

Impacto dos **sintomas não motores** e **qualidade de vida** na doença de Parkinson

Dr. Pedro Renato de Paula Brandão

CRM-DF 18853

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia, Departamento Científico de Transtornos do Movimento. Médico Neurologista, Departamento Médico da Câmara dos Deputados e Hospital Brasília. Pesquisador Colaborador, Laboratório de Neurociências e Comportamento, Universidade de Brasília.

Dra. Talyta Cortez Grippe

CRM-DF 20843

Membro Efetivo da Academia Brasileira de Neurologia, Departamento Científico de Transtornos do Movimento. Médica Neurologista — *Fellow* em Distúrbios do Movimento, Hospital de Base do Distrito Federal. Professora, Faculdade de Medicina, Centro Universitário de Brasília.

INTRODUÇÃO

No ano de 2017 se completam 200 anos da publicação da descrição original da “paralisia tremulante” por James Parkinson, em Londres. Ao reler as impressionantes observações agrupadas por Parkinson em 1817, vê-se que ele já reconhecia a nova doença como uma mistura de sintomas motores e não motores.

Prontamente citava a ocorrência de dor, distúrbios do sono, disautonomia, constipação e delírios, por exemplo, e reconhecia a dor como um sintoma prodrômico.

A visão atual é a de que a doença de Parkinson (DP) seja um distúrbio multiorgânico, com envolvimento do sistema nervoso central (SNC) e extra-SNC, relacionado à disfunção de múltiplas proteínas e vias celulares, com acometimento não dopaminérgico possivelmente de maior intensidade que o dopaminérgico¹.

Há envolvimento neuropatológico reconhecido de diversas estruturas (com identificação de corpos ou neuritos de Lewy), como gânglios simpáticos, plexo entérico e pélvico, nervos simpáticos cardíacos, glândulas adrenais, nervosepidérmicos, núcleos olfatórios anteriores, núcleo motor dorsal do vago, *locus coeruleus*, núcleos da rafe, núcleos tegmentais laterais, substância negra, diencéfalo, núcleo basal de Meynert, amígdala, hipocampo, córtex pré-frontal, parietal e temporal, entre outros.

Há perda de neurônios produtores de orexina, acetilcolina, serotonina e norepinefrina em montantes talvez ainda maiores do que a perda de neurônios dopaminérgicos². A perda da inervação adrenérgica cardíaca, por exemplo, identificada por meio de cintilografia cardíaca com metaiodobenzilguanidina (MIBG), parece anteceder o início dos sintomas mo-

tores, ainda na fase prodrômica. Nessa mesma fase pré-motora, são comuns sintomas como hiposmia, transtorno comportamental do sono REM (do inglês *rapid eye movement*), sonolência excessiva diurna (SED), depressão, ansiedade e constipação.

Infelizmente ainda se constata que os sintomas não motores são menos reconhecidos e recebem menor atenção terapêutica. Apenas mais recentemente foram incluídos em ensaios clínicos, depois do reconhecimento da magnitude do impacto desses sintomas (depressão, dor, demência e distúrbios do sono, por exemplo) sobre a qualidade de vida do portador de DP. Além disso, há uma crescente percepção do dever de individualizar e personalizar o tratamento, pois as necessidades interindividuais podem ser bastante divergentes.

O estudo PRIAMO (*PaRkinson And non Motor symptOms*), publicado em 2009, demonstrou que os sintomas não motores trazem impacto certamente maior sobre a qualidade de vida do que os sintomas motores clássicos — bradicinesia, rigidez e tremor³. Infelizmente, sabe-se que ainda são condições sub-reconhecidas e subtratadas.

PROBLEMAS SENSORIAIS

• HIPOSMIA

Definida como a diminuição da capacidade de detectar odores, a hiposmia é um sintoma presente em aproximadamente 74,5% dos pacientes com a doença⁴. Ocorre, em geral, nos estágios I e II de Braak, quando os sintomas motores ainda não se iniciaram. Está associada à degeneração do bulbo olfatório⁵. Apesar

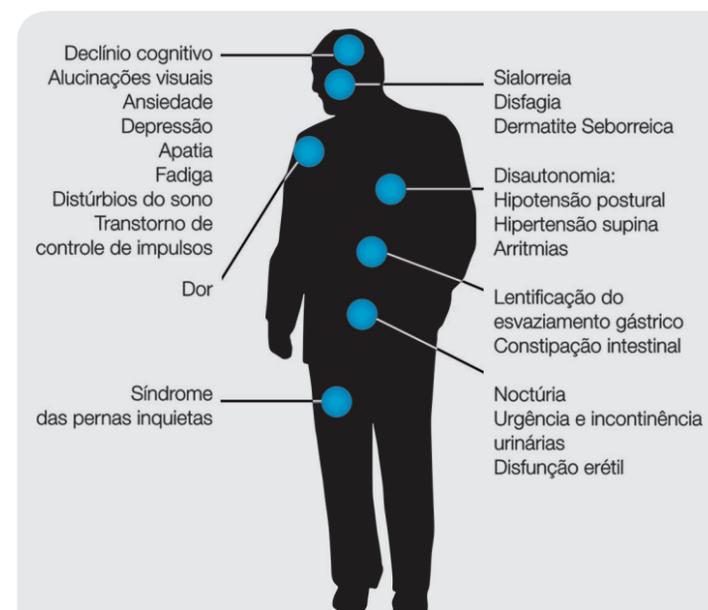


Figura 1. Exemplos de sintomas não motores da doença de Parkinson.

O objetivo deste fascículo é apresentar dados a respeito dos sintomas não motores (Figura 1), em conjunto com sugestões de manejo, sempre enfatizando estratégias que possam facilitar seu reconhecimento. De fato, dois dos grandes desafios ainda não contemplados na DP são a descrição de um tratamento verdadeiramente modificador de doença e de tratamentos sintomáticos eficazes para sintomas não motores.

de pouco referida espontaneamente pelos pacientes, é um sintoma bastante prevalente se realizado inquérito ativo sobre a queixa ou testagem objetiva. Os principais métodos utilizados para sua identificação são os testes com fitas padronizadas, com diferentes odores. Nesse tipo de teste é mensurada a capaci-

dade do paciente em discriminar um espectro de odores⁵. O teste mais conhecido internacionalmente para esse fim é UPSIT (Teste de Identificação de Odores da Universidade da Pensilvânia), com 40 questões distribuídas em quatro cadernos com dez páginas. A hiposmia possui alta acurácia na predição de um diagnóstico de DP: a sensibilidade é estimada em 90%⁶. Nos critérios estatísticos bayesianos da nova classificação operacional da fase prodrômica da DP, proposta por Berg *et*

• DISTÚRBIOS VISUAIS

Englobam as alterações de acuidade visual, deficiência de percepção de contrastes, de visão de cores, alucinações visuais e diplopia⁷. Essas queixas chegam a atingir cerca de 75% da população com Parkinson e aumentam em prevalência com o avançar da doença¹⁰. A disfunção em várias estruturas neurais que envolvem a percepção e processamento visual pode estar envolvida na gênese desses déficits.

O prejuízo da capacidade de distinguir os detalhes, de perceber as diferentes cores e de separar as diferentes formas pelo contraste tem sido atribuído principalmente ao acometimento retiniano, já evidenciado por alterações em exames de tomografia de coerência óptica (OCT). Pode, no entanto, também se associar a alterações talâmicas e corticais¹¹. Existem alterações em circuitos envolvendo cerebelo, córtex e núcleos da base, o que re-

• DOR

É um sintoma multifatorial que pode se apresentar devido a causas primárias, como as

al., e derivados de estudos epidemiológicos, a presença de hiposmia isoladamente determina uma razão de verossimilhança positiva ao redor de 4,0, ou seja, há uma chance quatro vezes maior de que um portador desse sintoma, quando comparado a um não portador, desenvolva Parkinson⁷. Quando presente, a hiposmia é percebida pelo paciente como prejudicial à sua qualidade de vida, principalmente naqueles que estão em estágios menos avançados da doença⁸.

sulta em disfunção dos movimentos oculares sacádicos, hipométricos, além produzir alteração da convergência ocular, que pode resultar em diplopia¹².

O acometimento do processamento cortical superior deflagra sintomas visuais mais específicos, como o prejuízo da percepção de orientação, movimento, padrão e profundidade, além do distúrbio de processamento do campo periférico e da construção visuoespacial. Ademais, há determinado grau de negligência espacial e dificuldade de interpretação de faces e emoções. Acredita-se, portanto, que as alucinações visuais, muito incidentes na doença, podem ser fruto desse mau processamento cortical global da visão¹³. Apesar de ser considerado um sintoma não motor, esse distúrbio visual certamente exerce influência em sintomas motores, como o controle postural e da marcha¹³.

flutuações motoras e as distonias matinais em *off*, ou secundárias, como musculoesquelética

ou visceral¹⁴. Sua fisiopatologia é complexa e envolve mecanismos sensoriais periféricos, processamento nos núcleos da base, tálamo e córtex e sua modulação pela dopamina, núcleos noradrenérgicos e serotoninérgicos⁹. Apresenta uma prevalência de 40% a 85% nos pacientes com Parkinson, com predomínio na topografia dos membros inferiores¹⁵.

O instrumento mais atual para sua avaliação é a escala de dor em *Parkinson do King's College* (KPPS), que classifica a dor de maneira mais abrangente do que a clássica abordagem nociceptiva/neuropática, em sete domínios¹⁶. Estudo recente com aplicação dessa escala mostrou distribuição da dor, na população parkinsoniana, em ordem crescente de prevalência, nos seguintes domínios: muscu-

loesquelético (84%), noturno (48%), radicular (46%), relacionado à flutuação (33%), crônico (32%), relacionado a edema (22%) e orofacial (8%), com forte correlação entre a presença do sintoma e pior qualidade de vida¹⁶.

Para o melhor manejo, a caracterização detalhada do sintoma se faz necessária. A estratégia inicial deve ser voltada para a otimização do tratamento dos sintomas motores, incluindo o tratamento tradicional, o uso de medicamentos de liberação contínua e o implante de estimulação cerebral profunda (DBS)¹⁷. A distonia em *off* pode ser atenuada com injeções de toxina botulínica⁹. As dores não relacionadas aos mecanismos dopaminérgicos podem responder a opioides, mas ainda não há uma opção de tratamento com nível I de evidência¹⁸.

SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS E COGNITIVOS

• ANSIEDADE

A apresentação desse sintoma engloba as sensações de medo, apreensão e preocupação – ansiedade generalizada, ataques de pânico e fobias sociais. Pode se associar a depressão, mas nem sempre isso ocorre⁹. Esse sintoma atinge cerca de 31% dos pacientes com Parkinson, sendo a ansiedade não episódica mais prevalente que a episódica. A ansiedade generalizada, o diagnóstico mais comum, está presente em 14% dos pacientes¹⁹.

É o sintoma não motor que mais se exacerba durante os períodos de perda de efeito da dopamina (*offs*). Apesar de estar presente também em períodos *on*, sua maior prevalência (66%) está relacionada ao estado *off*. Aliada a isso, a evidência de efeitos agudos de medicações dopaminérgicas sobre esse sintoma²⁰

correlaciona-o indiscutivelmente com o funcionamento do sistema dopaminérgico motor. Além de se exacerbar durante a flutuação motora, a ansiedade também predispõe à piora dos sintomas motores e cognitivos e está relacionada à piora dos índices de qualidade de vida¹⁹. Pode ser considerada um fator de risco para o desenvolvimento de Parkinson, com maior incidência de DP em indivíduos com maior grau de ansiedade²¹. Para o manejo, além do controle de sintomas *off*, não existe terapia medicamentosa com evidência comprovada de eficácia¹⁸, baseada nos critérios da revisão sistemática realizada periodicamente pela *Movement Disorders Society* (MDS). Alguns autores sugerem que terapias não medicamentosas, como a cognitivo-comportamental, possam ser alternativas²².

• DEPRESSÃO

Relaciona-se predominantemente à apatia e à anedonia, pode ocorrer concomitantemente à ansiedade⁹. A depressão maior possui prevalência estimada em 23% na população com DP²³. É um sintoma multifatorial e pode ser classificada em depressão casual – sem relação com a DP; reativa – relacionada aos sintomas crônicos da DP; específica – relacionada fisiopatologicamente à DP²⁴. Isso dá um caráter heterogêneo a esse sintoma, podendo se manifestar antes ou depois da fase motora da DP.

Sua ocorrência na DP está relacionada a alterações dos sistemas dopaminérgico, noradrenérgico e serotoninérgico²⁵. É um fator de risco para o desenvolvimento de DP, quando identificada em sujeitos sem parkinsonismo, e apresenta importante correlação com flutuações motoras^{9,20} em portadores de DP clinicamente estabelecida. Existem ainda sugestões de que se correlacione com piora cognitiva e maior prejuízo da qualidade de vida²³.

• APATIA E FADIGA

Apatia pode ser definida como um estado de diminuição da motivação, acarretando mudanças no comportamento, na cognição e no afeto. Pode se manifestar isoladamente ou em conjunto com outras alterações neuropsiquiátricas, como ansiedade e depressão. A prevalência desse sintoma é de cerca de 40% na população com DP²⁷. Pode se manifestar antes ou depois do início dos sintomas motores⁹. Sua ocorrência parece se associar a um quadro motor mais grave e à disfunção executiva, e possivelmente aumenta o risco de demência²⁷.

O sintoma pode ser rastreado e quantificado por meio de instrumentos de avaliação clínica amplamente validados, como Inventário de Depressão de Beck (BDI), a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS), a Escala Geriátrica de depressão (GDS-15)²³, Escala de avaliação da depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) e Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D)²⁶.

No manejo terapêutico, existe evidência de melhora com agonistas dopaminérgicos orais (pramipexol) e antidepressivos, incluindo tricíclicos, inibidores seletivos da recaptção de serotonina e venlafaxina, com medidas não farmacológicas, como a terapia cognitivo-comportamental.

O uso de DBS, agonista dopaminérgico transdérmico (rotigotina) e inibidores da monoaminoxidase (MAO) (rasagilina) também parece ter algum efeito no alívio desses sintomas¹⁸.

Acredita-se que sua fisiopatologia envolva uma disfunção dopaminérgica e noradrenérgica, com possível acometimento de córtex frontotemporal, sistema límbico e estriado anterior⁹. O principal instrumento de rastreio é a Escala de Apatia de Lille (LARS), que foi desenvolvida para a DP e apresenta boa especificidade e sensibilidade quando comparada aos critérios diagnósticos²⁸. Alguns autores sugerem que agonistas dopaminérgicos e anticolinesterásicos (rivastigmina) poderiam ser utilizados na tentativa de controle dos sintomas¹⁸.

A fadiga, por sua vez, é definida como a sensação de falta de energia, exaustão e cansaço. É um sintoma de difícil definição, que por vezes não é abordado individualmente durante os estudos de diagnóstico e tratamento dos sintomas não motores. Difere, portanto, operacional e semanticamente da apatia ou de sonolência excessiva diurna e a adequada identificação é necessária para seu melhor manejo. Um dos instrumentos recomendados para o rastreio desse sintoma é a Escala de Fadiga da Doença de Parkinson (PFS-16)²⁹. Esta é uma escala de 16 itens, graduados de um a cinco, em que há sete itens avaliando a presença ou a ausência de fadiga, e nove itens abordando o impacto cotidiano na funcionalidade, incluindo a socialização. A pontuação total ordinal varia, portanto, de 16 a 80 pontos.

Em estudo recente, utilizando a PFS-16, esse sintoma se mostrou presente em 34% dos pacientes com DP, com maior predomínio em pacientes idosos e com maior duração de doença³⁰.

• DECLÍNIO COGNITIVO E DEMÊNCIA

Na descrição original da DP, os sintomas cognitivos não foram reconhecidos, como mostra transcrição traduzida do seguinte trecho do manuscrito “*An Essay on the Shaking Palsy*”: “[...] com uma propensão para inclinar o tronco para a frente, e de passar de uma marcha em ritmo normal para corrida: os sentidos e o intelecto mantendo-se intactos”. Esse quadro mudou e atualmente sabe-se que os sintomas cognitivos são frequentes, comuns e trazem grande impacto sobre a funcionalidade e a qualidade de vida do portador. Estima-se que a prevalência de demência alcance 20% a 40% dos pacientes com DP³³.

Na DP, a fadiga pode se apresentar como um sintoma prodromático e não está relacionada apenas à piora motora. Acredita-se que sua gênese se dê por uma alteração da conexão entre os núcleos da base e o córtex frontal, já sendo evidenciada correlação com hipoperfusão no córtex pré-frontal ao SPECT. Além disso, têm se associado a um desarranjo do sistema serotoninérgico, com alteração descrita em estudos com tomografia por emissão de pósitrons³¹.

A presença de fadiga sintomática mostrou-se associada a piores índices de qualidade de vida, maior prevalência de distúrbios do sono e quadros mais graves de depressão³⁰. Seu manejo terapêutico ainda não foi bem definido. Há um possível efeito de medicações dopaminérgicas em casos particulares³² e relatos anedóticos de melhora do sintoma com o uso de estimulantes (cafeína, metilfenidato e modafinila) e abordagens não farmacológicas, como exercício graduado e estratégias de gerenciamento de energia³¹.

A coorte CamPaIGN (*Cambridgeshire Parkinson's Incidence from GP to Neurologist*), estudada por Caroline Williams-Gray, Roger Barker e colaboradores, no condado de Cambridge, na Inglaterra, é um bom exemplo de estudo longitudinal que contribuiu para a descrição do curso desse declínio cognitivo associado à DP. Nos 142 pacientes acompanhados desde o diagnóstico, os mais relevantes fatores de risco para desenvolvimento de demência foram maior idade, gravidade do déficit motor inicial, déficit cognitivo precoce no domínio visuoespacial e um genótipo específico da MAPT (*microtubule associated tau*

protein). Mau desempenho em testes cognitivos simples, como a cópia dos pentágonos do Miniexame do Estado Mental (MEEM), e a fluência verbal categórica foram considerados relevantes preditores de demência futura^{34,35}.

No estudo norueguês ParkWest, à época do diagnóstico de DP, 19% dos pacientes preenchem critérios para comprometimento cognitivo leve (CCL). Em três anos de acompanhamento, 27% desses pacientes desenvolveram demência³⁶. O desempenho em um teste de controle inibitório (teste de Stroop) e em um de memória verbal (*California Verbal Learning Test – CVLT-II*) foi o mais forte preditor de pior prognóstico. Outros possíveis fatores de risco são citados em distintos estudos: transtorno comportamental do sono REM, disautonomia, perda da capacidade de discriminar cores e distúrbio de marcha^{37,38}. Esses dados reforçam a importância de monitorar os pacientes que já apresentem algum grau (mesmo que leve) de prejuízo cognitivo nos primeiros anos de doença.

Mais de 80% dos pacientes com DP podem desenvolver demência, se forem acompanhados por tempo suficiente (geralmente 15 a 20 anos). A coorte australiana do *Sydney Multicentre Study*, de onde derivam esses dados, dimensiona o relevante impacto da DP sobre a cognição³⁹.

Apesar da heterogeneidade da apresentação dos sintomas cognitivos, há um padrão relativamente previsível de manifestações. Os déficits cognitivos são domínio-específicos e podem ser divididos, segundo a teoria da “sín-

drome cognitiva dual da doença de Parkinson”, em dois conjuntos principais: (1) frontais-estriatais, que envolvem atenção, memória operacional e funções executivas; (2) corticais posteriores, que envolvem memória de reconhecimento e habilidades visuoespaciais^{40,41}.

A MDS, levando isso em consideração, sugeriu critérios diagnósticos tanto para demência da DP (em 2007)⁴² quanto para comprometimento cognitivo leve (em 2012)⁴³, úteis tanto para pesquisa quanto para a prática clínica. Ambos são encontrados em uma tradução livre dos autores nas tabelas 1 e 2.

Várias escalas já foram usadas para avaliar sintomas cognitivos na DP, como o MEEM, o Exame Cognitivo de Montreal (MoCA Test) e o Exame Cognitivo de Addenbrooke. (ACE-R). Essas escalas estão disponíveis e são de fácil acesso no Brasil. Escalas mais longas, com aplicação que dura mais do que 20 minutos, criadas especificamente para a DP, como a *Parkinson’s disease cognitive rating scale* (PD-CRS) e a *scale for outcomes of Parkinson’s disease* (SCOPA-Cog), também são muito usadas internacionalmente. Avaliação neuropsicológica mais abrangente, no entanto, pode ser necessária para quantificar adequadamente os déficits em cada domínio cognitivo (nível II MDS).

O tratamento com anticolinesterásicos (donepezila, rivastigmina) pode trazer algum impacto positivo nos sintomas da demência com DP. É razoável que se monitore o paciente para efeitos colaterais comuns: gastrointestinais (diarreia, vômitos e náuseas) e hipotensão postural.

Tabela 1. Critérios da MDS para definição de comprometimento cognitivo leve na doença de Parkinson⁴¹.

I – Critérios de inclusão	II – Critérios de exclusão	III – Diretrizes categóricas
Diagnóstico de DP por meio dos critérios do Banco de Cérebros de Londres.	Diagnóstico de demência pelos critérios da MDS.	Nível I (triagem) <ul style="list-style-type: none"> Baixo desempenho em escala cognitiva global validada para a DP. Baixo desempenho em pelo menos dois testes de uma bateria neuropsicológica breve (devem ser realizados pelo menos dois testes para cada um de cinco domínios cognitivos testados).
Déficit cognitivo gradual, observado pelo acompanhante, pelo paciente ou pelo médico.	Outras explicações para o déficit cognitivo: delirium, acidente vascular cerebral, depressão, anormalidades metabólicas, efeitos colaterais de medicações, traumatismo cranioencefálico.	Nível II (completa) <ul style="list-style-type: none"> Testagem neuropsicológica em cinco domínios (atenção e memória de trabalho, função visuoespacial, função executiva, memória e linguagem). Mau desempenho em, pelo menos, dois testes. Desempenho entre um e dois desvios-padrões abaixo da média. Declínio demonstrado em escalas aplicadas de maneira seriada.
Déficit identificado em testagem neuropsicológica formal.	Outras condições comórbidas à DP, que influenciem o desempenho na testagem cognitiva: déficit motor, sonolência excessiva, psicose e depressão.	
Déficit insuficiente para provocar incapacidade funcional, apesar de poder dificultar tarefas mais complexas.		

Tabela 2. Critérios da MDS para demência da doença de Parkinson provável⁴⁰.

A. Presença de duas características centrais.	B. Características clínicas associadas.	C. Características que não excluem o diagnóstico de demência na DP, mas o tornam incerto. Nenhuma das características abaixo pode estar presente.	D. Características que sugerem outras condições/doenças como causa da disfunção cognitiva, que, quando presentes, impossibilitam o diagnóstico confiável de demência na DP.
A1. Diagnóstico de DP por meio dos critérios do Banco de Cérebros de Londres.	B1. Déficits em pelo menos dois dos quatro domínios cognitivos centrais: déficit atencional, que pode ser flutuante, disfunção executiva, disfunção visuoespacial e disfunção de memória de evocação livre, que pode melhorar na evocação por reconhecimento/com dicas.	C1. Coexistência de qualquer outra anormalidade que, por si só, cause prejuízo cognitivo, mas julgada não ser causa de demência — por exemplo, doença vascular significativa na neuroimagem.	D1. Sintomas cognitivos e comportamentais que ocorrem somente no contexto de outras condições, como: <ul style="list-style-type: none"> • Confusão aguda (delirium) por doenças sistêmicas ou anormalidades metabólicas. • Intoxicação por drogas. • Depressão maior, de acordo com o DSM-IV. • Características de demência vascular provável, de acordo com os critérios NINDS-AIREN.
A2. Síndrome demencial de início lento e evolução insidiosa, definida como: <ul style="list-style-type: none"> • Déficit em, pelo menos, um domínio cognitivo. • Representa declínio em relação a um nível pré-mórbido. • Déficit grave o suficiente para interferir nas atividades diárias (sociais, ocupacionais ou cuidados pessoais), de forma independente de incapacidade causada por sintomas motores ou autonômicos. 	B2. A presença de, pelo menos, um sintoma comportamental dá suporte ao diagnóstico, porém sua ausência não o exclui. São os sintomas: apatia, humor deprimido ou ansioso, alucinações, delírios ou SED.	C2. Tempo de intervalo entre os sintomas motores e cognitivos não conhecido.	

DSM-IV, quarta edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; NINDS-AIREN, National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement Neurosciences.

• **PSICOSE**

A psicose pode ser secundária a várias nosologias. Para ser caracterizada como psicose da DP, deve existir ao menos um dos seguintes sintomas: ilusão, sensação de falsa presença, alucinações ou delírios, ocorrendo por pelo menos um mês, na presença da DP clinicamente definida. Devem ser excluídos diagnósticos alternativos, como demência com corpos de Lewy, esquizofrenia e delirium⁴⁴. A prevalência desse sintoma é de cerca de 26%, porém incrementa-se quanto maior for a duração da doença. A literatura é grandemente variável nessa quantificação, provavelmente devido a heterogeneidade das definições de psicose⁴⁵. No campo genético, presença de mutação no gene da glucocerebrosidase (GBA) é reconhecido fator de risco.

Sua manifestação consiste num espectro de sintomas, com predomínio de alucinações visuais pouco definidas, sob a forma de sombras ou vultos, no início da doença. Pode se associar, menos comumente, com alucinações em outros domínios sensoriais (auditivo, tátil, olfatório), ao longo do curso clínico da DP. Com o passar dos anos, a ocorrência de delírios se soma. Seu conteúdo habitualmente é de cunho religioso, relacionado a ciúme, paranóide ou de grandeza⁴⁵. Especula-se que esse

• **TRANSTORNO DE CONTROLE DE IMPULSOS**

Consiste em quatro sintomas, que incluem apostas patológicas, compras compulsivas, hipersexualidade e hiperfagia. Esses sintomas mantêm uma grande relação com a síndrome de desregulação dopaminérgica, em que os pacientes ingerem quantidades excessivas de medicação por conta própria⁴⁷.

curso típico seja explicado inicialmente pela degeneração de núcleos do tronco encefálico e do prosencéfalo basal, como o núcleo basal de Meynert, com posterior acometimento do córtex *per se* pelos corpos de Lewy. Esse sintoma é cada vez mais explorado devido à sua clara correlação com alterações cognitivas. Ilusões e alucinações bem formadas, quando iniciadas em fases precoces da doença, associam-se à deposição de proteína beta-amiloide, o mesmo mecanismo neuropatológico descrito amplamente na doença de Alzheimer⁴⁶.

A manifestação de psicose prediz a ocorrência de *freezing*, diplopia e alteração da percepção visuoespacial⁴⁵. Especula-se sobre o papel das medicações dopaminérgicas como catalisadoras desse sintoma, mas uma relação causal direta não está bem determinada⁹. Para manejo terapêutico, deve-se inicialmente ajustar os fármacos antiparkinsonianos e remover prováveis gatilhos; tratar possíveis sintomas depressivos, caso se caracterize uma depressão com sintomas psicóticos. Somente antipsicóticos atípicos podem ser utilizados, com boa evidência para o uso de clozapina e pimavanserina¹⁸. Alguns autores advogam o uso de quetiapina, apesar de as evidências não serem robustas a respeito de sua eficácia.

sença de declínio cognitivo, tempo de doença e gravidade dos sintomas motores. Para seu adequado manejo, é necessário desmame do

DISTÚRBIOS DO SONO

• NOTURNOS

Entre eles estão insônia, síndrome das pernas inquietas (SPI) e o distúrbio comportamental do sono REM.

O transtorno comportamental do sono REM é uma parassonia caracterizada por comportamentos de encenar os sonhos, durante o estágio de movimento rápido dos olhos, causada pela perda da atonia fisiológica própria dessa fase do sono. As manifestações vão de gestos simples e sonilóquio leve a comportamentos muito violentos, como chutes, socos, estrangulamento, gritos e quedas da cama, não sendo raros relatos de lesões não intencionais aos parceiros⁴⁹. Há uma forte associação a degeneração e deposição de sinucleína no *locus subcoeruleus*, localizado no tegmento pontino, onde há neurônios catecolaminérgicos que regulam indiretamente as mudanças de tônus e a intensidade da inibição dos motoneurônios espinhais no sono.

É um marcador de sinucleinopatias, encontrado tanto na DP, com uma prevalência estimada em 46%, quanto na atrofia de múltiplos sistemas e na demência por corpos de Lewy, por exemplo⁵⁰. Acredita-se que até 90% dos pacientes com transtorno comportamental do sono REM isolado poderão desenvolver, com o passar do tempo, uma doença neurodegenerativa. Quando o transtorno comportamental do sono REM associa-se à DP, prediz um fenótipo não tremulante (hipocinético-ri-

agonista dopaminérgico frequentemente associado à uma abordagem psicoterapêutica e multidisciplinar⁴⁸.

gido), com maior disfunção cognitiva e autonômica, ou seja, curso clínico mais rápido.

É o sintoma pré-motor mais fortemente relacionado com o desenvolvimento de DP⁷. Sua ocorrência está associada com a incidência de sintomas motores e não motores mais graves que o usual⁵¹. Os tratamentos farmacológicos mais citados na literatura são clonazepam em baixas doses ou melatonina. A principal recomendação terapêutica não medicamentosa é a prevenção de acidentes, para que não haja lesão traumática do paciente ou de seu cônjuge/parceiro. Muitos pacientes são recomendados a posicionar almofadas, colchões ou algum tipo de proteção no chão adjacente à cama, para que uma eventual queda não cause fraturas, por exemplo. Grades colocadas nas laterais da cama também parecem ser úteis.

A insônia ocorre em cerca de 32% dos portadores de DP. Sua etiologia está relacionada com a interação entre os diversos sintomas motores e não motores e também pode se associar ao efeito secundário das medicações utilizadas no tratamento da DP⁵¹. Sua presença se combina a uma apresentação fenotípica mais grave da doença, aliada a piores índices de qualidade de vida. A terapêutica ainda não possui recomendações consolidadas baseadas em ensaios clínicos. O uso de antidepressivos tricíclicos ou a abordagem com terapia cogni-

tivo-comportamental pode trazer bons resultados, segundo alguns autores⁴⁸.

A SPI tem prevalência de 3% a 21% na DP, e seu diagnóstico pode ser difícil devido a diversos mimetizadores desse sintoma presen-

• DIURNOS

A SED ocorre em cerca de 43% dos pacientes com DP. Associa-se a maiores doses de levodopa e agonistas dopaminérgicos, idade mais avançada e disfunção cognitiva e autonômica⁵². A SED também pode se manifestar na fase prodrômica da doença: a presença desse sintoma aumenta em 2,2 vezes o risco de desenvolver Parkinson⁷. Apresenta-se como um sintoma dinâmico, variável durante o curso da doença, e pode estar relacionada a uma má qualidade de sono noturno e ao uso de agonistas dopaminérgicos. Fatores neurodegenerativos aliados a uma desregulação no ciclo de melatonina podem contribuir para

DISFUNÇÃO AUTONÔMICA

• DISFUNÇÃO MICCIONAL

A incontinência urinária pode ser fruto do acometimento do sistema colinérgico parasimpático ou do simpático adrenérgico, ou associada à disfunção do nervo pudendo, originário do núcleo de Onuf⁵³.

A perda do tônus inibitório dopaminérgico também parece contribuir para a hiperatividade detrusora, causando urgência urinária e noctúria⁹. A disfunção urinária ocorre em cerca de 50% dos pacientes e é um sintoma com grande repercussão na qualidade de vida

tes nas manifestações do Parkinson⁵¹. A SPI impacta negativamente a qualidade de vida e do sono. A estratégia terapêutica consiste no rastreamento e na correção de qualquer deficiência de ferro e eliminação de possíveis fatores-gatilho, como os antidepressivos⁵¹.

a etiologia do sintoma⁵¹. Os impactos desse sintoma se refletem cognitivamente, com redução da velocidade de processamento, alentecimento do tempo de reação e piora na performance na direção de automóveis⁵¹. Não há medida terapêutica com evidência científica definida. Contudo o uso de modafinila, cafeína e oxibato de sódio aparenta exercer efeito positivo na diminuição da sonolência⁴⁸. A correta identificação e o tratamento de comorbidades, como apneia do sono e SPI, é essencial. Todo o esquema medicamentoso também deve ser revisto com cuidado em um paciente com SED.

e na capacidade de interação social⁵⁴. Para o manejo terapêutico estão indicadas medidas comportamentais, aplicação local de toxina botulínica e alguns estudos sugerem bons resultados com o uso de solifenacina⁴⁸.

Muito cuidado, no entanto, deve ser tomado com a prescrição de anticolinérgicos, pois podem provocar sintomas cognitivos graves, levando comumente a quadros de pseudodemência, potencialmente reversíveis se suspensa a medicação.

• DISFUNÇÃO CARDIOVASCULAR

A hipotensão ortostática apresenta-se como principal representante do acometimento desse sistema. Presente em até 56% dos parkinsonianos, esse sintoma pode cursar com várias repercussões clínicas secundárias ao hipofluxo cerebral, como vertigem, alterações visuais e cefaleia⁵⁴. A etiologia está relacionada a uma desregulação simpática e parassimpática presente na doença, que pode ser evidenciada em um dos exames utilizados como auxiliares no diagnóstico, a cintilografia car-

díaca com MIBG. Esse exame mostra quase universalmente a desnervação simpática cardíaca da DP⁵³. No manejo terapêutico, indicam-se medidas não farmacológicas, como o uso de meias elásticas compressivas e aumento da ingestão de água e sal, além da educação do paciente para evitar os principais fatores desencadeantes. Em casos refratários, o uso de droxidopa possui nível I de evidência, midodrina e fludrocortisona também apresentam relatos de melhora⁴⁸.

• DISFUNÇÃO DO TRATO GASTROINTESTINAL

A constipação, presente em cerca de 28% dos pacientes, é um dos primeiros sintomas da DP a se manifestar. Aliados a ele, sialorreia, disfagia, náuseas e vômitos também podem estar presentes⁵³. Essa disfunção do trato gastrointestinal pode acarretar perda de peso, prejuízo na absorção da medicação e mesmo complicações graves, como vôlvo e perfuração intestinal.

O mecanismo fisiopatológico de comprometimento desse trato parece estar associado à

deposição de corpos de Lewy nos neurônios do plexo mioentérico, causando sua degeneração, somado a prejuízo da função dos controles autonômicos centrais, como o núcleo motor dorsal do vago. Para reduzir os possíveis efeitos dessas comorbidades na absorção de medicações, são opção as formulações transdérmicas, de infusão subcutânea ou duodenal contínua⁹ (as duas últimas não disponíveis no Brasil). O macrogol apresenta-se como medicação de escolha para tratamento da constipação⁴⁸.

IMPACTO SOBRE A QUALIDADE DE VIDA

O estudo italiano PRIAMO, de desenho observacional, multicêntrico e com amostra significativa (1072 pacientes com DP), relatou a presença de sintomas não motores em mais de 98% dos entrevistados, por meio de enquetes com o *non-motor symptoms questionnaire* (NMSQuest) de resposta binária (sim/não).

Cada paciente respondeu positivamente, em média, a oito sintomas não motores, em uma amostra que predominavam pacientes em estágio moderado (80% da amostra relatava também flutuações motoras)⁵⁵. O acompanhamento de 585 desses pacientes por 24 meses mostrou que disfunção urinária se relacionou

a maior incapacidade motora, menor qualidade de vida e maior prevalência de outros sintomas não motores³. Outro estudo, realizado em Portugal, mostrou associações fortes entre sonolência, psicose e queixas cognitivas; dor, sintomas cardiovasculares e gastrointestinais; depressão e apatia; ansiedade e insônia; hiposmia, alteração do peso e hiperidrose. A maior influência sobre a qualidade de vida foi identificada no domínio psiquiátrico (depressão e apatia)⁵⁶.

• ESCALAS DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE E DE SINTOMAS NÃO MOTORES

Para quantificar a qualidade de vida individual de um paciente e poder realizar estudos avaliando o impacto de intervenções terapêuticas, existe uma série de escalas que mensuram qualidade de vida relacionada à saúde. Será feita uma breve introdução de uma prévia seleção dessas escalas, que possuem aplicabilidade em clínica e pesquisa.

Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39/PDQ-8). É uma escala aplicada diretamente ao paciente, com 39 questões, que aborda oito dimensões de qualidade de vida relacionada à saúde: mobilidade, atividades do cotidiano, bem-estar emocional, estigma, desconforto corporal, suporte social, cognição e comunicação. Em cada questão é graduada a frequência do sintoma (de 0 [nunca] a 5 [sempre]). Possui uma versão mais curta, de somente oito perguntas (PDQ-8), e um escore total (PDQ-39-SI, *summary index*), que varia de 0 a 100. É uma das escalas mais usadas em ensaios clínicos na DP^{58,59}.

Escala de avaliação psicossocial na doença de Parkinson (SCOPA-PS). É uma escala curta

No estudo transversal inglês ICICLE-PD (*Genetic impact on cognition and brain function in newly diagnosed Parkinson's disease*), que incluiu pacientes em estágios iniciais da DP (*Hoehn and Yahr scale* [H&Y] 1 e 2, e dose média de levodopa menor que 200 mg), as maiores influências negativas sobre a qualidade de vida foram atribuídas à existência de depressão, constipação, ansiedade, dificuldade de concentração, queixas de memória e insônia⁵⁷.

de autopreenchimento, com 11 questões que abordam consequências emocionais e sociais do Parkinson de maneira abrangente. Em cada questão é graduada a gravidade de cada problema (de 0 [nenhuma] a 3 [muito importante]) referente ao último mês⁶⁰. É uma das escalas recomendadas pela MDS.

Questionário de qualidade de vida na doença de Parkinson (PDQL). É uma escala de autopreenchimento, com 37 itens, agrupados em quatro subescalas que englobam: sintomas específicos do Parkinson, sintomas sistêmicos, aspectos emocionais e aspectos sociais. Em cada questão é graduada a frequência do período em que o sintoma acarreta em algum prejuízo ao paciente (de 1 [todo o tempo] a 5 [nunca]). Possui um escore total (PDQL, *summary index*) que varia de 37 a 185⁶¹. Não está validada para uso em pacientes com alteração cognitiva importante.

Escala de sintomas não motores (NMSS e NMSQuest). A NMSS é aplicada diretamente ao paciente com Parkinson, consiste em 30 itens, que abordam nove diferentes do-

mínios de sintomas não motores, incluindo cardiovasculares, sono/fadiga, humor/cognição, alterações de percepção/cognição, atenção/memória, trato gastrointestinal, sistema urinário, sexual, miscelânea. Cada item avalia a frequência (de 1 [raramente] até 4 [frequentemente]) associado à gravidade (de 0 [nenhuma] a 3 [grave: maior fonte de incômodo ao paciente]), a pontuação de cada item é dada pela multiplicação dos dois fatores, e o escore final, pela soma de todos os itens⁶².

O NMSQuest é um questionário de rastreio autoperenchível. É constituído por 30 itens que abordam os mesmos domínios da NMSS, somados ao domínio “dor”, de maneira mais objetiva. Refere-se às experiências do paciente durante o último mês. Cada item deve ser respondido com uma das três opções quanto à sua ocorrência (sim, não ou não sei). É uma escala qualitativa, sem aplicabilidade para graduação do sintoma⁶³.

HIPÓTESE DOS FENÓTIPOS NÃO MOTORES DA DOENÇA DE PARKINSON

Uma teoria nova, proposta pelo grupo de pesquisadores do *King’s College London*, propõe que a justificativa para a heterogeneidade na sequência de aparecimento dos sintomas não motores, que resultaria nos chamados “subtipos não motores” da DP, seria a rota de aparecimento e disseminação da alfa-sinucleína e dos corpos de Lewy no SNC⁶⁴. Em artigo publicado em 2016, os autores propõem a existência de três fenótipos distintos: (1) do tronco encefálico, com hiposmia de início tardio,

em que predominariam transtornos do sono (SED e transtorno comportamental do sono REM), ou sintomas autonômicos (geniturinários, gastrointestinais e de deservação adrenergica vascular); (2) fenótipo límbico, com importante hipo- e anosmia, com predomínio de depressão, ansiedade, fadiga, dor e perda de peso; (3) fenótipo cortical, geralmente em idosos, tardio, com predomínio de alterações cognitivas, declínio cognitivo amnésico e apatia (Figura 2)⁶⁴.

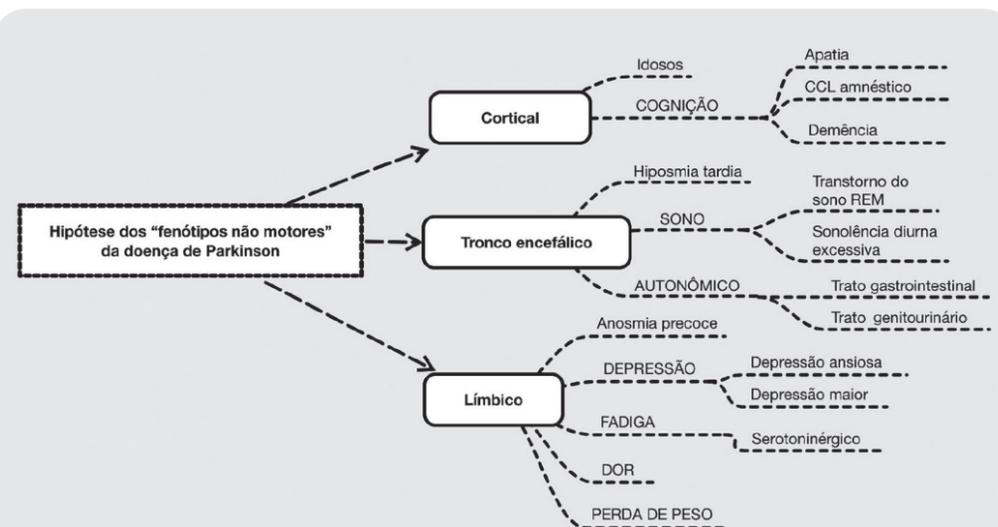


Figura 2. Proposta teórica de fenótipos não motores da doença de Parkinson⁶².

É um conceito inovador que ainda carece de validação e comprovação. Possui, entretanto, o mérito de estimular avaliações detalhadas e abrangentes de sintomas não motores, além

de servir como marco conceitual para o desenho de ensaios clínicos voltados especificamente para desfechos nos sintomas não motores.

CONCLUSÃO

O crescente reconhecimento dos sintomas não motores na DP (sensoriais, neuropsiquiátricos, cognitivos, autonômicos, do sono) deve necessariamente chamar a atenção do neurologista clínico, que precisa considerar especificamente essas manifestações ao determinar a estratégia terapêutica a longo prazo, indi-

vidualizada às necessidades de cada paciente. Por ser este um dos principais desafios ainda não contemplados na doença, merece atenção especial dos clínicos e pesquisadores dedicados aos transtornos do movimento e à neurologia.

Referências bibliográficas

- Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Mov Disord.* 2012; 27(1):8-30.
- Kingsbury AE, Bandopadhyay R, Silveira-Moriyama L. Brain stem pathology in Parkinson's disease: an evaluation of the Braak staging model. *Mov Disord.* 2010; 25(15):2508-15.
- Picillo M, Palladino R, Barone P, Erro R, Colosimo C, Marconi R, et al; PRIAMO Study Group. The PRIAMO study: urinary dysfunction as a marker of disease progression in early Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2017; 24(6):788-95.
- Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, Mackay-Sim A, Fleischmann J, Silburn PA, et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease—a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15(7):490-4.
- Hoyles K, Sharma JC. Olfactory loss as a supporting feature in the diagnosis of Parkinson's disease: a pragmatic approach. *J Neurol.* 2013; 260(12):2951-8.
- Bohnen NI, Studenski SA, Constantine GM, Moore RY. Diagnostic performance of clinical motor and non-motor tests of Parkinson disease: a matched case-control study. *Eur J Neurol.* 2008; 15:685-91.
- Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS Research Criteria for Prodromal Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2015; 30(12):1600-11.
- Politis M, Wu K, Molloy S, G Bain P, Chaudhuri KR, Piccini P. Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. *Mov Disord.* 2010; 25(11):1646-51.
- Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Rev Neurosci.* 2017; 18(7): 435-50.
- Urwiler P, Nef T, Killen A, Colleton D, Thomas A, Burn D, et al. Visual complaints and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014; 20(3):318-22.
- Satue M, Rodrigo MJ, Obis J, Vilades E, Gracia H, Otin S. Evaluation of Progressive Visual Dysfunction and Retinal Degeneration in Patients With Parkinson's Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017; 58(2):1151-7.
- Armstrong RA. Visual Symptoms in Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis.* 2011; 2011:908306.
- Weil RS, Schrag AE, Warren JD, Crutch SJ, Lees AJ, Morris HR. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain.* 2016 Jul 13. pii: aww175. [Epub ahead of print]
- Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH; National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006; 5(3):235-45.
- Broen MP, Braaksma MM, Patijn J, Weber WE. Prevalence of pain in Parkinson's disease: a systematic review using the modified QUADAS tool. *Mov Disord.* 2012; 27(4):480-4.
- Chaudhuri KR, Rizzo A, Trenkwalder C, Rascol O, Pal S, Martino D, et al. King's Parkinson's disease pain scale, the first scale for pain in PD: an international validation. *Mov Disord.* 2015; 30(12):1623-31.
- Cury RG, Galhardoni R, Fonoff ET, Perez Lloret S, Dos Santos Ghilardi MG, Barbosa ER, et al. Sensory abnormalities and pain in Parkinson disease and its modulation by treatment of motor symptoms. *Eur J Pain.* 2016; 20:151-65.
- Schrag A, Sauerbier A, Chaudhuri KR. New clinical trials for nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30:1490-504.
- Broen MP, Narayan NE, Kuijij ML, Dissanayaka NN, Leentjens AF. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2016 31(8):1125-33.
- Storch A, Schneider CB, Wolz M, Stürwald Y, Nebe A, Odin P, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology.* 2013; 80(9):800-9.
- Lin CH, Lin JW, Liu YC, Chang CH, Wu RM. Risk of Parkinson's disease following anxiety disorders: a nationwide population-based cohort study. *Eur J Neurol.* 2015; 22(9):1260-7.
- Dissanayaka NNW, Pye D, Mitchell LK, Byrne GJ, O'Sullivan JD, Marsh R, Pachana NA. Cognitive Behavior Therapy for Anxiety in Parkinson's Disease: Outcomes for Patients and Caregivers. *Clin Gerontol.* 2017; 40(3):159-71.
- Goodarzi Z, Mrklas KJ, Roberts DJ, Jette N, Pringsheim T, Holroyd-Leduc J. Detecting depression in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2016; 87(4):426-37.
- Even C, Weintraub D. Is depression in Parkinson's Disease (PD) a specific entity? *J Affect Disord.* 2012; 139(2):103-12.
- Chaudhuri KR, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2009; 8:464-74.
- Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AF, McDonald WM, Starkstein S, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2007; 22(8):1077-92.
- Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella AP, Krack P. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2015; 14(5):518-31.
- Martinez-Martin P, Leentjens AF, de Pedro-Cuesta J, Chaudhuri KR, Schrag AE, Weintraub D. Accuracy of screening instruments for detection of neuropsychiatric syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2016; 31(3):270-9.
- Friedman JH, Alves G, Hagell P, Marinus J, Marsh L, Martinez-Martin P, et al. Fatigue rating scales: critique and recommendations by the Movement Disorders Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010; 25:805-22.
- Stocchi F, Abbruzzese G, Ceravolo R, Cortelli P, D'Amelio M, De Pandis MF, et al. Prevalence of fatigue in Parkinson disease and its clinical correlates. *Neurology.* 2014; 83(3):215-20.
- Herlofson K, Kluger BM. Fatigue in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2017; 374:38-41.
- Schaeffer E, Berg D. Dopaminergic Therapies for Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease. *CNS Drugs.* 2017; 31(7): 551-70.
- Domellöf ME, Ekman U, Forsgren L, Elgh E. Cognitive function in the early phase of Parkinson's disease, a five-year follow-up. *Acta Neurol Scand.* 2015; 132(2):79-88.
- Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, Barker RA. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* BMJ Publishing Group Ltd. 2013; 84(11):1258-64.
- Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain.* 2009; 132(Pt 11):2958-69.
- Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol.* American Medical Association. 2013; 70(5):580-6.
- Anang JB, Gagnon JF, Bertrand JA, Roménets SR, Latreille V, Panisset M, et al. Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology.* 2014; 83(14):1253-60.
- Fereshtehnejad SM, Roménets SR, Anang JB, Latreille V, Gagnon JF, Postuma RB. New Clinical Subtypes of Parkinson Disease and Their Longitudinal Progression: A Prospective Cohort Comparison with Other Phenotypes. *JAMA Neurol.* 2015; 72:863-73.
- Reid WG, Hely MA, Morris JG, Loy C, Halliday GM. Dementia in Parkinson's disease: a 20-year neuropsychological study (Sydney Multicentre Study). *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2011; 82(9):1033-7.
- Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive impairment in Parkinson's disease: The Dual Syndrome Hypothesis. *Neurodegener Dis.* 2012; 11:79-92.
- Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2010; 9:1200-13.
- 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; 22(12): 1689-707-quiz1837.
- Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord.* 2012; 27(3):349-56.
- Frei K, Truong DD. Hallucinations and the spectrum of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2017; 374:56-62.
- Flytche DH, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Weintraub D, Ballard C, Aarsland D. The psychosis spectrum in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2017; 13(2):81-95.
- Flytche DH, Pereira JB, Ballard C, Chaudhuri KR, Weintraub D, Aarsland D. Risk factors for early psychosis in PD: insights from the Parkinson's Progression Markers Initiative. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017; 88:325-31.
- Zurowski M, O'Brien JD. Developments in impulse control behaviours of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 2015; 28:387-92.
- Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: results from an international pilot study. *Mov Disord.* 2007; 22:1901-11.
- Boeve BF. REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1184:15-54.
- St Louis EK, Boeve AR, Boeve BF. REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease and Other Synucleinopathies. *Mov Disord.* 2017; 32(5):645-58.
- Chahine LM, Amara AW, Videnovic A. A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015. *Sleep Med Rev.* 2016; pii:S1087-0792.
- Zhu K, van Hilten JJ, Marinus J. Course and risk factors for excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016; 24:34-40.
- Reichmann H, Brandt MD, Klingelhofer L. The nonmotor features of Parkinson's disease: pathophysiology and management advances. *Curr Opin Neurol.* 2016; 29:467-73.
- Asahina M, Vichayanrat E, Low DA, Iodice V, Mathias CJ. Autonomic dysfunction in parkinsonian disorders: assessment and pathophysiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013; 84(6):674-80.
- Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al; PRIAMO study group. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009; 24(11):1641-9.
- Bugalho P, Lampreia T, Miguel R, Mendonça MD, Caetano A, Barbosa R. Non-Motor symptoms in Portuguese Parkinson's Disease patients: correlation and impact on Quality of Life and Activities of Daily Living. *Sci Rep.* 2016; 6:32267.
- Duncan GW, Khoo TK, Yarnall AJ, O'Brien JT, Coleman SY, Brooks DJ, et al. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms. *Mov Disord.* 2014; 29(2):195-202.
- Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Qual Life Res.* 1995; 4:241-8.
- Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, et al. The PDQ-8: Development and validation of a short-form Parkinson's Disease Questionnaire. *Psychol Health.* 1997; 12:805-14.
- Marinus J, Visser M, Martinez-Martin P, van Hilten JJ, Stiggelbout AM. A short psychosocial questionnaire for patients with Parkinson's disease: the SCOPA-PS. *J Clin Epidemiol.* 2003; 56:61-7.
- de Boer AG, Wijker W, Speelman JD, de Haes JC. Quality of life in patients with Parkinson's disease: development of a questionnaire. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996; 61:70-4.
- Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: results from an international pilot study. *Mov Disord.* 2007; 22:1901-11.
- Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord.* 2006; 21(7):916-23.
- Sauerbier A, Jenner P, Todorova A, Chaudhuri KR. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016; 22(Suppl 1):S41-6.