenérgico) e dos núcleos da rafe (sistema serotoninérgico), poderá também contribuir para o desenvolvimento dos sintomas depressivos. Deste modo, o tratamento com inibidores da recaptção da serotonina e/ou da noradrenalina, ao restabelecer as concentrações destes neurotransmissores nas áreas límbicas, conduz também a melhora do quadro depressivo (7).

Raramente, a depressão pode ser secundária a um período prolongado de tratamento dopaminérgico subóptimo, com o doente em estado *OFF*. Neste caso, os sintomas depressivos podem cursar com distonia dolorosa e ansiedade (7).

O diagnóstico de depressão na DP pode ser dificultado pela sobreposição de sintomas motores ou, por outro lado, confundir-se com depressão primária, nomeadamente quando a perturbação do humor antecede a disfunção motora (13). O perfil clínico da depressão secundária à DP inclui: disforia e irritabilidade; sensação de vazio e pessimismo; anedonia; reatividade baixa aos estímulos emocionais; ausência de sensação de culpa ou de falha; taxa de suicídio baixa (13) [exceto nos casos submetidos a cirurgia de estimulação cerebral profunda (ECP) em que parece haver risco aumentado (14)]. A dificuldade no diagnóstico prende-se também com a falta de instrumentos validados nesta população. A *American Academy of Neurology* (AAN) recomenda a utilização do *Beck Depression Inventory* (BDI-I) e a *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS-17) no rastreio de depressão associada a DP (evidência Nível B); a *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) pode também ser considerada embora com menor evidência (evidência Nível C) (15). Contudo, torna-se premente construir uma nova escala que tenha em conta as alterações motoras da doença, permitindo maior sensibilidade de diagnóstico, uma estimativa mais precisa da sua gravidade e a quantificação universal da resposta ao tratamento.

Relativamente ao tratamento da depressão na DP, a falta de ensaios clínicos randomizados impede a formulação de recomendações com evidência de Nível A. O primeiro passo deverá ser sempre averiguar se a depressão está relacionada com os sintomas motores no estado *OFF* e, se assim for, deve-se introduzir/otimizar a terapêutica de substituição dopaminérgica (16). Esta atitude deverá aliviar ambos os sintomas motores e depressivos; caso contrário, deve ser iniciado tratamento com antidepressivo (17). Foi recentemente demonstrado que o pramipexole, um agonista dopaminérgico não ergotamínico, oferece uma melhoria dos sintomas depressivos, com apenas 20% dos efeitos sendo explicados pelo alívio motor (18). Assim, o pramipexole constitui uma alternativa pertinente ao uso de antidepressivos pois, além de contribuir para uma melhor função motora e humoral, evita os efeitos laterais daqueles fármacos. De acordo com a revisão baseada na evidência de Miyasaki et al (15), a amitriptilina, um antidepressivo tricíclico, apresenta o maior nível de evidência demonstrando maior eficácia do que os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS). Embora os antidepressivos tricíclicos apresentem um efeito antidepressivo mais rápido (19), os seus benefícios são extensamente limitados pelos efeitos adversos. Na prática, os ISRS, com um perfil de maior seletividade e melhor tolerabilidade, são geralmente a primeira escolha da maioria dos clínicos (20) embora a evidência que suporta o seu uso seja insuficiente (15).

Sistematizando, o tratamento da depressão em doentes com DP deve ser feito por etapas sucessivas e inclui: otimização da medicação dopaminérgica; terapia cognitivo-comportamental (estratégias de *coping*); introdução de agonistas dopaminérgicos não-ergotamínicos; se não houver melhoria introduzir um ISRS ou um inibidor seletivo da recaptação da serotonina e noradrenalina e, em segunda linha, incluir um antidepressivo tricíclico ou combinar com os anteriores. Se a depressão for resistente ao tratamento farmacológico, poderá estar indicado estimulação magnética transcraniana ou ECP (13).

Psicose

A psicose não é comum nos doentes não medicados. Na era pré-levodopa apenas 10% dos doentes apresentavam alucinações (21). Por outro lado, estima-se que a prevalência cumulativa de psicose na DP possa atingir os 60% nos doentes medicados (22), sugerindo uma associação importante entre a exposição aos antiparkinsonianos e o desenvolvimento dos sintomas psicóticos. Para além da medicação antiparkinsoniana, geralmente em doses elevadas, outros fatores, como a idade avançada, desidratação, demência, depressão, longa duração da doença e perturbações do sono, predispõem ao aparecimento dos sintomas (23-25). Um mecanismo proposto é que a terapêutica dopaminérgica crónica leve a hiperestimulação ou a hipersensibilização dos recetores D2 e D3 mesocorticolímbicos. Existem também mecanismos intrínsecos à doença que podem contribuir para o surgimento da psicose. Por exemplo, a disfunção visual pode ir desde lesões patológicas oculares, défice de dopamina ao nível da retina, diminuição da acuidade visual e da discriminação de cores e contraste, até a perturbações do processamento da informação atencional e visuoespacial e a padrões anómalos de ativação cortical (26).

As alucinações visuais são os sintomas psicóticos mais comuns e mais precoces na DP. Contudo, também estão descritas alucinações auditivas, olfativas e tácteis. As alucinações visuais na DP são formadas habitualmente por pessoas ou animais, mas também podem consistir em objetos, linhas ou padrões na parede. Tendem a ser complexas, estereotipadas e idiossincráticas. Aparecem subitamente, tendem a não interagir com o indivíduo e desaparecem rapidamente quando ele as tenta abordar ou quando pede a uma terceira pessoa para confirmar a sua presença. Em geral ocorrem em ambientes escuros, frequentemente à noite. O delírio também pode estar presente: tipicamente o indivíduo julga que o seu conjugue é outra pessoa que não realmente a sua esposa/marido. Outras formas de delírio são relativamente raras, sendo geralmente de teor persecutório ou de ciúme. O *insight* pode ou

não estar preservado, estando frequentemente ausente nos doentes com défices cognitivos importantes (27).

Não existem instrumentos validados que permitam a quantificação e avaliação da evolução dos sintomas psicóticos na DP de modo universal. A melhor estratégia será a de combinar várias escalas de modo a captar globalmente a fenomenologia psicótica [por exemplo a *Clinical Global Impression Scale* (CGIS)], e a registar as características mais particulares com outras [como o *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) ou o *Schedule for Assessment of Positive Symptoms* (SAPS)] (28).

A estratégia de primeira linha no controlo da psicose na DP deverá ser o ajustamento da medicação antiparkinsoniana, com redução da dose ou do número de fármacos. Devem ser reduzidos ou suspensos de acordo com a sua potência e eficácia, com prioridade para os anticolinérgicos, seguidos da amantadina, inibidores da COMT e por último os agonistas da dopamina. A alteração da dose de levodopa é inexecutável para muitos doentes e só deve ser considerada em última linha (27).

A utilização de antipsicóticos deve ser criteriosa e privilegiar os atípicos dado apresentarem um perfil farmacodinâmico que lhes confere menor propensão para efeitos extrapiramidais. Tal deve-se ao facto de possuírem um efeito antidopaminérgico fraco (D2), comparado com o seu efeito principal sobre os recetores 5-HT_{2A}. Neste contexto, a clozapina é provavelmente o neuroléptico de maior eficácia na psicose da DP (29) e deve ser considerada uma opção de primeira linha na abordagem desta entidade (Nível B de evidência atribuído pela AAN) (15). No entanto, o risco de agranulocitose com necessidade de monitorização regular da contagem de neutrófilos, leva a que seja muitas vezes preterida em favor da quetiapina (30) [evidência Nível C (15)]. De facto, o seu perfil de segurança torna-a um fármaco de grande relevância clínica, sendo a primeira opção de muitos clínicos (29).

Não deixa de ser curioso e contrariando o que se esperaria do seu perfil de atuação com elevado rácio 5-HT_{2A}/D2, que outros agentes atípicos como a olanzapina, a risperidona, o aripiprazole e a ziprazidona estejam associados a agravamento da função motora, não devendo ser utilizados (15, 31-37).

Alterações cognitivas e demência

A atenção crescente dada a este assunto levou à criação de uma entidade nosológica nova designada por Demência da Doença de Parkinson (DDP). Estima-se que a DDP afete cerca de 30% dos doentes com DP (38) podendo, a longo prazo, ascender a mais de 80% (39). A taxa

de incidência de DDP parece ser cinco a seis vezes superior à dos controlos (39), sendo maior nos doentes com défice cognitivo ligeiro (40). Para além do défice cognitivo ligeiro, a idade avançada, a gravidade dos sintomas motores em particular da rigidez, a instabilidade postural e a perturbações da marcha constituem fatores de risco para desenvolvimento de demência. Resultados inconsistentes têm sido relatados para idade avançada na apresentação, sexo masculino, baixo nível educacional, depressão, alucinações visuais ou outros aspetos clínicos (41). Parece haver maior risco no tipo acinético-rígido (42).

Nas fases iniciais da DP, os doentes apresentam-se essencialmente com défices executivos ligeiros, incluindo défices de atenção, lentificação e diminuição da capacidade de concentração. As alterações de memória podem ocorrer mas são definidas mais por um défice de recuperação do que por um défice de armazenamento da informação. Os sintomas disexecutivos observados resultam de uma “desmodulação” do córtex pré-frontal como resultado da degeneração progressiva de neurónios subcorticais, incluindo os sistemas ascendentes dopaminérgico (área tegmental ventral), colinérgico (núcleos basais de Meynert), noradrenérgico (locus coeruleus) e serotoninérgico (núcleos da rafe) (7).

Estes défices cognitivos de origem subcortical mantêm-se isolados durante vários anos podendo evoluir, em fases mais avançadas e numa pequena proporção de doentes, para uma verdadeira demência do tipo cortical. Esta caracteriza-se essencialmente por alterações graves da memória (afetando já a capacidade de armazenamento além da recuperação), não cursando com alterações da linguagem, agnosia ou apraxia, défices geralmente presentes na Demência de Alzheimer. A perda neuronal cortical disseminada associada a deposição difusa de corpos de Lewy estará na base da DDP do tipo cortical. A Demência de Corpos de Lewy apresenta-se com sintomatologia sobreponível à DDP, contudo o quadro demencial surge precocemente (precede ou surge durante o primeiro ano de parkinsonismo) e associa-se a alucinações visuais, flutuações do estado de consciência, e hipersensibilidade aos neurolépticos (7).

Existem vários instrumentos validados que podem auxiliar a avaliação da DDP, nomeadamente a *Parkinson's Disease - Cognitive Rating Scale*, *Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment*, *Scales for Outcomes of Parkinson's Disease Cognition*, *Dementia Rating Scale 2* e *Montreal Cognitive Assessment* (7).

Tal como qualquer outra demência, não há nenhum fármaco capaz de modificar a história natural da doença, pelo que o tratamento da DDP é meramente sintomático (43). A rivastigmina, um inibidor da acetilcolinesterase, mostrou-se eficaz (nível B segundo da AAN) (15), indo de encontro ao modelo de depleção de acetilcolina a nível cortical, tal como

explicado detalhadamente em parágrafos prévios. A memantina, um antagonista do recetor N-metil-D-aspartato, aprovado em 2003 para a Doença de Alzheimer, tem sido utilizado na DDP mas os resultados são conflituosos acerca da sua eficácia (43).

Alterações do sono

A prevalência de alterações do sono nos doentes com DP é superior a 90%. A maioria relata insónia, fragmentação do sono e/ou despertar precoce. A fragmentação do sono está frequentemente associada a dificuldade em virar-se na cama, caimbras musculares, raquialgias, noctúria, pesadelos e terrores noturnos. Alguns doentes apresentam distonia dolorosa, sobretudo nos membros inferiores, que ocorre tipicamente de manhã e conduz a um despertar precoce (7).

A perturbação do comportamento do sono REM (*Rapid Eye Movement*) constitui um sono estruturalmente patológico caracterizado por perda da atonia fisiológica durante o sono REM. Os doentes apresentam-se com história de movimentos vigorosos (acenam com os membros, caem da cama) e vocalizações (falam, gritam, ameaçam) durante os sonhos, geralmente relatadas pelo parceiro (44). Estima-se que mais de um terço dos casos de perturbação do sono REM idiopática venham a apresentar sintomas motores que perfazem o diagnóstico de DP. A alteração do sono REM como um sinal premonitório de DP tem atualmente ampla aceitação, devido à demonstração recente de que doentes com alteração do sono REM sem DP clínica e doentes com DP (fases iniciais) exibem as mesmas anomalias no mapeamento dos transportadores da dopamina na tomografia computadorizada por emissão de fóton único (DatSCAN) e as mesmas alterações da substância negra na ecografia transcraniana (45). As perturbações do sono podem fazer parte de um quadro pré-motor que se pensa estar correlacionado com o envolvimento precoce de estruturas centrais não dopaminérgicas. Este pródromo inclui perturbação do sono REM (núcleo pedunculopontino e locus *subcoeruleus*); hiposmia (bolbo olfativo e núcleo olfativo anterior); depressão (locus *coeruleus* e núcelos da base); obstipação (núcleo dorsal do vago e neurónios do plexo entérico). Sonolência diurna, ansiedade, queixas álgicas, apatia e fadiga são outras manifestações que podem fazer parte do quadro pré-motor (7).

A sonolência diurna afeta mais de metade dos doentes com DP e é causada pela combinação de vários fatores não só intrínsecos à própria doença (nomeadamente alteração do circuito estriado-talâmico-frontal) como também secundários às perturbações noturnas do sono e ao tratamento antiparkinsonico, incluindo a levodopa e os agonistas da dopamina. Associa-se a

redução acentuada da latência do sono (inferior a cinco minutos) assim como a ataques súbitos de sono que podem interferir, por exemplo, na capacidade de condução (44).

O síndrome das pernas inquietas também pode surgir na DP e pensa-se que esteja relacionado com o envolvimento patológico de neurónios paratalâmicos que se projetam para a medula espinal (7). Ao contrário da alteração do sono REM, este síndrome não está associado a maior risco de DP (46).

Outras perturbações do ciclo do sono incluem apneia do sono (fases avançadas da doença), alterações do sono secundárias a depressão ou psicose (insónia) e alterações do sono secundárias a fármacos, como a selegilina (metabolitos de anfetamina) e os agonistas da dopamina (sonolência diurna) (7).

O tratamento destes distúrbios está dependente da etiologia dos mesmos pelo que é essencial uma história detalhada tendo em vista a natureza dos problemas do sono, na presença de um cuidador que possa relatar factos dos quais o doente não se aperceba. A polissonografia é também uma mais-valia para ajudar a quantificar os períodos de insónia, na avaliação dos riscos decorrentes da sonolência diurna e na confirmação e melhor caracterização de uma possível perturbação do sono REM. A abordagem inclui invariavelmente recomendações para uma boa higiene do sono (hora regular de deitar e acordar, sem défice ou excesso de horas no leito). Além disso, devem ser considerados: hipnótico não benzodiazepínico (e.g. zolpidem), benzodiazepina (com precaução devido aos efeitos laterais, sedação e confusão), anti-histamínico (e.g. difenidramina) ou antidepressivo com efeito sedativo (e.g. trazodona), na insónia; clonazepam ao deitar na perturbação do sono REM; substituição, redução da dose ou mudança para horário noturno do agonista dopaminérgico na sonolência diurna e adição de um fármaco estimulante tomado de manhã (modafinil, anfetaminas) se refractária; instituição de dose de agonistas da dopamina ao deitar ou, como alternativas, gabapentina, opióides ou benzodiazepinas no síndrome das pernas inquietas; instituição de dose de agonista da dopamina ao deitar, agonista da dopamina de semivida longa ou levodopa de libertação prolongada na fragmentação do sono relacionada com sintomas motores noturnos (44).

Comportamentos impulsivos e compulsivos

Este tópico tem sido reconhecido e estudado de forma exponencial na última década. A maioria das perturbações do comportamento na DP tem ambos os aspetos impulsivo (sem ponderação das consequências) e compulsivo (ações repetitivas sem autocontrole). Estes comportamentos estão interligados pela sua natureza repetitiva e satisfatória (recompensa) e

incluem as perturbações do controlo dos impulsos (PCI), o *punding* e o síndrome de desregulação da dopamina (SDD).

Embora o *punding* e o SDD sejam mais frequentemente observados em doentes a fazer doses elevadas de levodopa (47), os agonistas da dopamina estão mais implicados do que a levodopa nos demais comportamentos impulsivos e obsessivos (48). Outros fatores de risco incluem sexo masculino, aparecimento dos sintomas de DP em idade mais jovem, história familiar ou pessoal de abuso de substâncias, *sensation seeking personality* e depressão (7).

Os doentes podem não reportar as alterações comportamentais ao seu médico, quer por vergonha quer por desconhecerem a sua relação com o tratamento. Antes de iniciar a terapêutica dopaminérgica, é importante alertar o doente para a possibilidade da sua ocorrência e durante o seguimento questioná-lo regularmente da presença dos mesmos.

As PCI envolvem tipicamente comportamentos que trazem satisfação e que são realizados de forma repetitiva, excessiva e/ou compulsiva, com repercussões negativas na vida do doente e dos seus conviventes. Na DP, os mais comuns incluem jogo patológico, compras excessivas, hipersexualidade e alimentação compulsiva. O jogo patológico pode cursar com preocupação ou jogo excessivo em lotarias, casinos, bingos e, mais recentemente, na internet. Na hipersexualidade o doente pode abordar demasiadas vezes ou de forma inapropriada o seu parceiro para atividades sexuais, interessar-se por pornografia e linhas telefónicas, masturbar-se excessivamente ou apresentar promiscuidade compulsiva (49). A maior avaliação epidemiológica de perturbações do controlo dos impulsos na doença de Parkinson é o estudo transversal multicêntrico norte-americano DOMINION (n = 3090 doentes), que relatou uma prevalência a seis meses de 13.6% (jogo patológico 5.0%, hipersexualidade 3.5%, compras excessivas 5.7%, e compulsão alimentar 4.3%) (48).

O *punding* é definido pelo fascínio intenso, não motivado pelo prazer, com tarefas motoras repetitivas, estereotipadas, prolongadas e sem objetivo definido, que podem ser simples (fascínio na manipulação ou ordenação de objetos comuns) ou complexas (*hobby* excessivo, como jardinagem, limpezas, uso do computador ou internet, conduzir ou caminhar por longos períodos sem sentido ou propósito definido (*walkabouts*) (47). Ao contrário da perturbação obsessivo-compulsiva (POC), o *punding* não é realizado para aliviar a tensão interna ou o medo. Habitualmente não estão presentes os conteúdos típicos de POC como contar, verificar ou medo de contaminação e, sobretudo, o *punding* não responde aos ISRS (50). Um pequeno estudo encontrou uma prevalência de *punding* de 1.4% (51), embora uma percentagem maior (14%) já tenha sido descrita em doentes a tomar doses elevadas de levodopa (47).

Estima-se que o SDD afete 3.4% dos doentes tratados (52). É caracterizado pelo consumo excessivo de medicação para além da necessária ao controlo ótimo dos sintomas motores, com consequências psiquiátricas, motoras e sociais. Pacientes predispostos, que respondem bem à medicação dopaminérgica, podem começar a sentir, de forma cada vez mais frequente, que precisam da próxima dose quando ainda estão em estado ON, com boa mobilidade e muitas vezes com discinésias. Os consumos por vezes ocorrem também durante a noite. Também são características deste síndrome a acumulação e ocultação dos suprimentos farmacológicos (50). As alterações de comportamento típicas no SDD incluem estratégias para assegurar os mantimentos, impulsividade, impaciência, comportamento manipulativo e estratégias de negação. Agressividade e irritabilidade são comuns e a hipomania pode ocorrer. O doente não apresenta *insight* relativo ao dano que os seus comportamentos causam a si próprio e aos outros. As tentativas de reduzir as doses acompanham-se habitualmente de disforia aguda ou agressão. Nesta fase, é frequente o aparecimento de consequências sociais negativas (50).

A patofisiologia dos comportamentos impulsivos e compulsivos na DP permanece ainda em ampla discussão. Na DP, o estriado ventral, associado ao sistema cognitivo, límbico e dos mecanismos de recompensa, encontra-se relativamente preservado em relação ao estriado dorsal, associado ao sistema motor. Logo, o uso de medicação dopaminérgica para o alívio de sintomas motores provoca uma “*overdose* relativa” no estriado ventral. Em concordância com esta teoria estão os factos de haver uma associação entre as PCI e as discinésias induzidas pela levodopa (53). Os estudos de neuroimagem demonstram um aumento da atividade *bottom-up* do estriado ventral em resposta a incentivo, tarefas de jogo e antecipação de recompensa, e sugerem comprometimento das influências *top-down* das vias inibitórias orbitofrontais (54).

A descontinuação da terapêutica dopaminérgica cursa com melhoria dos sintomas comportamentais em alguns doentes, não sendo tolerada por outros. Várias opções farmacológicas têm sido utilizadas, como por exemplo ISRS e antipsicóticos, mas não existe ainda evidência robusta que suporte o seu uso (7). A amantadina demonstrou bons resultados num estudo (55) mas levou ao aumento do risco de PCI noutra (56). Deste modo, o seu papel no tratamento destes distúrbios não está ainda esclarecido.

Conclusão

As manifestações neuropsiquiátricas na Doença de Parkinson constituem um desafio diagnóstico e terapêutico. Importa reconhecer e diferenciá-las, dado poderem ser alvo de tratamento eficaz que permita minorar o seu impacto nas esferas motora, psicológica e social. É necessária investigação adicional que permita dissecar os mecanismos patofisiológicos subjacentes e consolidar as várias armas terapêuticas através de ensaios terapêuticos de maior dimensão e duração.

Agradecimentos

O autor agradece à Mestre Celeste Silveira, do Departamento de Psiquiatria do Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal, pelo seu apoio e sugestões relevantes que contribuíram para a exposição crítica e clara dos tópicos revistos.

Bibliografia

1. Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, Dreetz Gjerstad M, Larsen JP. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2008 Sep;255 Suppl 5:18-32.
2. Chaudhuri KR, Odin P, Antonini A, Martinez-Martin P. Parkinson's disease: The non-motor issues. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011 Jul 7.
3. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2004 May;52(5):784-8.
4. Weintraub D, Stern MB. Psychiatric complications in Parkinson disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005 Oct;13(10):844-51.
5. Aarsland D, Larsen JP, Karlsen K, Lim NG, Tandberg E. Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999 Oct;14(10):866-74.
6. Nolte J. The Human Brain: An Introduction to Its Functional Anatomy. In: Nolte J, editor. *Basal Ganglia*. 5th edition ed. St. Louis: Mosby, Inc.; 2002. p. 464 - 85.
7. Shapira A, Hartmann, A. and Agid, Y. *Parkinson Disorders in Clinical Practice*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009.
8. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003 Mar-Apr;24(2):197-211.
9. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry*. 1992 Apr;149(4):443-54.
10. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 Jan 30;23(2):183-9; quiz 313.
11. Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Toivonen M, Rinne UK. The quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2000 Mar;15(2):216-23.
12. Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2002 Jan;8(3):193-7.
13. Lemke MR. Depressive symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2008 Apr;15 Suppl 1:21-5.
14. Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, Krack P, Fraix V, Klingler H, et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Jun;75(6):834-9.
15. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K, 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 Apr 11;66(7):996-1002.
16. Barone P. Treatment of depressive symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2011 Mar;18 Suppl 1:11-5.
17. Reichmann H, Schneider C, Lohle M. Non-motor features of Parkinson's disease: depression and dementia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Dec;15 Suppl 3:S87-92.
18. Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010 Jun;9(6):573-80.
19. Devos D, Dujardin K, Poirot I, Moreau C, Cottencin O, Thomas P, et al. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2008 Apr 30;23(6):850-7.

20. Okun MS, Fernandez HH. Will tricyclic antidepressants make a comeback for depressed Parkinson disease patients? *Neurology*. 2009 Mar 10;72(10):868-9.
21. Fenelon G, Goetz CG, Karenberg A. Hallucinations in Parkinson disease in the prelevodopa era. *Neurology*. 2006 Jan 10;66(1):93-8.
22. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Goetz CG, Stebbins GT, Aarsland D, et al. A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010 Aug;67(8):996-1001.
23. Papapetropoulos S, Mash DC. Psychotic symptoms in Parkinson's disease. From description to etiology. *J Neurol*. 2005 Jul;252(7):753-64.
24. Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*. 2000 Apr;123 (Pt 4):733-45.
25. Morgante L, Colosimo C, Antonini A, Marconi R, Mecocci G, Pederzoli M, et al. Psychosis associated to Parkinson's disease in the early stages: relevance of cognitive decline and depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Aug 11.
26. Goldman JG. New thoughts on thought disorders in Parkinson's disease: review of current research strategies and challenges. *Parkinsons Dis*. 2011;2011:675630.
27. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009 Nov 15;24(15):2175-86.
28. Fernandez HH, Aarsland D, Fenelon G, Friedman JH, Marsh L, Troster AI, et al. Scales to assess psychosis in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord*. 2008 Mar 15;23(4):484-500.
29. The Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *N Engl J Med*. 1999 Mar 11;340(10):757-63.
30. Weintraub D, Chen P, Ignacio RV, Mamikonyan E, Kales HC. Patterns and trends in antipsychotic prescribing for Parkinson disease psychosis. *Arch Neurol*. Jul;68(7):899-904.
31. Ondo WG, Levy JK, Vuong KD, Hunter C, Jankovic J. Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *Mov Disord*. 2002 Sep;17(5):1031-5.
32. Breier A, Sutton VK, Feldman PD, Kadam DL, Ferchland I, Wright P, et al. Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry*. 2002 Sep 1;52(5):438-45.
33. Ellis T, Cudkovicz ME, Sexton PM, Growdon JH. Clozapine and risperidone treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000 Summer;12(3):364-9.
34. Fernandez HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Aripiprazole for drug-induced psychosis in Parkinson disease: preliminary experience. *Clin Neuropharmacol*. 2004 Jan-Feb;27(1):4-5.
35. Friedman JH, Berman RM, Goetz CG, Fator SA, Ondo WG, Wojcieszek J, et al. Open-label flexible-dose pilot study to evaluate the safety and tolerability of aripiprazole in patients with psychosis associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006 Dec;21(12):2078-81.
36. Gomez-Esteban JC, Zarranz JJ, Velasco F, Lezcano E, Lachen MC, Rouco I, et al. Use of ziprasidone in parkinsonian patients with psychosis. *Clin Neuropharmacol*. 2005 May-Jun;28(3):111-4.
37. Schindehutte J, Trenkwalder C. Treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease with ziprasidone can induce severe dose-dependent off-periods and pathological laughing. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007 Feb;109(2):188-91.
38. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005 Oct;20(10):1255-63.
39. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*. 2001 Mar 27;56(6):730-6.

40. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*. 2010 Sep 21;75(12):1062-9.
41. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007 Sep 15;22(12):1689-707; quiz 837.
42. Levy G, Tang MX, Cote LJ, Louis ED, Alfaró B, Mejia H, et al. Motor impairment in PD: relationship to incident dementia and age. *Neurology*. 2000 Aug 22;55(4):539-44.
43. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Oct;26 Suppl 3:S42-80.
44. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Bienfait K. Sleep disturbances in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25 Suppl 1:S117-22.
45. Iranzo A, Lomena F, Stockner H, Valdeoriola F, Vilaseca I, Salamero M, et al. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [corrected]. *Lancet Neurol*. 2010 Nov;9(11):1070-7.
46. Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol*. 2002 Mar;59(3):421-4.
47. Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord*. 2004 Apr;19(4):397-405.
48. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol*. 2010 May;67(5):589-95.
49. Djamshidian A, Auerbeck BB, Lees AJ, O'Sullivan SS. Clinical aspects of impulsive compulsive behaviours in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2011 Nov 15;310(1-2):183-8.
50. Katzenschlager R. Dopaminergic dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2011 Nov 15;310(1-2):271-5.
51. Miyasaki JM, Al Hassan K, Lang AE, Voon V. Punding prevalence in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007 Jun 15;22(8):1179-81.
52. Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, Di Rezze S, Chianese M, Fabbrini G, et al. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005 Jan;20(1):77-81.
53. Voon V, Fernagut PO, Wickens J, Baunez C, Rodriguez M, Pavon N, et al. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol*. 2009 Dec;8(12):1140-9.
54. Voon V, Mehta AR, Hallett M. Impulse control disorders in Parkinson's disease: recent advances. *Curr Opin Neurol*. 2011 Aug;24(4):324-30.
55. Thomas A, Bonanni L, Gambi F, Di Iorio A, Onofri M. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann Neurol*. 2010 Sep;68(3):400-4.
56. Weintraub D, Sohr M, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Amantadine use associated with impulse control disorders in Parkinson disease in cross-sectional study. *Ann Neurol*. 2010 Dec;68(6):963-8.

APÊNDICE

Tabela 1. Manifestações não motoras na Doença de Parkinson

Perturbações neuropsiquiátricas	Perturbações gastrointestinais
Depressão, ansiedade	Sialorreia
Apatia, anedonia	Disfagia
Disfunção executiva frontal	Náuseas*
Demência	Obstipação
Alucinações, delírio*	
Comportamentos impulsivos e compulsivos*	Sintomas sensitivos
Confusão*	Dor
	Parestesia
Alterações do sono	Hiposmia
Perturbação do comportamento do sono REM	
Movimentos periódicos dos membros	Outros sintomas
Sonolência diurna e ataques de sono	Fadiga
Insónia	Diplopia
	Visão turva
Sintomas disautonómicos	Dermatite seborreica
Perturbações urinárias	
Sudorese	
Hipotensão ortostática*	
Disfunção sexual	

* possível efeito secundário do tratamento

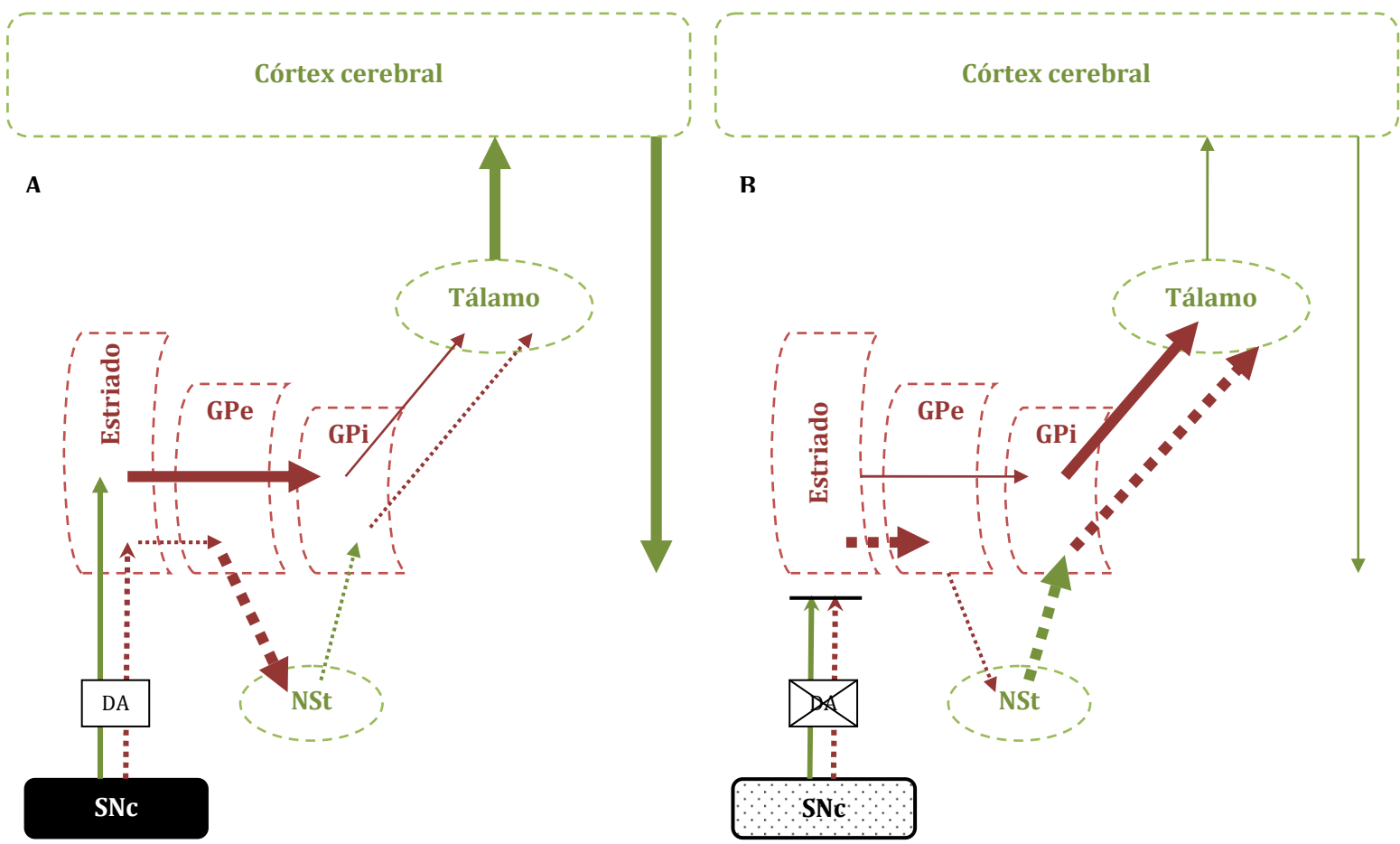
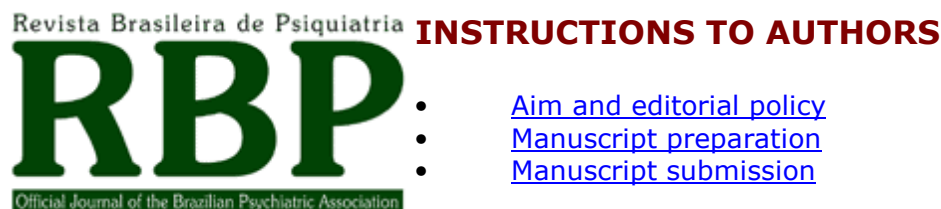


Figura 1. Circuitos principais dos núcleos da base: modelo clássico no indivíduo normal (A) e na Doença de Parkinson (B). As fibras excitatórias estão representadas a verde e as fibras inibitórias a vermelho. No indivíduo normal a dopamina libertada pelos neurónios da substância negra *pars compacta* (SNc) estimula a via direta (setas contínuas) e inibe a via indireta (setas tracejadas) resultando, em ambos os casos, na desinibição talâmica e subsequente aumento do output cortical. Na Doença de Parkinson, a perda de neurónios dopaminérgicos na substância negra *pars compacta* causa atividade diminuída da via direta e atividade aumentada da via indireta, com consequente ampliação do estímulo inibitório do globo pálido interno (GPi). A resultante inibição do tálamo leva a diminuição do output cortical que pode explicar a bradicinésia e hipocinésia observadas nestes doentes.

ANEXO

Normas para publicação da Revista Brasileira de Psiquiatria



ISSN 1516-4446 printed version
ISSN 1809-452X online version

Aim and editorial policy

The **Revista Brasileira de Psiquiatria** (RBP, Brazilian Journal of Psychiatry) - ISSN 1516-4446 is a quarterly publication of the *Associação Brasileira de Psiquiatria* (ABP, Brazilian Psychiatric Association), whose mission is to publish original manuscripts in all areas of psychiatry, focusing on public health, clinical epidemiology, basic science and mental health problems that are relevant to our field of study. In addition to regular issues, the RBP publishes two annual supplements aimed at updating clinical data. The selection of manuscripts for publication is based on their originality, the relevance of the topic, the quality of the scientific methodology, and compliance with the editorial requirements of the journal. All manuscripts are peer-reviewed by anonymous referees. Whenever possible, a decision regarding acceptance for publication will be made within three months after submission. The contents of the manuscripts submitted to the RBP can neither have been published previously nor submitted for publication elsewhere. The whole or partial reproduction of manuscripts, either in part or in their entirety, in any other printed or electronic media is expressly prohibited without the prior written consent of the RBP editors. The authors are responsible for the accuracy of all concepts and statements contained in the manuscripts. Review articles, update articles and letters may be written in either English, Portuguese or Spanish. Original manuscripts and brief communications must be written entirely in English. All manuscripts must meet the requirements for one of the various manuscript categories of the journal.

Manuscript categories:

Editorials: critical and in-depth commentary, written at the request of the editors or by a person of renowned expertise in the subject being addressed. Editorials should not exceed 900 words and 5 references.

Original articles: these should describe fully, but as concisely as possible, the results of original research, containing all the relevant information for those who wish to reproduce the research or assess the results and conclusions. Original manuscripts must not exceed 5000 words, excluding tables, figures and references. No more than 6 tables and figures will be accepted. Tables, graphs, extra figures, descriptions of existing research instruments, or even new instruments (fully described) may be made available on the Brazilian Psychiatric Association website, pending the approval of the editors and

the authors. No more than 40 references will be accepted. The text should be organized in the following sections: Introduction, Methods, Results, Discussion and Conclusions. The use of subheadings is specifically recommended in the Discussion section. Clinical implications and limitations of the study must be stated. We suggest, when appropriate, the detailing of the "Methods" section, describing the study design, setting, participants, main outcome measure(s), intervention(s) and the process number of the research ethics committee approval. The abstract should not exceed 200 words and should be structured as follows: Objective, Methods, Results, and Conclusions. Original manuscripts must be written entirely in English.

Brief communications: original, but shorter, manuscripts, addressing topics of interest in the field of psychiatry, with preliminary results or results of immediate relevance; limited to 1500 words, one table or figure and 15 references, and must include an abstract structured according to the guidelines described for original articles. Brief communications must be written entirely in English.

Review articles: review articles are preferably solicited (by the Editors) from specialists in the area. Submissions will be wellcome by means of previous consultation to the Editors with the presentation of the subject and the abstract. These articles are systematic, critical assessments of literature and data sources, aimed at critically reviewing and evaluating existing knowledge on a designated theme, commenting on studies by other authors. The search strategy and selection process should be detailed in the manuscript, including a description of the inclusion/exclusion criteria. Review articles are limited to 6000 words, excluding tables, figures and references. The total number of tables and figures may not exceed 6 (six). There is no limit for the number of references. The text must be organized in the following sections: Introduction, Methods, Discussion and Conclusions. Additional subdivisions (e.g. "Clinical profile" or "Treatment") may be included if necessary. The abstract must not exceed 200 words and should be structured as follows: Objective, Methods and Conclusions.

Update articles: update articles address current information relevant to clinical practice and are less comprehensive than review articles. Update articles should include a structured abstract of no more than 200 words and are limited to 2000 words and 30 references.

Special articles: articles chosen according to the editors criteria, wich follow the format of review or update articles, but wich will be preferably published in English for their being of interest of the international scientific community. Submissions will be wellcome by means of previous consultation to the Editors with the presentation of subject and the abstract. Special situations regarding the format should be dealt with the RBP's editors.

Letters to the editors: these are reports of unusual cases, discourses on relevant scientific topics, critiques of editorial policy, or opinions and comments on the contents of the journal. Letters should be brief (maximum, 500 words) and may concern material published in the journal or may impart new data and clinical observations. Letters are limited to one table, one figure and 5 references. All authors (limited to five) must sign the letter. Cases related to interventions (diagnostic or therapeutic) in human beings will be accepted as follows: (1) in the conditions where there is a possibility of the patient signing a written consent, this is the preferential documentation. This includes patients which the clinician has immediate interest to report and are accessible when the decision of reporting the case is made; (2) In the conditions in which the patient has no possibility of signing the informed consent, for example when the patient has already been discharged or is inaccessible or due to any reason does not have cognitive

conditions to read or sign a documentation nor do his/her relatives. In such a case two possibilities will be accepted: a letter from the ethics commission from the Hospital or Institution in which the clinician has seen the patient; in cases in which there is no such commission, a letter signed by the clinician taking responsibility for the divulging of the data and explicitly demonstrating that he/she is adopting all the measures for making the case non identifiable by changing and omitting data that could allow its identification.

Book reviews: these are critical reviews of recently published books, guiding readers regarding their characteristics and potential utility. They must be brief and be written by experts in the subject, summarizing the work, offering opinions and giving an overview of the book. Reports must open with the complete bibliographic reference for the book and close with the name(s), academic degree(s) and institutional affiliation(s) of the author(s) of the review.

Supplements: solicited by the Editors. With specific themes aimed at updating clinical data, they are composed by one editorial or presentation and six articles (unless exceptions approved by the Editors). The articles must not exceed 5000 words, excluding tables, figures and references. No more than 6 tables and figures will be accepted. There is no limit for the number of references. The abstract should not exceed 200 words and should be structured. They are published in Portuguese in the printed version and both Portuguese and English in the online version.

The RBP follows the new Medline rules which require disclosure information on possible conflicts of interests regarding each author and guest editor of the supplements. Editors and authors must specifically address any financial relationship with each sponsoring organization and any interests that organization represents, as well as with any for-profit product discussed or implied in the articles or supplements. That means any activity linked to mental health profit organizations in the last three years.

The following guidelines are in accordance with those established by the International Committee of Medical Journal Editors, published in the article "Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals", updated in October 2004 and available at <http://www.icmje.org/>.

The presentation of randomized clinical trials should be in accordance with the CONSORT guidelines (Begg C, Cho N, Eastwood S et al. Improving the quality of reporting of randomized clinical trials: the CONSORT statement. *JAMA*. 1996;276:637-9). A checklist is available on the *JAMA* website: <http://jama.ama-assn.org>.

The registration of all trials in a public trials registry that is acceptable to the ICMJE (<http://www.icmje.org/faq.pdf>) is advisable. For this purpose, a clinical trial is any study that prospectively assigns human subjects to intervention or comparison groups to evaluate the cause-and-effect relationship between a medical intervention and a health outcome. Studies designed for other purposes, such as to study pharmacokinetics or major toxicity (e.g., phase I trials) are exempt.

Trials must be registered at or before the onset of enrollment for any clinical trials starting patient enrollment on or after July 2005. For trials beginning patient enrollment before July 2005, RBP will consider such trials only if they were adequately registered before journal submission.

Trial registry name, registration identification number, and the URL for the registry should be included at the end of the abstract and also in the manuscript submission

form. Additionally, author should include a statement in the Method section informing that there is a registration, the registry site, and the trial registration number.

Trials should be registered in one of the following trial registries:

- Australian Clinical Trials Registry <http://actr.org.au>
- Clinical Trials <http://www.clinicaltrials.gov/>
- Nederlands Trial Register <http://www.trialregister.nl/trialreg/index.asp>
- UMIN Clinical Trials Registry <http://www.umin.ac.jp/ctr>

Technical requirements

Authors must submit:

a) Word file, with double space, font 12, margin of 2.5 cm at each side, with pages sequentially numbered with Arabic numbers, starting each section in a new page, in the sequence: Title page, abstract and keywords, text, acknowledgments, references, tables and captions excluding images, which should be sent in jpg or tiff format;

b) the copyright transfer statement;

c) a letter signed by all of the authors attesting to the originality of the study. The absence of one or more author signatures will be construed as a lack of interest or as disapproval of the publication, resulting in the name(s) of the author(s) being excluded from the list of authors.

d) the complete address of the corresponding author.

Model of the copyright transfer statement (permission to publish material)

I/We, the author(s) of the article entitled, submitted for publication in the *Revista Brasileira de Psiquiatria* (Brazilian Journal of Psychiatry), do hereby agree that all rights to the said article will become the exclusive property of the *Associação Brasileira de Psiquiatria* (ABP, Brazilian Psychiatric Society), precluding any partial or total reproduction or publication of its contents without the prior express authorization of the ABP, either requested in writing or in person.

- **Authorship criteria**

All people assigned as authors should have sufficiently participated in the study as to assume public responsibility for its content. Authorship should be acknowledged based only on: 1) substantial contributions for the conception and outlining, data collection or data analysis and interpretation; 2) wording or critical revision of the article which is intellectually important regarding its content 3) final approval of the version to be published. The inclusion of a new author will be only allowed before the reception of the first opinion and by means of a letter signed by all the other authors justifying such inclusion.

Manuscript preparation

- **Title page:** The title page should include: a) the full title, which should be relevant and concise, in both Portuguese and English (or Spanish and English); b) running title with maximum of 40 characters; c) the list of authors, including full names, highest academic degrees and institutional affiliations; d) name of the department and institution to which the study should be attributed; e) full name, address, telephone number, fax number and e-mail address of the author to whom correspondence should be addressed; f) a declaration of all sources of funding. All financial and material support for the research and the work should be clearly and completely identified in a Financing section of the manuscript. The specific role of the funding organization or sponsor in each of the following should be specified: "design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; and preparation, review, or approval of the manuscript; g) potential conflicts of interest. A conflict of interest may exist when an author - or the authors institution or employer - has financial or personal relationships or affiliations that could influence or bias the authors decisions, work, or manuscript. All authors are required to disclose all potential conflicts of interest in the table Disclosures, including specific financial interests and relationships and affiliations - other than those affiliations listed in the title page of the manuscript - relevant to the subject of their manuscript.

*

Modest

**

Significant

*** *Significant. Amounts given to the author's institution or to a colleague for research in which the author has participation, not directly to the author.*

This table represents the relationships between the writing group members which may be perceived as actual or reasonably perceived conflicts of interest in the last three years and in the foreseeable future, especially those present in the period in which the research was accomplished and in the period of its publication. A relationship is considered to be "significant" if (a) the person receives U\$ 10,000 (R\$ 15,000.00) or more during a 12-month period or an amount equal to or above 5% of the gross income of the person in the same period; or (b) the person has an ownership interest, even in non-voting stocks, in a company not only of the pharmaceutical industry, but in any one linked to the development of technology which may be associated with conflict of interests. A relationship is considered to be "modest" if it is less than "significant" under the precedent definition. In case of participation in more than one activity in the same company (for example, speaker's honoraria + participation in advisory board), the definition of a significant relationship is based on the amount received during a 12-month period (consider both activities as significant, even if the threshold of a significant relationship be only surpassed by adding all the amounts received).

¹ In this field, include research grants from any financing agency, company of the pharmaceutical industry, or any other linked to the development of technology or an ideological stand which may be associated with a conflict of interests, either with amounts paid directly to the author or amounts paid to a program, department or non-government organization (even non-for-profit) to which the author is directly linked as party with deciding power (do not include class associations or organizations in which the author is a member, but does not participate in the board of directors with an immediate deciding power). Include the grant received by a colleague provided the author takes part in the research in case. The description of a relationship as modest or significant follows the precedent definitions.

² In this field, include any other research or continuous medical education grant received from the pharmaceutical industry, or from any other institution linked to the

development of technology or ideological stand which may be associated with conflict of interests that generate benefits/goods donated to the author, or to the program, department or non-government organization (even non-for-profit) to which the author is directly linked as a party with deciding power (do not include class associations or organizations of which the author is a member, but does not participate in the board of directors with an immediate deciding power). The description of a relationship as modest or significant follows the precedent definitions.

³ In this field, include any other amount/benefit/good worth above U\$ 600 (R\$ 1,000.00) directly received by the author (the examples include, but are not restricted to, lodgment, air tickets, food) from a pharmaceutical industry, or from any other one linked to the development of technology or an ideological stand which may be associated with a conflict of interests. Include also amounts related to copyright received due to the bibliographic production (books, e-books, e-learning, among others) which may be associated with conflict of interests.

Authors who do not have conflicts of interest, including financial interests and specific links and affiliations which are relevant to the subject of their article should include the symbol --- on each item of the table.

Authors are expected to provide detailed information about all relevant financial interests and relationships or financial conflicts within the past 3 years and for the foreseeable future, particularly those present at the time the research was conducted and through publication.

- **Abstract and keywords:** The second page should include one version of the abstract in Portuguese (or in Spanish) and another version in English, each version limited to 200 words for original manuscripts, review articles, brief communications and updates. Must be structured, highlighting the objectives of the study, methods, principal results presenting significant data, and conclusions. A list of up to 5 keywords central to the study should appear below the abstract. Keywords must be chosen among those available at the online submission system (ScholarOne). They are based on the *Descritores em Ciências da Saúde* (DeCS, Health Sciences Keywords) site, which is a translation of the National Library of Medicine Medical Subject Headings (MeSH) list, is published by Bireme and is available at <http://decs.bvs.br>.

- **Text:** The text should conform to the structure delineated for each article category. For all manuscript types, references should be cited consecutively in the text as superscript Arabic numerals in parentheses. Avoid using the name(s) of the author(s) in the text. Citations in the text and references cited in table and figure legends should be numbered consecutively in order of appearance and should include only the reference number, minus any additional information.

- **Tables:** Each table should appear on a separate page. Tables should be numbered consecutively using Arabic numbers, following the order in which they are cited in the text. An appropriate title should be provided for each table. Tables should supplement, rather than duplicate, information given in the text. Tables should be self-explanatory, as should their titles and footnotes. Tables from other sources should cite the original references in their footnotes. Tables size should not exceed one page. Whenever the samples size (n) is available it should be in the tables title.

- **Figures and graphs:** Illustrations (pictures, graphs, drawings, etc.) must be individually submitted in JPEG (300 dpi) format. They should be consecutively numbered using Arabic numerals, following the order in which they are cited in the text. They

should be of sufficiently clarity to permit their reproduction. Legends for figures must be submitted on separate pages. Photocopies will not be accepted. If images are extracted from other previously published works, authors must provide written permission for their reproduction. This authorization should accompany manuscripts submitted for publication.

- **Statistical analysis:** The authors should demonstrate that the statistical procedures adopted were not only appropriate for testing the study hypotheses but also correctly interpreted. Levels of statistical significance (e.g. $p < 0.05$; $p < 0.01$; $p < 0.001$) must be mentioned.
- **Abbreviations:** Abbreviations must be defined at their first use. Thereafter, the long form of the term should not be repeated.
- **Medicine:** Use generic drug names.
- **Acknowledgments:** Authors should acknowledge the contributions of persons, groups and institutions that merit recognition but do not constitute authorship. Any financial support, technical support, etc. should be mentioned in this section.
- **References:** List references in consecutive numerical order, following the order of citation in the text. References should follow the Vancouver Style, in accordance with the examples shown below. References to journal articles must be abbreviated in accordance with the National Library of Medicine List of Journals Indexed in Index Medicus, available at: <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>.

The authors are responsible for concordance between references cited in the text and the reference list, as well as for the accuracy and completeness of the references listed, verifying names, dates and spelling. Personal communications, unpublished or in-press studies should be cited when absolutely necessary (in the text or in a footnote) but should not be included in the list of references. The list of references should follow the model of the examples below.

List all authors names always.

Journal articles

Almeida OP. Autoria de artigos científicos: o que fazem os tais autores? *Rev Bras Psiquiatr.* 1998;20(2):113-6.

Maia E, Martins RL, Cesar MP, Baico M, Oliveira RG, Menandro PR, Garcia ML, Macieira MS. O alcoolismo sob a ótica dos candidatos ao vestibular da Ufes. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000;22(2):72-5.

Articles with no author name

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J.* 1994;84(1):15.

Books

Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses.* 2nd ed. Albany (NY):

Delmar Publishers; 1996.

Chapters in a book

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Books in which editors (or compilers) are authors

Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Theses

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

Works presented at conferences

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland;1992. p. 1561-5.

Articles in electronic format

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[about 24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Other types of references should follow the guidelines set forth in the International Committee of Medical Journal Editors (Vancouver group) statement, available at www.icmje.org, October 2004.