

Alterações Neuropsiquiátricas da Doença de Parkinson

Ana Peixinho*; Ana Luísa Azevedo**; Rita Moiron Simões***

Resumo:

A Doença de Parkinson atinge hoje aproximadamente 1% da população mundial com mais de 65 anos. São cada vez mais bem conhecidas as manifestações neuropsiquiátricas que se associam à doença e/ou ao tratamento. Pretendemos nesta revisão abordar sumariamente a epidemiologia, fisiopatologia e diagnóstico da Doença de Parkinson, destacando as alterações neuropsiquiátricas: depressão, ansiedade, psicose, demência, perturbações do sono, síndrome de desregulação da dopamina.

Palavras-Chave: Doença de Parkinson; Depressão; Ansiedade; Psicose; Demência; Perturbações do Sono; Síndrome de Desregulação da Dopamina.

Neuropsychiatric Manifestations of Parkinson's Disease

Abstract:

Parkinson's disease affects about 1% of the world population older than 65 years. It's most frequently considered a movement disorder, but the neuropsychiatric manifestations associated with the disease and/or its treatment may be of equal or greater significance in some patients.

We will discuss briefly the epidemiology, physiopathology and diagnosis of Parkinson's disease, highlighting the neuropsychiatric manifestations: depression, anxiety, psychosis, dementia, sleep disorders, dopamine dysregulation syndrome.

Keywords: *Parkinson's disease; Depression; Anxiety; Psychosis; Dementia; Sleep Disorders; Dopamine dysregulation syndrome.*

INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) foi descrita pela primeira vez por James Parkinson em 1817 no seu livro *Essay on the Shaking Palsy*¹. Para além da descrição das alterações¹ motoras típicas, Parkinson afirmou que “os sentidos e o intelecto não estão afectados”, o que se comprovou ser incorrecto mais tarde.

Epidemiologia

A DP atinge aproximadamente 1% da população mundial com mais de 65 anos. Pensa-se que com o progressivo envelhecimento da população, a incidência e prevalência desta doença venham a aumentar no futuro². Estão descritas significativas variações geográficas, sendo a

DP mais prevalente na Europa e E.U.A. (100-300/100000 habitantes) e menos na África e Ásia (10-60/100000 habitantes), o que sugere um maior risco entre as populações caucasianas^{3,4}. A distribuição por sexo não é consensual, mas um maior número de estudos aponta para ser ligeiramente mais frequente no sexo masculino^{3,4,5}.

A idade é o único factor de risco confirmado: a DP é rara antes dos 40 anos, aumenta após os 50 e é máxima a partir dos 70 anos, embora esteja descrito um ligeiro decréscimo no grupo etário superior aos 80 anos^{4,5}.

Fisiopatologia

Sabe-se que a DP se deve primariamente à morte dos neurónios dopaminérgicos da substância nigra e consequente diminuição dos níveis de dopamina no estriado. Para que a doença se manifeste, é necessária uma perda neuronal de aproximadamente 50-69% (limiar sintomático), o que equivale a cerca de 5 anos de fase pré-clínica^{2,6}. Outra característica da DP, embora não patognomónica, é a presença de corpos de Lewy na substância nigra; o seu papel na fisiopatologia da doença é incerto.

A causa e os mecanismos responsáveis pela DP não são bem conhecidos. É provável que a etiologia da DP seja multifactorial, envolvendo factores ambientais e genéticos⁷.

Há vários factores ambientais com possível associação à doença, como herbicidas, pesticidas, materiais pesados (manganésio), vírus, etc, mas nenhum foi definitivamente confirmado como factor de risco². As formas puramente genéticas de DP são raras (menos de 5%), tendo sido identificados 9 *loci* (PARK-1 a 8 e PARK-10) e mutações de 3 proteínas, presentes na parede das vesículas de dopamina (α -sinucleína) ou envolvidas na destoxificação de proteínas (parkina e UCLH1)⁸. O estudo da DP familiar tem permitido conhecer melhor a patogenia desta doença.

São 3 as vias neuronais dopaminérgicas que podem estar sucessivamente envolvidas na DP: nigro-estriada, mesolímbica e mesocortical. A via nigro-estriada é a primeira a ser afectada, o que leva às características alterações motoras da doença: bradicinésia, tremor, rigidez e discinésias. A via mesolímbica tem como funções a aprendizagem motivada pela recompensa, a sensação de prazer, a adição e a memória; quando alterada, observam-se alterações comportamentais, como descontrolo de impulsos, depressão e pânico. A via mesocortical está envolvida na memória de trabalho, atenção, recompensa, aprendizagem e comportamento motivados por objectivos; a sua disfunção manifesta-se por bradipsiquismo, demência, psicose e défice de atenção-hiperactividade⁹.

Diagnóstico

O diagnóstico da DP é clínico e implica necessariamente a presença de bradicinésia e pelo menos 1 de 3 sintomas: tremor de repouso, rigidez ou instabilidade postural¹⁰. Os melhores indicadores clínicos de DP são a assimetria do quadro (pelo menos no início), a presença de tremor de repouso e uma boa resposta à terapêutica com levodopa.

Bradicinésia significa dificuldade ou lentidão em iniciar e executar planos motores, principalmente na realização de movimentos sequenciais e complexos. Manifesta-se também na face (hipomímia), voz (hipofonia), escrita (micrografia) e na marcha (passos curtos, diminuição do balanceio dos membros superiores...)².

O tremor de repouso é a manifestação inicial em 75% dos doentes, geralmente num dos membros superiores. A flexão-extensão rítmica do 2º contra o 1º dedo das mãos na frequência de 4 a 6Hz é típica, assemelhando-se ao movimento de enrolar tabaco. O tremor é inicialmente intermitente, desaparece durante o sono e aumenta com a ansiedade e durante a marcha. Quando proeminente e incapacitante, pode surgir também um tremor de acção, menos intenso².

A rigidez corresponde ao aumento involuntário do tónus muscular, que se traduz por aumento da resistência à mobilização

passiva. Pode ser homogénea (“em cano de chumbo”) ou intermitente (“em roda dentada”)².

A instabilidade postural é uma manifestação mais tardia, resultando da combinação de vários factores: alteração do ajustamento postural, perda dos reflexos posturais, rigidez e acinésia. Pode levar a quedas, principalmente nas inversões de sentido².

Há várias manifestações secundárias na DP que suportam o diagnóstico, não sendo, no entanto, obrigatória a sua presença. Para além das alterações neuropsiquiátricas e cognitivas abordadas posteriormente, pode surgir disfunção ocular, facial e orofaríngea (hipomímia, hipofonia, disartria e sialorreia), disfunção autonómica (micção, intestinal, hipotensão ortostática), deformações músculo-esqueléticas e sintomas sensitivos².

A assumpção de DP idiopática implica a exclusão de outros diagnósticos, sustentada pela ausência de sintomas atípicos (sinais piramidais, cerebelosos, disautonomia grave, demência precoce, etc) ou etiologia favorável a outro diagnóstico (antecedentes de AVC, encefalite ou traumatismos crânio-encefálicos; tratamento com neurolépticos; tumor cerebral, etc)¹⁰. O diagnóstico diferencial inclui vários processos degenerativos esporádicos e familiares, assim como o parkinsonismo vascular (S.Biswanger), tremor essencial, hidrocefalia

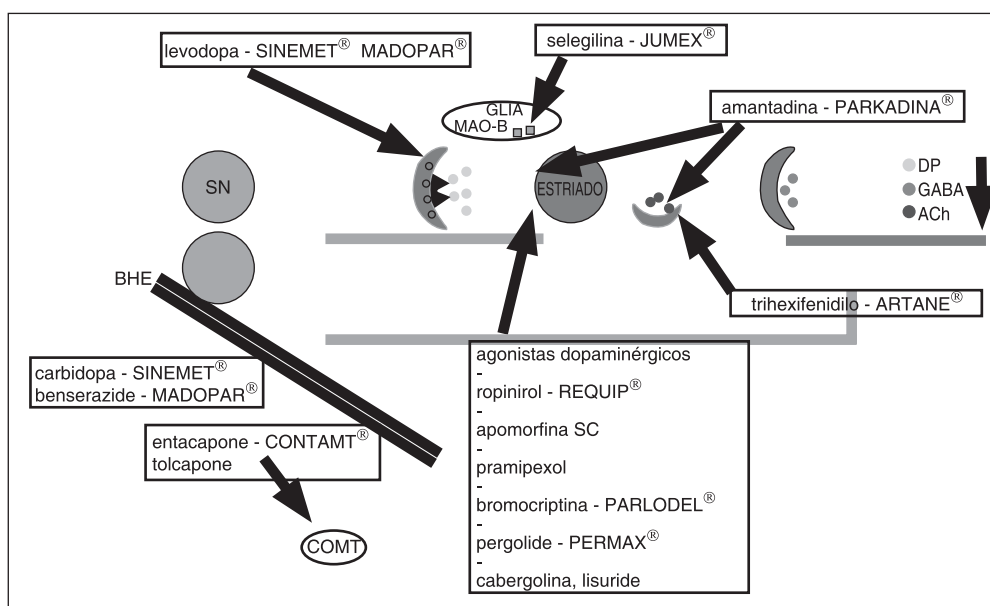


Fig. 1 – Locais de acção dos principais fármacos usados na Doença de Parkinson

SN – Substância Nigra; BHE – Barreira hematoencefálica; DP – Dopamina; GABA – Acido γ -amino-butírico; ACh – Acetilcolina; COMT – Catecol – O-MetilTransferase; MAO-B – Monoaminoxidade-B; SC – Subcutânea.

de pressão normal, não esquecendo o parkinsonismo iatrogénico ou tóxico. Os medicamentos que mais frequentemente provocam sintomas parkinsonianos são os neurolépticos, anti-eméticos, alguns bloqueadores dos canais de cálcio (flunarizina e cinarazina) e agentes depletores de dopamina (metildopa, reserpina)².

Os exames complementares, como TAC, RMN e principalmente SPECT e PET, não são específicos, mas podem ter um papel no diagnóstico precoce e diferencial².

Abordagem Terapêutica

O tratamento farmacológico da DP é dirigido ao controlo da sintomatologia motora extrapiramidal, tentando repôr o equilíbrio entre os sistemas dopaminérgico e colinérgico. Os fármacos actualmente disponíveis pertencem a seis classes farmacológicas diferentes, tendo mecanismos de acção, eficácia e efeitos secundários distintos^{11,12,13}. A figura 1 mostra os diferentes locais de acção e os fármacos existentes no mercado.

O fármaco mais eficaz no controlo da sintomatologia motora da DP é a levodopa. A levodopa é um pró-fármaco que actua a nível pré-sináptico e que necessita de ser metabolizado a dopamina que é posteriormente armazenada em vesículas sinápticas, para ter o efeito farmacológico desejado. Pelos seus efeitos adversos (gastro-intestinais, taquicardia e hipotensão ortostática) por estimulação não central é administrada de forma combinada com um inibidor periférico da descarboxilase (carbidopa ou benserazide), que impede a transformação da levodopa no metabolito activo. A sua eficácia e semi-vida podem ser potenciadas através da inibição da sua degradação pelas enzimas Catecol-O-Metiltransferase (COMT) e Monoaminoxidase-B (MAO-B). Os inibidores da COMT, dos quais o entacapone é o único disponível em Portugal, não ultrapassam a barreira hematoencefálica e são mais eficazes do que os inibidores da MAO-B (selegilina) que actuam a nível central e têm efeitos adversos potencialmente mais graves^{11,12,13}.

Outra classe de fármacos antiparkinsonianos com actuação paralela à da levodopa é a dos agonistas dopaminérgicos. Os agonistas dopaminérgicos exercem o seu efeito antiparkinsoniano através da estimulação dos receptores D2 da dopamina. Embora menos eficazes do que a levodopa no alívio sintomático, têm as vantagens de actuarem

a nível pós-sináptico, sendo independentes da actividade metabólica dos neurónios dopaminérgicos em degeneração, e de ter uma maior semi-vida, permitindo um controlo sintomático mais estável no tempo. A terapêutica isolada ou combinada de levodopa e/ou agonistas dopaminérgicos permite uma resposta motora estável durante um período de 3-5 anos, que é habitualmente denominado de “lua-de-mel”.

O fim deste período é marcado pelo aparecimento de complicações motoras: flutuações (*wearing OFF*, *Delayed ON*, *ON-OFF*, *No ON*) e discinésias (discinésias de pico de dose e bifásicas, distonia do *OFF*, coreia e mioclonias)^{11,12,13}. Estas complicações, uma das principais causas de incapacidade, resultam da degeneração neuronal progressiva com dependência da transmissão dopaminérgica da administração exógena e da estimulação pulsada dos receptores dopaminérgicos (que fisiologicamente são estimulados de forma contínua). A levodopa, talvez pela sua menor semi-vida exigindo múltiplos pulsos diários e, portanto, estimulação mais repetida dos neurónios em degeneração, está associada a um aparecimento mais precoce destas complicações (14). Assim, a estratégia terapêutica habitualmente defendida é a utilização dos agonistas dopaminérgicos como primeira linha para início de tratamento,

sobretudo nos doentes mais jovens, em que o atraso do aparecimento inevitável das complicações motoras é ganho à custa de um menor controlo sintomático^{11,12,13}.

Posteriormente, podem ser combinados fármacos destas duas classes e associados outros fármacos antiparkinsonianos (Fig. 2). Os anticolinérgicos são pouco eficazes como antiparkinsonianos, tendo efeito mais

relevante no controlo do tremor, e são, portanto, raramente utilizados nesta patologia. A amantadina, com actuação aos níveis anticolinérgico, dopaminérgico e antiglutamaérgico, tem também um efeito terapêutico limitado mas é o único fármaco com indicação para uso nas discinésias induzidas pela levodopa^{11,12,13}.

Nenhuma das classes descrita tem eficácia neuroprotectora demonstrada, isto é, não é possível ainda travar a degeneração neuronal dopaminérgica, pelo que o tratamento deve ser iniciado apenas quando sintomas são responsáveis por algum grau de incapacidade.

A terapêutica farmacológica deve ser complementada com reabilitação física, terapia ocupacional e terapia da fala.

Nas fases mais avançadas da doença, sobretudo nas formas predominantemente acinético-rígidas, a estimulação dos núcleos subtalâmicos tem-se revelado promissora^{11,12,13}.

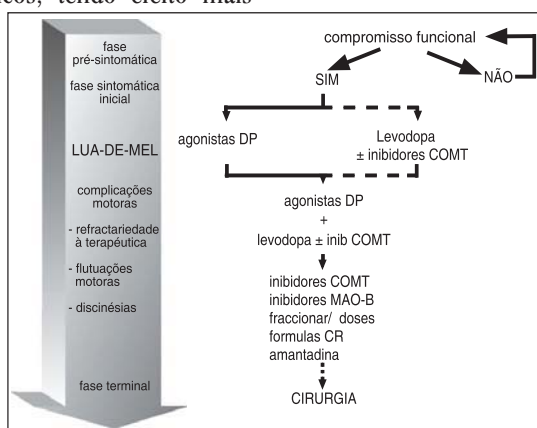


Fig. 2 - Estratégias terapêuticas nas diferentes fases da Doença de Parkinson

Depressão

A depressão está presente num dado momento de evolução da DP em 20-40% dos doentes, podendo preceder o diagnóstico. Esta doença varia de moderada a grave, indo desde a pouca colaboração do doente durante a observação até à tristeza marcada e

ao isolamento social^{15,16,17}.

Diagnóstico e Prevalência:

A depressão major é definida pelos critérios do DSM IV¹⁸, e está presente quando o doente apresenta um ou mais dos seguintes sintomas:

1. Humor deprimido

2. Diminuição do interesse (apatia) ou prazer (anedonia) nas actividades;
3. Perda de peso significativa;
4. Insónia ou sonolência excessiva;
5. Lentificação ou agitação psicomotora;
6. Perda de energia (anergia);
7. Sentimentos inapropriados de culpa;
8. Pensamentos recorrentes de morte.

Escalas de depressão:

O diagnóstico e a gravidade da depressão baseiam-se em critérios clínicos, e por vezes na utilização de escalas de depressão que podem ajudar na confirmação do diagnóstico e na avaliação da gravidade da doença. As escalas da depressão de Hamilton²², de Montgomery Asberg²³ e de Lieberman Lyons²⁴ foram validadas na depressão da doença de Parkinson.

Depressão e sintomas da DP – que correlação?

Vários estudos demonstram uma correlação entre a depressão e a gravidade da DP, outros evidenciam uma correlação entre a depressão, o início precoce da DP e a idade^{15-17,19,20,24-26}.

Por outro lado, existem alguns que não mostram nenhuma correlação entre a depressão e a gravidade da doença. A fraca correlação existente entre a depressão e a

gravidade da doença mostra que a depressão não é uma reacção psicológica à DP, mas que faz parte da DP, relacionada provavelmente com a degeneração dos neurónios dopaminérgicos do mesencefalo ventral.

O que pode desencadear a depressão na DP?

A etiologia da depressão na DP não é clara^{19,27}. Os papéis da dopamina, norepinefrina e serotonina foram avaliados utilizando técnicas neuroquímicas e de neuroimagem, mas não é conhecido nenhum mecanismo fisiopatológico evidente que justifique esta patologia. Foi sugerida uma variação alélica no transportador da serotonina²⁸.

Terapêutica:

Os Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina (ISRS's) e os Antidepressivos Tricíclicos (ADT's) são habitualmente eficazes no tratamento da depressão na DP. Contudo, a sua utilização (especialmente a dos ADT's) é limitada pelos efeitos colaterais, incluindo a agitação, as tonturas, e a hipotensão ortostática²⁹. Este último efeito é de grande importância neste grupo de doentes devido às perturbações do sistema nervoso autónomo inerentes à DP.

Os ADT's ao contrário dos ISRS's, têm um efeito anticolinérgico importante que pode,

em alguns casos, ajudar no controlo do tremor. Em outros casos, especialmente em doentes mais idosos, podem provocar agitação, confusão mental, sonolência e, por vezes, arritmias cardíacas²⁹. Por este motivo, a sua utilização deverá ser limitada. Habitualmente os ISRS's são mais seguros e melhor tolerados do que os ADT's.

A escolha do fármaco:

Uma das questões mais importantes que se colocam nesta patologia é a escolha do fármaco a utilizar em cada doente. Esta opção vai depender do próprio doente e da fase da DP em que ele se encontra. Como a DP é uma doença progressiva fármacos que poderiam ser úteis no início da doença deixam de o ser mais tarde. À medida que a doença progride e que o sistema mesolímbico é afectado a depressão pode mudar, e um antidepressivo que inicialmente era eficaz pode deixar de o ser. Por outro lado, a presença de alguns sintomas como ansiedade, apatia, anergia, anedonia, perturbações do sono e demência determinam a escolha do antidepressivo.

Diagnóstico recente de DP num doente deprimido – um agente dopaminérgico²⁹ é uma boa escolha pois atrasa o aparecimento da discinesia e das flutuações motoras.

Doente parkinsoniano deprimido e ansioso – optar por um ISRS's.

Doente parkinsoniano deprimido e apático – pode responder a um agonista dopaminérgico. Se se tornar ansioso pode necessitar também de um ISRS's.

Doente parkinsoniano deprimido, psicótico ou demente- a causa habitual do início de ideação delirante, desinibição e alucinações é habitualmente a introdução de um novo antiparkinsoniano (amantadina, agonista dopaminérgico, selegilina) ou um aumento na levodopa. Outras causas podem ser orgânicas como desidratação, desequilíbrio hidroelectrolítico, infecção ou traumatismo craneano. Estes doentes para além de necessitarem de um ou mais antidepressivos habitualmente requerem sedação com um antipsicótico atípico (quetiapina, clozapina). Antes de mais deve-se reduzir ou eliminar um ou mais fármacos antiparkinsonianos e tratar a depressão.

Doente medicado com selegilina- não utilizar ADT's e quando se utilizam doses deste fármaco superiores a 20 mg/dia não utilizar ISRS's. A utilização destes fármacos aumenta muito o risco de aparecimento de síndrome serotoninérgica.

Doente parkinsoniano, deprimido e com alterações no sono- optar por ADT's sedativos (amitriptilina, nortriptilina, doxepina) ou por outros antidepressivos como trazodone e mirtazapina.

Ansiedade

Muitos doentes com DP têm ansiedade. A prevalência desta patologia neste grupo de doentes varia entre 25-40%³⁰⁻³⁴. Este achado pode ser um factor de risco pré sintomático para DP. Para além disso, a ocorrência de ansiedade em doentes com flutuações motoras é particularmente frequente nos períodos *off*.

Um estudo mostrou que 66% dos doentes com flutuações motoras apresenta ansiedade e 52% irritabilidade³⁵. Em alguns casos podem surgir ataques de pânico.

Psicose

À medida que a DP progride é frequente os doentes desenvolverem quadros psicóticos, muitas vezes devido à demência subjacente e outras induzidos pela medicação. Esta condição também pode ocorrer precocemente no curso da doença se a dose dos fármacos for muito elevada.

A psicose é habitualmente caracterizada por alucinações visuais que desaparecem quando a medicação que a provoca é descontinuada ou reduzida³⁶.

A prevalência das alucinações ao longo da vida atinge 50% dos doentes parkinsonianos, e aumenta com o tempo em estudos longitudinais.

As alucinações visuais são habitualmente de pessoas, animais ou outras imagens pouco definidas. Alguns doentes mantêm a crítica relativamente a essas imagens ao saberem que não são reais. Outros, contudo, perdem o insight. Na generalidade dos casos as alucinações visuais são mais frequentes à noite.

As alucinações visuais foram correlacionadas com uma alta densidade de corpos de Lewy na amígdala e parahipocampo de doentes com DP e demência de corpos de Lewy³⁷. A ocorrência de psicose tem um pior prognóstico na DP sendo um factor de risco para o aumento da mortalidade³⁶⁻³⁹. Em muitos doentes com DP e demência, a psicose pode caracterizar-se por ideação delirante, frequentemente de ciúme (o doente pensa que o seu companheiro/a tem encontros sexuais com outras pessoas)⁴⁰.

Quando se avalia e trata a psicose na DP é fundamental assegurar que o doente não desenvolveu uma doença secundária, como desidratação, desequilíbrio hidroelectrolítico ou infecção que possa ter conduzido a um estado confusional agudo. Adicionalmente, a redução ou descontinuação da medicação da DP e de outros fármacos (ADT's) pode ser eficaz.

Todos os fármacos utilizados na DP podem potencialmente provocar alucinações e a sua descontinuação é recomendada, da

seguinte forma: primeiro anticolinérgicos, seguidos de selegilina, amantadina, agonistas dopaminérgicos e finalmente levodopa ⁴¹.

Isoladamente os inibidores da catecol-O-metiltransferase (entacapone, tolcapone) não causam alucinações. Contudo, quando são prescritos como terapêutica adjuvante do L-dopa, aumentam a biodisponibilidade do L-dopa podendo conduzir ao aparecimento de alucinações quando se inicia o tratamento.

Se a tentativa de reduzir a medicação da DP resultar num agravamento da função motora, serão necessários outros procedimentos. Nesta situação, deve ser considerada a introdução de antipsicóticos³⁹⁻⁴². Infelizmente a grande maioria dos antipsicóticos são antagonistas dopaminérgicos, conduzindo ao agravamento da sintomatologia motora. Mais recentemente, os antipsicóticos atípicos passaram a estar disponíveis e a ser utilizados na DP. Apesar de causarem menos sintomatologia extrapiramidal, fármacos como a risperidona e a olanzapina evidenciaram um agravamento da DP^{42, 43}. Actualmente, o melhor fármaco disponível é a quetiapina⁴⁴. Este fármaco pode agravar ligeiramente a função motora na DP mas é muito eficaz na redução das alucinações, mesmo em baixas doses (12,5 a 25 mg ao deitar, numa fase inicial). Um outro fármaco com óptima eficácia é a clozapina⁴³⁻⁴⁵, que requer, no entanto, uma avaliação laboratorial

(hemograma) frequente devido ao risco de discrasias hemorrágicas. Assim, a clozapina é considerada um fármaco de segunda linha devendo ser utilizada só quando a quetiapina não for eficaz ⁴⁶.

Alterações Cognitivas e Demência

Mais de 50% dos doentes com DP tem alguma forma de alteração cognitiva. Os domínios habitualmente afectados são a função executiva (“síndrome disexecutivo” ou “disfunção do lobo frontal”), a percepção visuo-espacial e a memória.

O síndrome disexecutivo diz respeito ao comportamento do doente no desempenho de tarefas e corresponde à perda do controlo frontal sobre o estriado e sistema límbico. Traduz-se por diminuição da actividade exploratória, lentificação psíquica, alheamento, anosognosia e deficit de atenção².

As alterações visuo-espaciais parecem resultar também da perda de controlo frontal sobre o córtex sensorial parieto-occipital. Para além da dificuldade na interpretação de mapas e trajectos abstractos, esta perturbação pode justificar bloqueios da marcha e alterações posturais².

A memória pode estar afectada a vários níveis, sendo típica a disfunção da memória de trabalho, incluindo as suas vertentes

visuo-espacial e fonológica. Relativamente à memória de longo prazo, o problema principal é a dificuldade na codificação e não na evocação².

A demência da DP corresponde a 3-4% das demências; estima-se que afecte 23 a 41% dos doentes com DP, com uma incidência de 42,6-112,5/1000 doentes-ano⁴⁷. Tipicamente, a demência surge numa fase tardia da doença, embora possa haver um deficit cognitivo desde uma fase precoce. São conhecidos vários factores de risco para demência na DP: sexo masculino, baixa escolaridade, depressão, alucinações, idade, idade de início da doença, deficit cognitivo ligeiro, história familiar de demência, factores genéticos e sintomas parkinsonianos (forma rígida com pior prognóstico que forma tremórica)⁴⁸.

O diagnóstico diferencial entre a demência da DP e a Demência com Corpos de Lewy (DCL) nem sempre é fácil. Ambas têm em comum os sintomas motores parkinsonianos, os deficits cognitivos, a atrofia e os deficits colinérgicos e dopaminérgicos, embora na DCL haja geralmente um maior deficit executivo, flutuação cognitiva, maior frequência de sintomas psiquiátricos e um início mais precoce⁴⁷. A distinção baseia-se num critério temporal: na DP os sintomas motores antecedem os cognitivos em mais de 1 ano, enquanto na DCL os sintomas motores ocorrem no 1º ano após a instalação

da demência. A partir de estudos patológicos, surgiu a possibilidade de existir apenas uma entidade, o que é ainda controverso.

No que diz respeito à terapêutica da demência da DP, é importante começar por remover os fármacos que podem agravar a cognição, nomeadamente os anticolinérgicos, e tratar a co-morbilidade médica. A levodopa pode melhorar funções cognitivas, mas não tem efeito na demência. Os inibidores da colinesterase têm um benefício modesto nos sintomas cognitivos, tendo a rivastigmina sido aprovada recentemente para o tratamento da demência da DP⁴⁹.

Complicações Neuropsiquiátricas do Tratamento

As complicações neuropsiquiátricas da terapêutica farmacológica englobam sintomas psicóticos, estados confusionais, o síndrome de desregulação da dopamina e perturbações do sono¹¹. Nem sempre é clara a relação causa-efeito, participando na patogénese não só a iatrogenia pela estimulação das vias dopaminérgicas mesolímbica e mesocortical, como também a própria história natural da doença¹¹.

Estados Confusionais

Um doente parkinsoniano que desenvolve um quadro confusional agudo e flutuante com alterações cognitivas, da percepção, do comportamento e da consciência, exige, tal

como em estados confusionais agudos em outros contextos, a investigação de uma causa médica subjacente, levando o seu tratamento à remissão do quadro. São factores de risco para o desenvolvimento de Delirium no doente parkinsoniano: a idade, a deterioração cognitiva associada à idade ou à própria doença de base, a gravidade da doença e a medicação com acção no SNC. A alteração da terapêutica antiparkinsoniana, com introdução de um novo fármaco ou aumento da dose de fármaco prévio, ou a sobredosagem, podem ser responsáveis, só por si, pelo desenvolvimento de um quadro confusional agudo. Nesta situação, após excluída e/ou tratada uma causa médica, a terapêutica deverá ser ajustada. O ajuste terapêutico, com suspensão ou diminuição da dose, deve iniciar-se com a seguinte prioridade:

anticolinérgicos → amantadina → selegilina → agonistas dopaminérgicos → inibidores da COMT → levodopa¹³.

Se a alteração posológica comprometer o controlo da sintomatologia motora, é necessário recorrer a neurolépticos atípicos, como a clozapina.

Síndrome de Desregulação da Dopamina

O síndrome de desregulação da dopamina foi inicialmente descrito em doentes com abuso da medicação com levodopa, em que surgia uma alteração do controlo dos

impulsos que condicionava a automedicação excessiva, condicionando o aparecimento de discinésias, de sintomatologia obsessivo-compulsiva e de outras manifestações de descontrolo dos impulsos⁵⁰.

Actualmente, estas alterações têm vindo a ser descritas fora deste contexto de hipermedicação. A fisiopatogenia não é clara, parecendo envolver a hipersensibilidade dos receptores dopaminérgicos D₃, mas possivelmente também outros neurotransmissores⁵¹. Surge geralmente em doente medicado com agonistas dopaminérgicos, sobretudo o ropinirol e o pramipexol (incidência de 17% relativamente a 1-2% de incidência na população geral), suportando o papel da iatrogenia, mas nem sempre está descrita alteração recente da terapêutica ou sobredosagem⁵².

O síndrome de desregulação da dopamina é caracterizado pela presença de um ou mais sintomas de: 1) alterações do humor, 2) alteração do controlo dos impulsos e 3) comportamentos repetitivos anormais¹¹. A alteração do humor mais frequentemente descrita é a elação, com hipomania ou mania^{50,51}. A alteração de controlo dos impulsos pode manifestar-se por automedicação abusiva, hipersexualidade, compras compulsivas, agressividade ou descontrolo alimentar⁵². O jogo patológico só recentemente foi reconhecido como

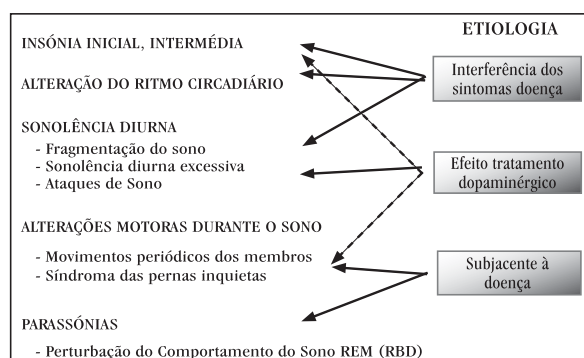


Fig. 3 – Perturbações do Sono na Doença de Parkinson

associado à DP⁵³. Foram identificados alguns factores de risco: sexo masculino, idade jovem (25-29 anos), doença psiquiátrica co-mórbida como alteração prévia do comportamento ou tentativa de suicídio, baixo nível sócio-económico e terapêutica com agonistas dopaminérgicos. A presença deste conjunto de factores aumenta duas vezes o risco de jogo patológico em relação à população geral^{54,55}. *Punding* é o termo anglo-saxónico para descrever comportamentos motores estereotipados prolongados, complexos e sem propósito, como desmontar e (tentar) montar repetidamente aparelhos como rádios ou a própria bomba infusora de apomorfina, organizar ficheiros ou cortar figuras de revistas⁵⁶. Estas alterações do comportamento não são geralmente disfuncionantes⁵¹.

Curiosamente, o repertório de comportamentos repetitivos e compulsões que tem vindo a ser descrito na DP parece ser específico e limitado⁵¹! Surgem caracteristicamente numa fase já avançada da doença e ocorrem preferencialmente no período nocturno e em relação com os períodos motores ON⁵¹. A causa desta predilecção pela fase ON não é clara podendo estar relacionada com o nível sérico mais elevado de

dopamina ou ser simplesmente justificada pela impossibilidade de os realizarem em OFF, pela exuberância do quadro acinético-rígido.

Por ser um síndrome possivelmente subdiagnosticado, a abordagem deve incluir a sensibilização do doente para a desenvolvimento desta sintomatologia e a vigilância clínica, inquirindo directamente, por exemplo, sobre o tipo de actividades

- FACTORES QUE CONTRIBUEM PARA FRAGMENTAÇÃO DO SONO
- Incapacidade para virar na cama (OFF)
 - distonia facial, membros (OFF)
 - Pernas inquietas, movimentos periódicos (OFF)
 - dores musculares
 - temor de repouso (sono superficial)
 - noctúria (disautonomia)
 - apneia osbtrutiva - disfunção das vias aéreas pela rigidez muscular e tremor (laringe e músculos respiratórios)
 - apneia central

Fig. 4 – Factores que contribuem para a fragmentação do sono na Doença de Parkinson

nocturnas⁵⁴. Uma vez diagnosticado, a estratégia terapêutica inclui a redução ou paragem da terapêutica dopaminérgica⁵⁵.

Os ISRS's com eficácia comprovada na perturbação obsessivo-compulsiva, não têm tido eficácia neste contexto clínico, o que pode ser justificado por disfunção de outras vias para além das serotoninérgicas⁵¹. Existem alguns casos anedóticos de eficácia de neurolépticos atípicos (clozapina), que actuam a nível serotoninérgico e dopaminérgico, apoiando a hipótese de desequilíbrio de múltiplos neurotransmissores⁵¹.

Perturbações do Sono

As perturbações do sono estão descritas em 74-98% dos doentes com DP⁵⁷ e incluem todas as categorias de perturbações do sono. A etiologia parece ser multifactorial, podendo estas alterações constituir manifestações primárias da doença, ser secundárias aos sintomas da doença e/ou estar associadas à terapêutica dopaminérgica, como se exemplifica na figura 3⁵⁸.

São múltiplos os factores responsáveis pela fragmentação do sono na DP, prevalecendo os que correspondem à sintomatologia da doença de base e as complicações motoras da terapêutica na fase avançada da doença⁵⁸. Os factores descritos na figura 4 são responsáveis pela fragmentação do sono nocturno, insónia

inicial e intermédia e consequente sonolência diurna excessiva.

A sonolência diurna excessiva ocorre em 15% dos doentes de Parkinson, comparativamente a 1-6% dos controlos^{59,60}, ocorrendo mais frequentemente numa fase avançada da doença e sendo atribuída também a efeito secundário da medicação⁶¹. Todos os fármacos antiparkinsonianos com excepção da selegilina estão associados a sonolência excessiva, estando descrita em 36% dos doentes medicados com pramipexol⁶², 27% dos medicados com ropinirol⁶³ e 19% dos medicados com levodopa⁶².

No entanto, mais preocupantes pela sua imprevisibilidade, os ataques de sono têm vindo a ser relatados como causa de acidente de viação⁶⁴. São episódios súbitos e inevitáveis de sonolência excessiva sem pródromos e estão fortemente correlacionados com a terapêutica de substituição dopaminérgica, sendo mais frequentes em doentes com terapêutica combinada com agonistas e levodopa e menos frequente com levodopa em monoterapia⁶⁵. Os fármacos mais frequentemente relatados na literatura como associados são o pramipexol e o ropinirol⁶⁶.

O síndrome das pernas inquietas é caracterizado por uma sensação desagradável nos membros inferiores surgindo em repouso e predominantemente à noite e acompanhada de um desejo irresistível

de mexer as pernas, sensação esta que é rapidamente aliviada pelo movimento das mesmas. Dado que ocorre com grande incidência na população geral (0,1-15%)⁶⁷⁻⁶⁹, o seu aparecimento na DP pode ser simplesmente co-mórbido e neste caso responde à terapêutica habitual com clonazepam 0,25-2mg ou opioide (codeína ou propoxifeno) ao deitar.

No entanto, pode também corresponder a um fenómeno de *wearing OFF*, que responde ao ajuste da terapêutica dopaminérgica⁷⁰, nomeadamente com aumento da dose de levodopa ao deitar ou recurso a uma fórmula de libertação retardada para o período nocturno.

Os movimentos periódicos dos membros durante o sono podem estar ou não associados a síndrome das pernas inquietas. Consistem em séries de movimentos repetidos de dorsiflexão dos pés e dedos geralmente acompanhada de flexão do joelho e coxa, ocorrendo cada 20-60 segundos durante vários minutos a uma hora, provocando microdespertares frequentes.

Estão descritos como associados a terapêutica com dopaminérgicos, antidepressivos tricíclicos e ISRS's e a abordagem terapêutica é idêntica à do síndrome das pernas inquietas⁵⁹.

As perturbações do comportamento associadas ao sono REM foram

recentemente reconhecidas como parte do espectro sintomático primário da DP. Fisiopatogenicamente não parecem estar relacionadas com a terapêutica dopaminérgica, mas parecem ser uma manifestação comum e precoce em várias doenças neurodegenerativas, como a Demência com Corpos de Lewis, Atrofia Multissistémica ou a Paralisia Supranuclear Progressiva⁷¹, podendo anteceder o diagnóstico de DP em 4 anos.

Alguns estudos sugerem que cerca de 38-45% dos doentes com perturbação do sono REM idiopática, desenvolvem posteriormente um quadro parkinsoniano típico^{72,73}, sendo esta associação mais provável se se tratar de um doente idoso do sexo masculino⁷⁴, pelo que se exige vigilância clínica periódica.

A fase REM do sono é caracterizada por uma atonia muscular generalizada que, nesta patologia, é perdida, permitindo movimentos dos membros associados aos sonhos, o que se manifesta clinicamente por pelo menos um de: 1) movimentos agressivos, 2) sonhos vivenciados e/ou 3) interrupção do sono. A maioria dos doentes não tem queixas relativas a alteração do sono⁵⁸, pelo que é necessário abordar directamente os doentes e os familiares.

O tratamento é simples, com clonazepam numa dose inferior à usada no síndrome das pernas inquietas (0,25-0,5mg/deitar).

Efeitos Neuropsicológicos da Estimulação do Núcleo Subtalâmico

A estimulação cerebral profunda de alta frequência dos Núcleos Subtalâmicos é uma técnica neurocirúrgica que diminui a gravidade da incapacidade motora e complicações motoras induzidas pela levodopa. Estudos recentes têm revelado resultados incongruentes quanto aos efeitos neuropsicológicos. Há estudos que mostram alteração do humor com mania transitória, labilidade emocional ou instalação de quadro depressivo⁷⁵ com risco de suicídio que na série de Doshi *et al* (2002) foi de 25%⁷⁶. Outros mostram melhoria da sintomatologia depressiva⁷⁷. Há também relatos de agravamento e melhoria da ansiedade, perturbações graves do comportamento e alteração das funções executivas^{75,77}. No entanto, as séries estudadas têm pequenas dimensões, sendo necessários mais estudos.

Conclusão

As complicações neuropsiquiátricas na DP só muito recentemente têm sido reconhecidas e valorizadas. Surgem, em geral, numa fase avançada da doença, sendo frequentemente subdiagnosticadas, pelo que devem ser activamente pesquisadas na anamnese. Nem sempre a fisiopatogenia é clara, sendo geralmente multifactorial. A

terapêutica de substituição dopaminérgica, pela sua acção central, tem consequências neuropsiquiátricas específicas para as quais o doente deve ser alertado e que, uma vez reconhecidas, podem ser, pelo menos nalguns casos, corrigidas. O desenvolvimento de complicações neuropsiquiátricas nos doentes parkinsonianos constitui uma causa importante de institucionalização e de mau prognóstico.

Bibliografia

1. Parkinson J. An essay on the Shaking Palsy. London. Wittinghan and Rowland for Sherwood, Neely and Jones. 1817.
2. Levy A, Ferreira J. Doença de Parkinson: Manual Prático. Lidel – Edições Técnicas, Lisboa. 2003. 3-141.
3. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol.* 2003 Jun 1;157(11): 1015-22.
4. Tanner CM, Ben-Shlomo Y. Epidemiology of Parkinson's disease. *Adv Neurol.* 1999;80:153-9.
5. Schoenberg BS. Descriptive epidemiology of Parkinson's disease: disease distribution and hypothesis formulation. *Adv Neurol.* 1987;45:277-83.
6. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain.* 1991 Oct;114 (Pt 5): 2283-301.
7. Jenner P, Olanow CW. Understanding cell death in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1998 Sep;44(3 Suppl 1):S72-84.
8. Vaughan JR, Davis MB, Wood NW. Genetics of Parkinsonism: a review. *Ann Hum Genet.* 2001 Mar;65(Pt 2):111-26.

9. Aarsland D, Alves G, Larsen JP. Disorders of motivation, sexual conduct, and sleep in Parkinson's disease. *Adv Neurol*. 2005;96:56-64.
10. Tison F. Diagnostic criteria of parkinsonian syndromes. *Rev Neurol (Paris)*. 2003 May;159(5 Pt 2): 3S19-23.
11. Stacy M. Management of Parkinson's Disease. American Academy of Neurology Congress – Teaching Courses, 2005
12. Korczyn AD. Drug treatment for Parkinson Disease. *Dialogues Clin Neurosci* 2004; 6(4): 315-322
13. Riley DE, Lang AE. Movement Disorders in Neurology in Clinical Practice – Principles of Diagnosis and Treatment; 5th Edition, 1998
14. Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol* 2006; 5(8): 677-687
15. Leentjens AF. Depression in Parkinson's disease: conceptual issues and clinical changes. *J geriatric Psychiatry Neurol* 2004; 17: 120- 1206
16. Ceravolo NA, Ceravolo R, Picinni A. Psychiatric comorbidity in a population of Parkinson disease patients. *Eur J Neurol* 2004; 11: 315-20.
17. Burn DJ. Depression in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2002; 9: 44-54.
18. American Psychiatric Association. Statistical Manual of mental disorders, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
19. Burn DJ. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 445-54.
20. Edwards E, Kitt C, Oliver E. Depression and Parkinson's disease: a new look at an old problem. *Depress Anxiety* 2002; 16: 39-48.
21. Lieberman AN. Depression in Parkinson's disease. *Barrow Neurol Inst Quart* 1997; 3: 27-33.
22. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967; 6: 278-96.
23. Leentjens AF, Verhey FR, Lousberg R. The validity of the Hamilton and Montgomery-Asberg depression rating scales as screening and diagnostic tools for depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 644-9.
24. Lieberman AN, Lyons K, Okun M. Depression on Parkinson's disease. Mental dysfunctions in Parkinson's disease. In: Korczyn AD, ed. *Medimond International Proceedings*. Bologna: S Lazaro, 2004; 59-67.
25. Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 187-96.
26. Giladi N, Treves TA, Paleacu D. Risk factors for dementia, depression and psychosis in long standing Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2000; 107: 59-71.
27. Zesiewicz TA, Hauser RA. Depression in Parkinson's disease. *Curr Psychiatr Rep* 2002; 4: 69-73.
28. Mossner R, Henneberg A, Schmitt A, et al. Allelic variation of serotonin transporter expression is associated with depression in Parkinson's disease. *Mol Psychiatry* 2001, 6: 350-352.
29. Degner D, Grohmann R, Kropp S. Severe adverse drug reactions of antidepressants: results of the German multicenter drug surveillance program AMSP. *Pharmacopsychiatry* 2004, 37: S39-45.
30. Richard IH, Schier RB, Kurlan R. Anxiety and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8: 383-92.
31. De Rijk C, Bijl RV. Prevalence of mental disorders in persons with Parkinson's disease. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142 27-31.
32. Shulman LM, Taback RL, Bean J. Co-morbidity of the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disorder* 2001; 16: 507-10.

33. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 2000; 15: 669-77.
34. Weisskopf MG, Chen H, Schwarzschild MA. Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinson disease. *Mov Disord* 2003; 18: 646-51.
35. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002; 59: 408-413.
36. Goetz CG, Stebbins GT. Mortality and hallucinations in nursing home patients with advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45: 669-671.
37. Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 2002; 125: 391-403.
38. Goetz CG, Stebbins GT. Risk factors for nursing home placements in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 2227-2229.
39. Factor SA, Feustel PJ, Friedman JH, et al. Longitudinal outcome of Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology* 2003; 60: 1756-1761.
40. Holroyd S, Currie L, Wooten GF. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 734-738.
41. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001; 56 (Suppl. 5): S1- S88.
42. Friedman JH, Factor SA. Atypical antipsychotics in the treatment of drug induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 201-211.
43. Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, Pappert EJ. Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor functions in hallucinating Pd patients. *Neurology* 2000; 55: 789-794.
44. Fernandez HH, Trieschmann MA, Jacques C, Friedman JH. Long term outcome of quetiapine use for psychosis among parkinsonian patients. *Mov Disord* 2003; 18: 510-514.
45. Factor SA, Friedman JH, Lannon MC, Oakes D, Bourgeois K. Clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease: result of the 12 week open label extension in the PSYCLOPS trial. *Mov Disord* 2001; 16: 135-139.
46. Morgante L, Epifanio A, Spina E, et al. Quetiapine versus clozapine: a preliminary report of comparative effects on dopaminergic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2002; 23 (Suppl. 2): S89-S90.
47. O'Brien J, McKeith I, Ames D, Chiu E. Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's Disease Dementia. Taylor and Francis, London. 2006. 221-234.
48. Levy G, Tang MX, Cote LJ et al. Motor Impairment in PD: Relationship to incident dementia and age. *Neurology* 2000; 55:539-44.
49. Emre M, Aarsland D, Albanese A et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2509-18.
50. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson A, Lees A. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's Disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 423-428
51. Kurlan R. Disabling Repetitive Behaviours in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19(4): 433-469
52. Pezzella F, Colosimo C, Vanacore N, Rezza S, Chianese M, Fabbri G et al. Prevalence and clinical characteristics of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20(1): 77-81
53. Mohna JA, Sainz-Artiga MJ, Fraile A et al. Pathological gambling in Parkinson's Disease: a behavioural manifestation of pharmacological treatment? *Mov Disord* 2000; 15: 869-872
54. Weintraub D, Siderowf A, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorder in Parkinson Disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 969-973

55. Weintraub D, Potenza MN. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006; 6(4): 302-306
56. 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 Dysregulating syndrome. *Mov Disord* 2004; 19(4): 397-405
57. Partinen M. Sleep Disorder related to Parkinson's Disease. *J Neurol* 1997; 244 (Suppl 1): S3-S6
58. Bhatt MH, Podder N, Chokroverty S. Sleep and Neurodegenerative diseases. *Seminars Neurol* 2005; 25(1):39-51
59. Kumar S, Bhatia H, Behari M. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 775-781
60. Larsen JP, Tandberg E, Sleep disorders in patients with Parkinson's disease: epidemiology and management. *CNS drugs* 2001; 15: 267-275
61. Gjerstad MD, Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Excessive daytime sleepiness in Parkinson Disease. *Neurology* 2006; 67:853-858
62. Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, Kieburtz K, Lang A, Marek K et al. Pramipexol vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 1044-1063
63. Roscol O, Ferreira , Montastruc J. Pharmacologie, somnolence diurne anormale, attaques de sommeil et médicaments antiparkinsoniens. *Rev Neurol* 2001 ; 157 : 1313-23
64. Meindorfner C, Körner Y, Möller JC, Stiasny-Kolster K, Oertel WH, Krüger. Driving in Parkinson's disease: mobility, accidents and sudden onset of sleep at the wheel. *Mov Disord* 2005; 7: 832-842
65. Schlesingen I, Ravin PD. Dopamine agonists induce episodes of irresistible daytime sleepiness. *Eur Neurol* 2003; 48: 30-33
66. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, Gordon MF, Fahn S. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999; 52(9): 1903-1910
67. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Habersack J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factor of RLS in an elderly population: the MEMO study. *Neurology* 2000; 54:1064-65
68. Lavigne GJ, Montplaisir JY. Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep* 1994; 17: 739-743
69. Ohayon MM, Roth T. Prevalence of RLS and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res* 2002; 53: 547-554
70. Adler CH. Non-motor complications in Parkinson Disease. *Mov Disord* 2005; 20 (Suppl 11): S23-S29
71. Gagnon JF, Postuma RB, Mazza S, Doyon J, Montplaisir J. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol* 2006; 5: 424-32
72. Schenck CM, Bundlie SR, Mahowald HW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Neurology* 2006; 66: 338-93
73. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J et al. REM sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 572-77
74. Scaglione C, Vignatelli L, Plazzi G, Marchese R, Negrotti A, Rizzo G et al. REM sleep behaviour in Parkinson's disease: a questionnaire-based study. *Neurol Sci* 2005; 25: 316-321
75. Berney A, Vingerhoets F, Perrin A *et al*. Effect on mood of subthalamic DBS for Parkinson's disease: a consecutive series of 24 patients. *Neurology* 2002; 59: 1298-1299
76. Doshi PK, Chhaya N, Bahatt MH. Depression leading to attempted suicide after bilateral DBS for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 1084-5
77. Houeto JL, Mallet L, Mesnage V, Montcel ST, Béhar C, Gargiulo M *et al*. Subthalamic stimulation in Parkinson Disease – behaviour and social adaptation. *Arch Neurol* 2006; 63: 1090-1095.