

## SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS DA DOENÇA DE PARKINSON

Dra. Elizabeth M. A. Barasnevicius Quagliato

### RESUMO

Os sintomas neuropsiquiátricos são parte integrante da doença desde a sua fase inicial. Depressão, ansiedade, apatia, psicose, déficit cognitivo e síndrome da desregulação dopaminérgica são sintomas que devem ser corretamente diagnosticados e tratados, pois interferem com a qualidade de vida dos pacientes e com o efeito do tratamento dos sintomas motores.

### ABSTRACT

Neuropsychiatric symptoms are part of the disease since its initial phase. Depression, anxiety, apathy, psychosis, cognitive impairment and dopaminérgica desregulação syndrome are symptoms that must be properly diagnosed and treated, they interfere with the quality of life of patients and the effect of treatment of motor symptoms.

### INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) caracteriza-se por sintomas motores que, pela sua gravidade, muitas vezes obscurecem os sintomas não motores. Bradicinesia, rigidez, tremor em repouso e alterações dos reflexos posturais são sintomas e sinais que se apresentam nas mais variadas combinações.

A DP acomete 1% dos indivíduos acima dos 65 anos de idade. Sua etiologia continua desconhecida e o diagnóstico é essencialmente clínico. Os sintomas motores tem início, em média, aos 55 anos e um período pré-sintomático incerto pode dificultar a análise dos fatores de risco.

A incidência anual da DP varia de 4,5 a 19/100.000 habitantes, aumenta com a idade e predomina nos homens (3:2). A prevalência é de 100 a 200/100.000 habitantes e o tempo médio de sobrevivência após o início dos sintomas é de 15 anos, sendo maior em pacientes que não apresentam demência.

Alguns sintomas não motores da DP podem preceder em anos o início do quadro motor. São eles o comprometimento do olfato, o transtorno comportamental do sono dos movimentos oculares rápidos e a constipação intestinal.

Os sintomas neuropsiquiátricos (SNP) podem anteceder o início do quadro motor. Determinados traços pré-mórbidos de personalidade, como timidez, cautela, inflexibilidade, pontualidade e depressão, podem representar manifestações precoces das alterações neuroquímicas da DP.

Estudos prospectivos longitudinais apontam para a alta incidência de SNP na evolução da DP. O Estudo multicêntrico de Sydney, que acompanhou 149 pacientes durante 15 a 18 anos, revelou que 84% dos pacientes apresentaram declínio cognitivo e 48% preenchem os critérios para demência. Alucinações e depressão foram relatadas por 50% dos pacientes, sonolência excessiva diurna ocorreu em 79%.

O estudo italiano PRIAMO avaliou o impacto dos sintomas não motores na qualidade de vida em 1072 pacientes com DP. Estes sintomas ocorreram em 98,6% dos pacientes e SNP em 67%. Os mais prevalentes foram ansiedade (56%), insônia (37%) e dificuldade de concentração (31%). A frequência dos SNP aumentou durante a evolução do quadro e com a sua gravidade. Pacientes com comprometimento cognitivo apresentavam mais apatia, déficit de atenção e memória, e SNP. A apatia relacionou-se à mais baixa pontuação da escala de qualidade de vida PDQ -39.

Os sintomas motores da DP resultam sobretudo da degeneração da via nigroestriatal, enquanto os déficits cognitivos e as alterações comportamentais têm sua origem na degeneração das vias dopaminérgicas e noradrenérgicas mesocortical e mesolímbica.

## **1. DEPRESSÃO**

A depressão é um dos principais SNP na DP e ocorre em 20 a 70% dos pacientes. O quadro apresenta gravidade variável, com predomínio das formas leves e moderadas. Um estudo brasileiro, que analisou 78 pacientes com DP sem demência, relatou uma prevalência de 23,1% de depressão maior .

Os instrumentos utilizados no diagnóstico da depressão na DP são a escala geriátrica de depressão com 15 ítems (tabela 1), o Inventário de Depressão de Beck, escalas de depressão de Hamilton e de Montgomery-Asberg e os critérios do DSM-IV . A escala Zung de auto-avaliação da depressão foi validada no nosso meio e mostrou bons índices de confiabilidade.

O diagnóstico de depressão na DP é complicado pela coexistência de sintomas como lentificação psicomotora, hipomimia e flutuações cognitivas.

**Tabela 1-Escala de depressão geriátrica- versão reduzida de Yesavage**

1 De uma forma geral, está satisfeito (a) com a sua vida	Sim ( )	Não ( )
2 Abandonou muitas das suas actividades e interesses?	Sim ( )	Não ( )
3 Sente que sua vida está vazia?	Sim ( )	Não ( )
4 Anda muitas vezes aborrecido(a)?	Sim ( )	Não ( )
5 Está bem-disposto a maior parte do tempo?	Sim ( )	Não ( )
6 Anda com medo que lhe vá acontecer alguma coisa má?	Sim ( )	Não ( )
7 Sente-se feliz a maior parte do tempo?	Sim ( )	Não ( )
8 Sente-se desamparado(a)?	Sim ( )	Não ( )
9 Prefere ficar em casa, em vez de sair e fazer outras coisas?	Sim ( )	Não ( )
10 Sente que tem mais problemas de memória do que as outras pessoas?	Sim ( )	Não ( )
11 Sente que é maravilhoso estar vivo(a)?	Sim ( )	Não ( )
12 Sente-se inútil nas condições actuais?	Sim ( )	Não ( )
13 Sente-se cheio de energia?	Sim ( )	Não ( )
14 Sente que a sua situação é desesperada?	Sim ( )	Não ( )
15 Acha que a maioria das pessoas está melhor que o (a) Senhor (a)?	Sim ( )	Não ( )

**5 ou mais respostas positivas indicam depressão; 11 ou mais depressão grave**

As publicações sobre a eficácia de medicamentos antidepressivos na DP são escassas. A nortriptilina e os demais tricíclicos demonstraram segurança e eficácia superior à da paroxetina (até 37,5 mg/d) num estudo controlado sobre o tratamento da

depressão associada à DP.

Cerca de 20% a 25% dos pacientes com DP fazem uso de antidepressivo em algum momento da sua evolução. Os medicamentos mais utilizados são os inibidores seletivos da recaptção da serotonina, embora seu papel no tratamento da depressão na DP ainda não tenha sido bem estabelecido.

O escitalopram, utilizado nas doses de 10 a 20 mg/d no tratamento da depressão maior, apresenta um perfil de poucos efeitos coleterais e baixa interação com o metabolismo de outras drogas, constituindo um boa indicação para pacientes polimedicados, como são os parkinsonianos. Um estudo aberto avaliou a eficácia do escitalopram em 14 pacientes com depressão maior e DP e, embora a tolerância tenha sido boa, o índice de resposta foi de apenas 21% e o de remissão 14%. Metade dos pacientes apresentou melhora nos critérios da impressão clínica global.

Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina podem induzir, em pacientes não parkinsonianos, acatisia, distonia, parkinsonismo e discinesia tardia. Na DP podem piorar os sintomas motores em alguns pacientes. O tratamento com inibidores seletivos da recaptção da serotonina pode melhorar os sintomas da ansiedade associada à depressão na DP e não piora a cognição.

Outras modalidades terapêuticas, como estimulação magnética transcraniana, eletroconvulsoterapia e psicoterapia não apresentam bons resultados. Embora a nortriptilina e a desipramina sejam as drogas com maior evidencia de eficácia no tratamento da depressão associada à DP, os inibidores seletivos da recaptção da serotonina são amplamente utilizados no nosso meio, com resultados favoráveis e poucos efeitos colaterais. O efeito antidepressivo dos agonistas dopaminérgicos não foi documentado em estudos bem estruturados, porém, dentre os 1351 pacientes do estudo espanhol TRAPÉCIO, os menores índices de depressão foram os dos pacientes que utilizavam agonistas dopaminérgicos .

A mirtazapina pode ser útil no manejo de pacientes com DP com depressão e anorexia, pois seu efeito colateral é aumento do peso.

## **2. ANSIEDADE**

Os transtornos de ansiedade são frequentes na DP, sendo observados em 51% dos 450 pacientes do estudo francês DoPaMiP<sup>8</sup>, 55,5% dos 1072 pacientes do estudo italiano PRIAMO<sup>3</sup> e 69% dos 1351 pacientes do estudo espanhol TRAPECIO.<sup>9</sup>

Um estudo que avaliou 127 pacientes com DP detectou ansiedade presente no momento em 43% e em alguma fase da vida em 49% dos pacientes. O transtorno de ansiedade não especificado foi o mais comum (30%), seguido de fobias específicas (24%), síndrome do pânico (10%) e fobia social. Neste estudo 20% dos pacientes apresentaram dois ou mais transtornos de ansiedade. A síndrome do pânico foi observada em 13 pacientes, sendo mais prevalente nos que apresentaram DP mais jovens (50,3 vs. 61 anos), nos que apresentavam mais flutuações motoras (77% vs. 39%), e distonia matinal (38% vs. 13%).<sup>10</sup>

A ansiedade na DP é provavelmente sub-diagnosticada e muitas vezes não recebe tratamento adequado.

Depressão e ansiedade na DP são co-morbidades preditoras da auto-percepção do estado de saúde, que representa o impacto da saúde na função global. Ambas ocorrem num grande número de pacientes, associadas a outros sintomas não motores. A gravidade da ansiedade associa-se a uma baixa pontuação na escala de qualidade de vida PDQ-39, mesmo tendo sido controlados os sintomas motores.

Os transtornos de ansiedade compreendem um grupo heterogêneo de condições, que vão desde fenômenos episódicos (síndrome do pânico) a quadros persistentes. A ansiedade pode se relacionar ao quadro clínico da DP, estando presente durante as flutuações motoras, principalmente no período *off* ou durante as discinesias. Alguns pacientes desenvolvem fobia social relacionada à exposição pública dos sintomas motores, resultando numa ansiedade incapacitante, pelo medo de que os sintomas motores prejudiquem a sua função.

Apesar de frequentes e com impacto na qualidade de vida dos pacientes, tanto o diagnóstico quanto o tratamento dos transtornos de ansiedade foram pouco avaliados até o momento. Uma análise crítica de sete escalas de quantificação de ansiedade, já utilizadas em estudos com parkinsonianos, salienta que nenhuma delas foi especificamente validada nesta subpopulação.

A adequação do tratamento dopaminérgico pode melhorar a ansiedade dos pacientes com flutuações motoras, visto a ansiedade ser um sintoma frequente no final do efeito da dose de levodopa.

Não há estudos que investigaram primariamente o tratamento dos transtornos de ansiedade na DP. Possivelmente, a nortriptilina reduz sintomas ansiosos em pacientes com depressão associada à DP.

A estimulação cerebral profunda bilateral do núcleo subtalâmico com objetivo primário de controle motor, mostrou redução de sintomas de ansiedade como desfecho secundário.

Benzodiazepínicos podem ser utilizados com cautela e por curto tempo no controle de sintomas ansiosos, pois aumentam as quedas e pioram a cognição.

### **3. APATIA**

Apatia é uma condição psicológica caracterizada por um estado emocional de indiferença, falta de emoção ou motivação de um indivíduo perante algo ou alguma situação. As estruturas envolvidas na apatia são principalmente os gânglios basais e o sistema de recompensa, tendo a dopamina como o seu principal neurotransmissor. Essas regiões, além do cortex préfrontal, são responsáveis pelo processo de tomada de decisão, modulando o comportamento em resposta à recompensa. A dopamina atua para nos dar uma recompensa: nos faz sentir bem e satisfeitos por aquela ação tomada.

A apatia é um SNP frequentemente relatado na DP, mas sua prevalência e correlações clínicas ainda não são bem conhecidas. Através de revisão sistemática e metanálise foram obtidos dados de 1702 publicações, selecionando-se 23 estudos. A prevalência de apatia foi de 39,8%, sendo mais frequente nos pacientes mais idosos e nos que apresentaram menor pontuação na avaliação do estado mental através do minimal. Pacientes com apatia apresentaram risco 2,2 vezes maior de ter depressão, uma pontuação mais alta na Escala Unificada d DP (UPDRS) e um grau maior de incapacidade. Metade dos pacientes com apatia apresentava depressão, sendo semelhante essa proporção quando se excluiu comprometimento cognitivo.

No estudo Trapecio 48% dos pacientes apresentavam apatia, sendo o SNP predominante em 12% deles e associou-se a depressão, psicose e ansiedade nos demais.

A apatia emergiu como um sintoma independente nos pacientes com DP não dementes, indicando a necessidade de um tratamento específico para este sintoma.

O tratamento da apatia melhora a qualidade de vida dos pacientes, reduz a carga do cuidador e reduz o comprometimento cognitivo devido à melhora da função executiva.

Um estudo controlado multicêntrico visando determinar marcadores para a progressão da DP avaliou os SNP em pacientes na fase inicial, sem tratamento. Apresentaram CCL 9% dos pacientes, 14% deles apresentaram depressão (vs 7% dos controles), e o número de ansiosos e apáticos era maior que nos controles. Apenas 3% apresentava psicose.

Uma pesquisa visando avaliar a presença de apatia em 95 pacientes com DP de novo mostrou uma incidência de 18,95%, associando-se à depressão em 5 pacientes. A gravidade dos sintomas motores e o comprometimento cognitivo foram maiores nos pacientes com apatia, que também se relacionou a fadiga, anedonia e a sintomas motores mais acentuados.

#### 4. PSICOSE

Caracteriza-se pela presença de alucinações ou delírios e ocorre apenas nos pacientes com DP que recebem tratamento anticolinérgico ou dopaminérgico. Cerca de 50% dos pacientes apresenta esses sintomas durante a evolução da DP.

A presença de sintomas psicóticos aumenta a chance de internação em asilo e de morte. Nos pacientes com psicose, a alucinação é o sintoma mais frequente, ocorrendo em 23,8%. As alucinações visuais predominam e seu conteúdo é de seres humanos, parentes vivos ou mortos, que conversam com o paciente. Outras alucinações são animais, monstros ou sombras. Alguns relatam sintomas somáticos, como a sensação de sentir insetos andando sobre a sua pele. Alucinações auditivas são mais raras e associam-se às visuais.

Delírios de conteúdo religioso são as mais frequentes, mas podem ocorrer delírios

de culpa, ciúmes, leitura da mente, grandeza, perseguição. A maioria dos pacientes com delírios religiosos tem a convicção de que Deus os está punindo pelos seus atos prévios e, desse modo, não podem se livrar dessa doença.

Pacientes com psicose tendem a ser mais idosos, apresentaram o início do quadro de DP mais tardiamente e apresentam mais tempo de doença se comparados com os que não apresentam psicose.

O tratamento dos sintomas psicóticos deve ser feito com neurolépticos de segunda geração -risperidona, olanzapina, quetiapina, clozapina, ziprasidona e aripiprazole. Essas drogas bloqueiam com menor intensidade os receptores dopaminérgicos D2 e apresentam menor risco de acentuar os sintomas parkinsonianos. Estudos controlados com placebo demonstraram de que doses baixas de clozapina (até 50 mg/d) são eficazes e com efeitos colaterais semelhantes ao placebo no controle dos sintomas psicóticos associados à DP.<sup>16</sup>

A clozapina deve ser monitorizada com hemogramas periódicos, devido à possibilidade de produzir agranulocitose, que ocorre em 1,3% dos casos. A frequência dos hemogramas deve ser semanal nos primeiros 6 meses, quinzenal nos 6 meses seguintes e mensal após esse período.

A quetiapina apresenta eficácia semelhante à clozapina, com maior possibilidade de desencadear sintomas extra-piramidais. A olanzapina e a risperidona também pioram os sintomas parkinsonianos.

Há apenas estudos não controlados e com poucos pacientes avaliando a eficácia e segurança da ziprasidona e do aripiprazole no tratamento da psicose associada à DP, não sendo possível concluir-se sobre eficácia ou segurança desses medicamentos.

O tratamento da psicose associada à DP deve iniciar com a suspensão ou redução de medicamentos com potencial para desencadear sintomas psicóticos, como biperideno, selegilina, amantadina e agonistas dopaminérgicos. Nos casos de início recente, principalmente quando associados a confusão mental, flutuações da atenção e alteração do ciclo sono-vigília, faz-se necessária investigação de causas clínicas que possam estar desencadeando esse quadro, como infecções ou distúrbios hidroeletrólíticos.

O uso prolongado de antipsicóticos em idosos eleva o risco de complicações cardiovasculares. Por esse motivo, essa informação deve ser discutida com pacientes e familiares e o uso das drogas em questão deve ser limitado ao menor tempo possível.

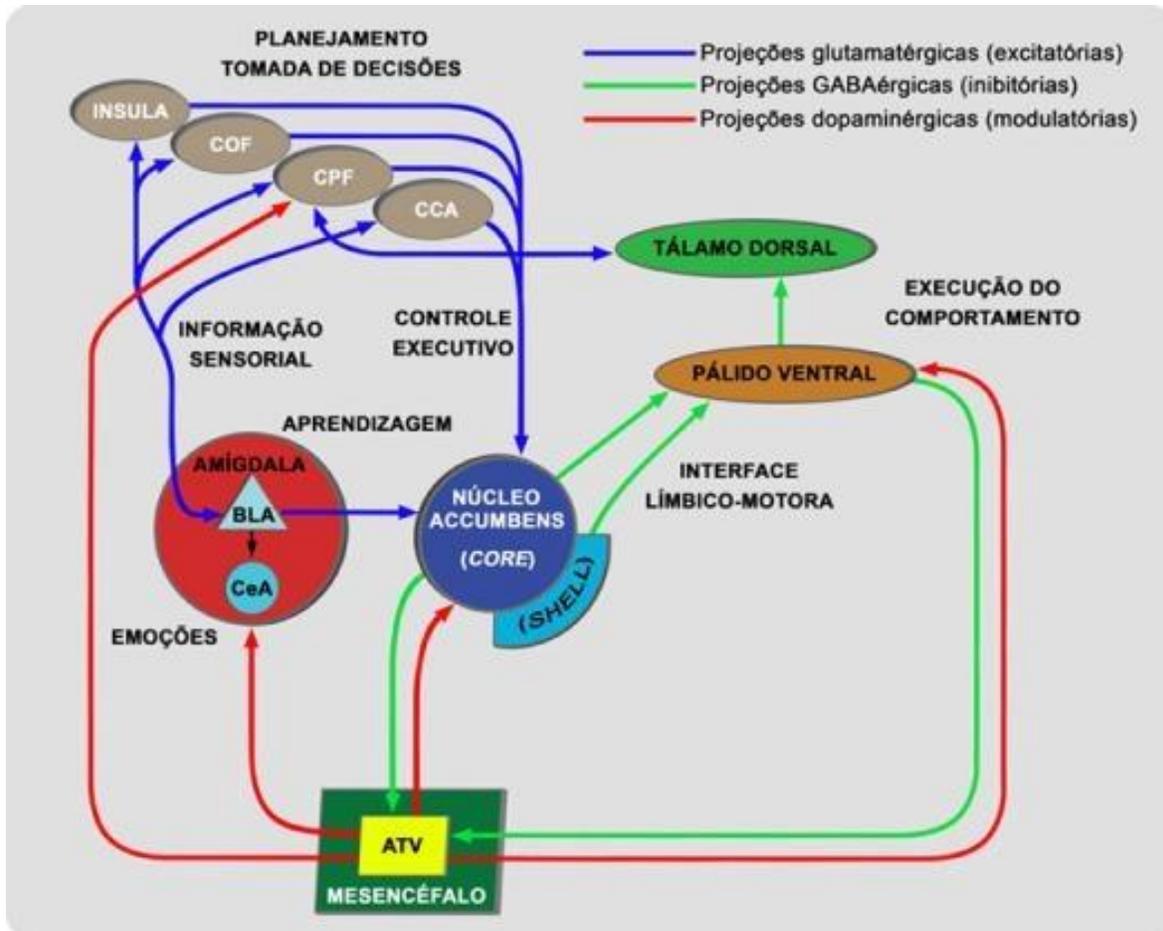
## 5 . COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE E DEMÊNCIA

O comprometimento cognitivo pode ocorrer desde os primeiros anos da evolução e deve ser corretamente diagnosticado. Observa-se comprometimento cognitivo leve (CCL) em 25,8% e demência em 24 a 31% dos pacientes. A incidência de comprometimento cognitivo aumenta durante a evolução - na fase final, 60 a 83% dos pacientes apresentam este sintoma. A frequência de demência atribuída à DP é de 3 a 4 % na população.

Uma publicação do norueguesa analisou do ponto de vista cognitivo 1.346 pacientes com DP, tendo diagnosticado CCL em 25,8% . O domínio mais frequentemente comprometido foi o da memória (13,3%), seguido pela função visuoespacial (11%) e pela atenção/função executiva (10,1%). O CCL associou-se a idade avançada, e início mais tardio do quadro, gênero masculino, depressão, sintomas motores mais graves e estágio avançado da doença.

Os neurotransmissores envolvidos no comprometimento cognitivo na DP são dopamina (distúrbio das funções executivas), noradrenalina (deficit de atenção), serotonina (depressão, que compromete a cognição), a acetilcolina (memória) e o glutamato (papel ainda não totalmente conhecido). Na DP ocorre precocemente diminuição da acetilcolina cortical, principalmente nas regiões posteriores. Estudos funcionais com PET revelam déficit colinérgico cortical semelhante ao da doença de Alzheimer.

Estruturas do córtex contribuem para funções executivas como planejamento e tomadas de decisões. O córtex pré-frontal, órbito-frontal e o núcleo basolateral da amígdala interagem no processamento da informação sobre o valor do estímulo e dos reforçadores. O núcleo central da amígdala controla uma variedade de respostas do tronco encefálico, incluindo respostas autonômicas. O núcleo accumbens participa da interface entre o sistema límbico-motor, modulando a atividade do tálamo. (figura 1)



**Figura 1- Esquema simplificado das vias envolvidas com as funções executivas e motivação**

ATV- área tegmental ventral; BLA- núcleo basolateral da amígdala; CeA- núcleo central da amígdala; CCA- córtex cingulado anterior; COF- córtex órbito-frontal; CPF- córtex pré-frontal.

O comprometimento cognitivo na DP é frontal e subcortical. Déficits frontais (comprometimento da função executiva) resultam da desconexão ou hipoestimulação a partir dos gânglios da base.

Os circuitos dopaminérgicos envolvidos no comprometimento cognitivo na DP são o dorsolateral (memória de trabalho, planejamento, mudança de plano), orbital (controle do comportamento baseado na recompensa e administração do risco) e o cíngulo anterior (planejamento, tomada de decisões).

A demência na DP caracteriza-se pelo comprometimento heterogêneo da memória, sendo maior a dificuldade na recuperação do que na codificação. A média de tempo entre o início dos sintomas motores e a demência é de 10 anos. São fatores preditores para demência idade igual ou maior que 72 anos no início do quadro, fluência semântica menor que 20 palavras em 90 segundos e incapacidade de copiar a figura da intersecção dos pentágonos. Os 3 combinados geram risco 88 vezes maior de desenvolver demência nos primeiros 5 anos da doença.

Pacientes com instabilidade postural e dificuldade para andar apresentam maior comprometimento cognitivo do que os que têm predomínio de tremor.

Os instrumentos para diagnosticar CCL e demência na DP são o Mini-mental, o DSM-IV (critério 294.1), a Escala Clínica de Pontuação da Demência (CDR), a Escala Mattis de Demência e o Montreal Cognitive Assessment (MOCA- [www.mocatest.org](http://www.mocatest.org) )

As comorbidades que podem comprometer a cognição na DP são doença cerebrovascular relevante, intoxicações por drogas, doenças sistêmicas e depressão grave.

A doença dos corpos de Lewy, caracterizada por cognição flutuante, alterações marcantes da atenção, alucinações visuais, quedas, rigidez e acinesia com predomínio axial e sintomas cognitivos após menos de um ano do início do quadro motor é um diagnóstico diferencial com a demência da DP.

O tratamento da disfunção cognitiva na DP varia conforme o tempo de evolução da doença. Na fase inicial, o tratamento dopaminérgico melhora parcialmente a disfunção executiva. Quando surge o encurtamento da duração do efeito da levodopa, um excesso de levodopa pode acarretar piora cognitiva. A rasagilina melhora significativamente a atenção dos pacientes com DP sem demência, sem modificar outros domínios da cognição. O treino cognitivo realça a liberação da dopamina.

O tratamento da disfunção noradrenérgica contribui para a disfunção executiva. A atomoxetina (25-100 mg/dia), inibidor da recaptção da epinefrina, aumenta a função noradrenérgica e melhora a disfunção executiva, sonolência diurna e depressão.

As medicações para o tratamento da disfunção colinérgica apresentam impacto positivo na avaliação global, função cognitiva, distúrbios comportamentais e escalas de avaliação das atividades da vida diária. Há evidências de que a rivastigmina e a memantina sejam efetivas no tratamento demência associada à DP. Algumas evidências

apontam para a existência de um possível efeito benéfico da donepezila. Não há evidências suficientes para apoiar ou refutar o uso da galantamina no tratamento da demência associada à DP.

O comprometimento cognitivo na DP interfere na qualidade de vida, na sobrevivência, leva à internação em asilo e aumenta os gastos com a saúde do paciente.

## 5. SÍNDROME DA DESREGULAÇÃO DOPAMINÉRGICA

Caracteriza-se pela compulsão para ingerir doses extras da medicação dopaminérgica mesmo sem ter necessidade, além de comportamentos motores estereotipados, repetitivos e complexos, denominados “punding”. Durante o efeito máximo da medicação, podem surgir manifestações de hipomania e a sua retirada induz tristeza, lentidão psicomotora, fadiga ou apatia.

Os transtornos do controle dos impulsos podem se associar à síndrome de desregulação dopaminérgica e geralmente são causados pelo tratamento com agonistas dopaminérgicos. Os pacientes podem apresentar comportamentos compulsivos de colecionar, ordenar, montar ou desmontar (*punding*), jogo patológico, compulsão por compras, alimentação e hipersexualidade.

Os sintomas geralmente desaparecem ao se interromper o uso do agonista (pramipexole e ropinorole). Outras opções terapêuticas são amantadina, antipsicóticos atípicos ou estimulação cerebral profunda do núcleo sub- talâmico ou globo pálido.

## 6. REFERÊNCIAS

1. Quagliato LB1, Viana MA, Quagliato EM, Simis S. **Olfactory dysfunction in Parkinson's disease**. Arq Neuropsiquiatr. 2007 Sep;65(3A):647-52.
2. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Tractinsky R. **Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years**. Mov Disord 2005; 20(2):190-199.
3. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, Bottacchi E,

- Cannas A, Ceravolo G, Ceravolo R, Cicarelli G, Gaglio RM, Giglia RM, Iemolo F, Manfredi M, Meco G, Nicoletti A, Pederzoli M, Petrone A, Pisani A, Pontieri FE, Quatralo R, Ramat S, Scala R, Volpe G, Zappulla S, Bentivoglio AR, Stocchi F, Trianni G, Dotto PD, 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):1641-1649.
4. Chagas MH, Tumas V, Loureiro SR, Hallak JE, Trzesniak C, de Sousa JP, Rodrigues GG, Santos Filho A, Crippa JA. **Validity of a Brazilian version of the Zung self-rating depression scale for screening of depression in patients with Parkinson's disease.** *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16:42-45.
  5. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, Bienfait K, Dicke A. **A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression.** *Neurology* 2009;72:886-892.
  6. Weintraub D, Taraborelli D, Morales KH, Duda J E, M.D., Katz IR, Stern MB. **Escitalopram for Major Depression in Parkinson's Disease: An Open-Label, Flexible-Dosage Study.** *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006; 18(3): 377-383.
  7. Cardoso F, Correa Neto Y et al. In Dias-Tosta E, Rieder CRM, Borges V, Correa Neto Y at al. **Doença de Parkinson- Recomendações**; ed Omnifarma, 2<sup>a</sup> ed, São Paulo, 2011. **Tratamento das complicações neuropsiquiátricas:** pág 59-75.
  8. Nègre-Pagès L, Grandjean H, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Fourrier A, Lépine JP, Rascol O, DoPaMiP Study Group. **Anxious and depressive symptoms in Parkinson's disease: the French cross-sectionnal DoPAMiP Study.** *Mov Disord* 2010;25:157-166.
  9. Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Garcia-Sánchez C, Gironell A, Trapecio Group Study: **prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia.** *Mov Disord* 2008;23:1889-1896.
  10. Pontone GM, Williams JR, Anderson KE, Chase G, Goldstein SG, Grill S, Hirsch ES, Lehmann S, Little JT, Margolis RL, Rabins PV, Weiss HD, Marsh L. **Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease.** *Mov Disord* 2009; 24:1333-1338.
  11. Pontone GM, Williams JR, Anderson KE, Chase G, Goldstein SG, Grill S, Hirsch ES, Lehmann S, Little JT, Margolis RL, Rabins PV, Weiss HD, Marsh L. **Anxiety and self-perceived health status in Parkinson's disease.** *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17(4):249-254.
  12. den Brok MG1, Dalen JW, van Gool WA, Moll van Charante EP, de Bie RM, Richard E. **Apathy in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis.** *Mov Disord* 2015; Mar 18. doi: 10.1002/mds.26208.

13. Weintraub D1, Simuni T, Caspell-Garcia C, Coffey C, Lasch S, Siderowf A, Aarsland D, Barone P, Burn D, Chahine LM, Eberling J, Espay AJ, Foster ED, Leverenz JB, Litvan I, Richard I, Troyer MD, Hawkins KA; and the Parkinson's Progression Markers Initiative. **Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease.** *Mov Disord.* 2015 Mar 4. doi: 10.1002/mds.26170.
14. Dujardin K1, Langlois C, Plomhause L, Carette AS, Delliaux M, Duhamel A, Defebvre L. **Apathy in untreated early-stage Parkinson disease: relationship with other non-motor symptoms.** *Mov Disord.* 2014;29(14):1796-1801.
15. Goetz CG. **New Developments in depression, anxiety, compulsiveness, and hallucinations in Parkinson's disease.** *Mov Disord* 2010;25(Suppl 1):S104-S109.
16. Rai NK, Goyal V, Kumar N, Shukla G, Srivastava AK, Singh S, Behari M. **Neuropsychiatric co-morbidities in non-demented Parkinson's disease.** *Ann Indian Acad Neurol.* 2015; 18(1): 33–38.
17. Aarsland D1, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, Burn D, Barone P, Pagonabarraga J, Allcock L, Santangelo G, Foltynie T, Janvin C, Larsen JP, Barker RA, Emre M. **Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis.** *Neurology* 2010;75(12):1062-1069.
18. Hilker R1, Thomas AV, Klein JC, Weisenbach S, Kalbe E, Burghaus L, Jacobs AH, Herholz K, Heiss WD. **Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways.** *Neurology.*2005;65(11):1716-1722.
19. Burn DJ, Rowan EN, Allan LM, Molloy S, O'Brien JT, McKeith IG. **Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 May;77(5):585-589.
20. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B. **Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease.** *Mov Disord.* 2007 Sep 15;22(12):1689-1707.
21. París AP, Saleta HG, de la Cruz Crespo Maraver M, Silvestre E, Freixa MG, Torrellas CP, Pont SA, Nadal MF, Garcia SA, Bartolomé MV, Fernández VL, Bayés AR. **Blind randomized controlled study of the efficacy of cognitive training in Parkinson's disease.** *Mov Disord.* 2011 Jun;26(7):1251-1258.
22. Marsh L1, Biglan K, Gerstenhaber M, Williams JR. **Atomoxetine for the treatment of executive dysfunction in Parkinson's disease: a pilot open-label study.** *Mov Disord.* 2009;24(2):277-282.
23. Tumas V, Haddad MS et al. In Dias-Tosta E, Rieder CRM, Borges V, Correa Neto Y at

al. **Doença de Parkinson- Recomendações**; ed **Omnifarma**, 2<sup>a</sup> ed, São Paulo, 2011.  
**Tratamento da demência na Doença de Parkinson** : pág 77-83.