

ATUALIZAÇÃO DE TEMA



Manejo dos Sintomas Não Motores na Doença de Parkinson

Non-Motor Symptoms Management in Parkinson's Disease

Pedro José da Silva Júnior^{1*}, Karla Oliveira Couto¹, Maria Clara Carvalho Silva de Amorim¹, Rubson Soares Rocha¹, Marcel Leal Ribeiro¹, Luciana Barberino Rocha Ximenes¹, Daniel Lordelo San Martín¹, Renan Carvalho Castello Branco¹, Davidson França Pereira¹, Daniel Santana Farias¹, Pedro Antônio Pereira de Jesus¹

¹Santa Casa de Misericórdia da Bahia, Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brazil

Correspondence addresses:

Dr. Pedro José da Silva Jr.
pedrojsj@gmail.com

Received: December 15, 2021

Revised: January 26, 2022

Accepted: February 17, 2022

Published: March 28, 2022

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2022 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Embora a Doença de Parkinson (DP) tenha sido tradicionalmente considerada uma desordem do sistema motor por um longo tempo, atualmente, é reconhecida como uma condição complexa com diversas características clínicas que incluem desordens neuropsiquiátricas e outras manifestações não motoras, além de sua sintomatologia motora. Atualmente, a Doença de Parkinson deve ser entendida como uma desordem sistêmica pelos vastos sintomas motores e não motores que estão associados a essa condição. Os sintomas não motores na DP são variados e podem preceder o diagnóstico da DP em até décadas e influem diretamente na qualidade de vida do indivíduo. Daí a importância de os sintomas não motores serem buscados de forma ativa pelo profissional que acompanha o paciente com DP. A gestão desses sintomas não motores deve ser individualizada, levando sempre em consideração as comorbidades e a respectiva farmacoterapia em uso.

Palavras chave: Doença de Parkinson; Sintomas Não Motores; Manejo Clínico.

Although Parkinson's Disease (PD) has traditionally been considered a disorder of the motor system for a long time. It is currently recognized as a complex condition with several clinical features that include neuropsychiatric disorders and other non-motor manifestations and its motor symptomatology. Currently, Parkinson's Disease must be understood as a systemic disorder due to the vast motor and non-motor symptoms associated with this condition. The non-motor symptoms in PD are varied and may precede the diagnosis of PD by up to decades and directly influence the individual's quality of life. Hence the importance of non-motor symptoms being actively sought by the professional accompanying the patient with PD. The management of these non-motor symptoms must be individualized, always considering the comorbidities and the respective pharmacotherapy in use.

Keywords: Parkinson's Disease; Non-Motor Symptoms; Clinical Management.

A Doença de Parkinson (DP) foi documentada pela primeira vez em 1817 por James Parkinson em sua clássica monografia intitulada: "An Essay on the Shaking Palsy". Neste documento, James Parkinson não só já descrevia de forma objetiva os sintomas motores presentes na então desconhecida síndrome "tremulante paralisante", como também, já relatava alguns sintomas não motores (SNMs) relacionados à doença e a incapacitação na qualidade de vida que esses promoviam no doente.¹

A Doença de Parkinson é a segunda causa mais comum de doença neurodegenerativa e afeta entre 100 e 200 por 100.000 pessoas com mais de 40 anos.² Nas últimas décadas, a carga global da DP mais do que dobrou – em 2016, 6,1 milhões de indivíduos tinham DP globalmente, em comparação com 2,5 milhões em 1995 –, sendo resultado do aumento do envelhecimento populacional, com contribuições potenciais da maior duração do tempo da doença e de fatores ambientais.³

A DP é incomum em pessoas com menos de 40 anos e a incidência da doença aumenta rapidamente ao longo dos 60 anos, com uma idade média de diagnóstico de 70,5 anos², e estima-se que homens têm um risco 1,4 vezes maior do que as mulheres de desenvolver DP.³

Embora a DP tenha sido tradicionalmente considerada uma desordem do sistema motor por um longo tempo, atualmente, é reconhecida como uma condição complexa com diversas características clínicas que incluem desordens neuropsiquiátricas e outras manifestações não motoras, além de sua sintomatologia motora.⁴

O Complexo da Doença de Parkinson

Com o advento da tecnologia e pelo maior interesse científico em estudar a Doença de Parkinson, tivemos um maior entendimento acerca da fisiopatologia relacionada à doença, o que possibilitou o desenvolvimento do grande arsenal farmacológico disponível atualmente para tratamento da DP.

As principais características clínicas da DP são: tremor, bradicinesia e rigidez. Uma quarta característica, instabilidade postural, é comumente mencionada, embora, geralmente, está presente no curso tardio evolutivo da doença.⁵ A gravidade dos sintomas motores parece ser um preditor independente de mortalidade em pacientes com DP,⁶ mas, atualmente, é sabido que os sintomas motores da Doença de Parkinson é apenas a “ponta do iceberg” do complexo clínico que envolve a doença. Assim, a DP passa a ser encarada não apenas como uma síndrome motora e sim como

uma doença multissistêmica que envolve outras regiões do sistema nervoso central e periférico.⁴

Fisiopatologia

A fisiopatologia da DP não era bem compreendida até o início do século XX, quando o patologista alemão Frederick Lewy, em 1912, descreveu a possibilidade de inclusões citoplasmáticas neuronais em uma variedade de regiões do cérebro. Pouco tempo depois, em 1919, o pesquisador Tretiakoff observou que a anormalidade mais proeminente na DP era a perda de neurônios que estavam localizados na *pars compacta* da substância negra do mesencéfalo. Na década de 1950, os pesquisadores descobriram a importância que a dopamina exercia nos circuitos dos núcleos da base e a sua depleção nos gânglios da base como a chave para a compreensão da fisiopatologia e da bioquímica patológica da DP e o seu respectivo tratamento.⁷

A perda neuronal e a gliose, particularmente na *pars compacta* da substância negra e no *locus ceruleus pontino*, são anormalidades típicas encontradas nos cérebros de pacientes com DP. A degeneração neuronal também está presente no núcleo dorsal do vago, na medula espinal e em outros núcleos do tronco cerebral.⁸

Não há consenso sobre quais critérios patológicos são necessários para o diagnóstico de DP, mas a maioria dos investigadores acredita que os corpos de Lewy (inclusões intracitoplasmáticas compostas principalmente por alfa-sinucleína) constituem a marca patológica da doença.⁸ Em pacientes com DP, os corpos de Lewy são vistos na substância negra, no núcleo basal de Meynert, no *locus ceruleus*, no córtex cerebral, nos gânglios simpáticos, no núcleo vagal dorsal, no plexo mioentérico dos intestinos e no sistema simpático cardíaco, estando o depósito dos corpos de Lewy nestes segmentos, intimamente relacionado com a vasta gama de sintomas motores e não motores relacionados à doença.⁹

Na visão tradicional, o processo patológico da DP começa com a degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra. Porém, a

progressão postulada e mais atualmente aceita da evolução patológica da doença foi a do modelo de estadiamento proposto pelo neuropatologista Heiko Braak em 2003.¹⁰ Braak propôs que as alterações patológicas da DP começam na parte mais caudal do tronco cerebral (exemplo do núcleo dorsal do vago), no bulbo olfatório, e em regiões mais periféricas (exemplo do plexo mioentérico) – estágio de Braak I e II, progredindo rostralmente ao longo de anos para a região mesencefálica – estágios II e IV – e após para o córtex cerebral e áreas límbicas – estágios V e VI – em um processo de seis estágios (Figura 1).¹⁰

O modelo proposto por Braak conceitua a Doença de Parkinson não apenas como uma doença com envolvimento da transmissão dopaminérgica. É uma doença neurodegenerativa multissistêmica, onde ocorre acometimento de vias serotoninérgicas, noradrenérgicas, colinérgicas, dentre outras. Por isso, o espectro clínico motor e não motor da DP é bastante amplo.^{11,12}

Sintomas Não Motores na Doença de Parkinson

Transtornos do Sono

Os distúrbios do sono associados à DP que afetam entre 55 e 80% dos pacientes com DP

incluem: insônia, sonolência diurna excessiva, síndrome das pernas inquietas e distúrbio de comportamento do sono REM (DCR).¹³

Em um estudo realizado por Tandberg e colaboradores (1998), cerca de dois terços de todos os pacientes com DP relataram um distúrbio do sono.¹⁴ Nas formas mais brandas, as alterações durante o sono podem estar restritas apenas à fragmentação do sono noturno (muitas vezes relacionadas com outros SNMs, como incontinência urinária, por exemplo). No entanto, quando combinados com outras alterações como síndrome das pernas inquietas e movimentos periódicos dos membros durante o sono, esses problemas podem se agravar e levar à insônia e à sonolência diurna excessiva subsequente como consequência.

Insônia

A insônia é uma condição relatada em cerca de 54 a 60% dos pacientes com DP, como observada em um estudo prospectivo¹⁵ e, muitas vezes, está associada a sintomas depressivos e com a duração evolutiva da Doença de Parkinson. Em estudos anteriores, estima-se que cerca de 40% dos pacientes com DP utilizem algum medicamento para dormir, o que traduz em uma taxa bastante

Figura 1. Estágios da Doença de Parkinson (Braak).

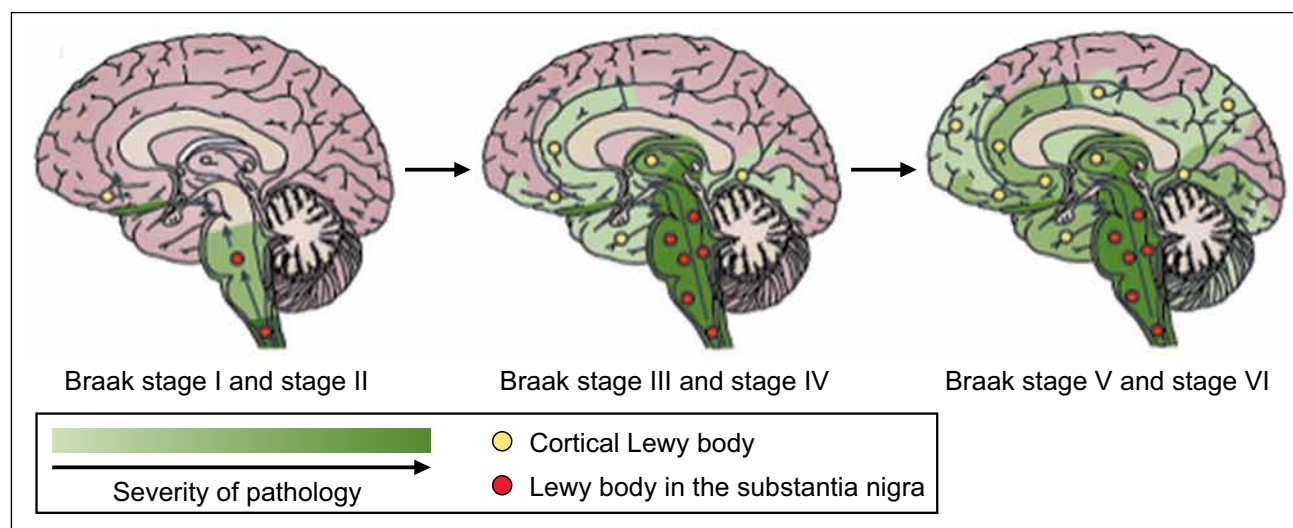


Figura 1. Braak staging - H. Braak et al. *Neurobiology of Aging* 24 (2003) 197-211.

significativa se comparada à população geral, levando-se em consideração que a maior parte dos pacientes são idosos com comorbidades e que, possivelmente, já possuem um esquema terapêutico vasto para o controle de sintomas motores relacionados à DP.¹⁶

Alguns fatores específicos estão intimamente ligados ao desenvolvimento de insônia nos pacientes com DP. As causas mais comuns para o aumento na frequência do despertar durante a noite nesses pacientes são: noctúria – muitas vezes manifestada em pacientes com DP com alteração autonômica –, acinesia noturna ou dificuldade para se virar na cama durante a noite, câibras, distúrbio comportamental do sono REM e dor.¹⁷

Assim, o manejo da insônia do paciente com DP vai além da simples introdução de mais uma classe medicamentosa dentro de um vasto esquema terapêutico inerente à doença. É necessária uma anamnese adequada, a definição do tipo de insônia (inicial, de manutenção ou terminal) e o reconhecimento de outros sintomas não motores relacionados ao desencadeamento deste transtorno do sono. Correção da noctúria com medidas farmacológicas e não farmacológicas, correção de flutuações motoras noturnas com a revisão do esquema terapêutico para os sintomas motores e tratamento de outras condições associadas como depressão e apneia obstrutiva do sono são fundamentais no gerenciamento da insônia no paciente com Doença de Parkinson.¹⁸

Algumas estratégias terapêuticas farmacológicas podem ser implementadas, a exemplo da rotigotina, avaliada em um estudo com análise através de polissonografia, em que se observou que o adesivo de rotigotina reduz a atividade motora noturna, duração da vigília após o início do sono, episódios de noctúria e dor. A rotigotina também reduz a frequência e a duração dos episódios de sonolência diurna e melhora a qualidade de vida dos pacientes com Doença de Parkinson.¹⁹ Nos casos em que a terapia farmacológica é necessária, eszopiclona, zolpidem, trazodona e melatonina podem ser úteis. A eszopiclona foi testada em 30 pacientes com

DP com insônia em um estudo controlado por placebo; este medicamento não aumenta o tempo total de sono, mas reduz os despertares durante a noite e melhora a qualidade do sono do paciente.²⁰ O uso de zolpidem para insônia em pacientes com DP ainda é debatido porque faltam ensaios clínicos randomizados nessa população, levando em consideração que a sonolência e o risco de quedas são efeitos colaterais relevantes na DP. Além disso, a trazodona, um dos medicamentos mais utilizados para insônia em idosos com perfil de segurança, pode apresentar possíveis efeitos colaterais como aumento das taxas de quedas, tontura e prejuízo na memória de curto prazo.²¹ A melatonina é estabelecida como eficaz em melhorar a percepção dos pacientes sobre a qualidade do sono e, de forma geral, considerando a desregulação do ciclo circadiano sono-vigília que afeta pacientes com DP; assim, a melatonina é eficaz e possui um bom perfil de segurança.²¹

Sonolência Diurna Excessiva (SDE)

A sonolência diurna excessiva, descrita pela primeira vez como “ataque do sono” é caracterizada por sonolência repentina e irresistível sem consciência de adormecer.²¹ A prevalência de SDE na DP varia de acordo com a metodologia do estudo, mas as estimativas variam de 21 a 43% dos pacientes com Doença de Parkinson e aumenta com a progressão da doença.^{22,23} Alguns pacientes podem estar apenas sonolentos, enquanto outros têm episódios adicionais de sono não intencionais ou “ataques” de sono súbitos²⁴ e essas condições podem ser um perigo para pacientes com DP que dirigem e que fazem uso, especialmente, de agonistas dopaminérgicos.²⁵

A SDE na DP é provavelmente multifatorial. Possíveis fatores de risco incluem dificuldade para dormir à noite, depressão, demência, tratamento com agonistas dopaminérgico, alta carga de doenças comórbidas e sexo masculino.^{26,27}

O tratamento da SDE na DP torna-se desafiador. Inicialmente, é necessário identificar e tratar possíveis fatores associados que possam

perturbar o sono e retirar ou reduzir possíveis medicamentos causadores de hipersonia, como antidepressivos, antipsicóticos ou sedativos, além de rever o esquema utilizado para tratamento dos sintomas motores da Doença de Parkinson, em que a associação de levodopa com agonistas dopaminérgicos mostra um maior risco para a ocorrência de SDE.^{21,28}

Na abordagem da sonolência diurna excessiva, inicialmente, é importante orientar os pacientes para realização de higiene do sono. Algumas terapias farmacológicas podem ser empregadas como o uso de drogas estimulantes como o modafinil que mostrou melhora a sonolência diurna de pacientes com DP em alguns estudos.²⁹ Já a cafeína, apesar de ter seu uso encorajado, pareceu melhorar os sintomas motores na DP após 3 semanas de tratamento, na ausência de qualquer influência real na SDE, como mostrado em um estudo multicêntrico que incluiu 61 pacientes.³⁰

Síndrome das Penas Inquietas (SPI)

A SPI é um distúrbio do movimento caracterizado por um desejo de mover os membros, associado a uma sensação desagradável que ocorre principalmente ou exclusivamente à noite, surge ou piora com o repouso e melhora com o movimento, principalmente durante caminhada. A prevalência de SPI em pacientes com DP é incerta, mas estima-se que afete cerca de 15% dos pacientes com Doença de Parkinson e pode ocorrer antes ou após o início do diagnóstico da DP.²²

O manejo desta condição difere nos diferentes graus de acometimento do indivíduo e outras condições clínicas devem ser pesquisadas para excluir condições secundárias relacionadas, como insuficiência renal crônica, glicemia, deficiência de ferro, vitamina B12 e ácido fólico. Assim, se a SPI for leve, pode ser gerenciada apenas por mudanças no estilo de vida (esfregando ou massageando os membros afetados, tomando banho em água quente ou fria, realizando atividade física ou distraindo-se com exercícios mentais).³¹

Portanto, antes de iniciar qualquer tratamento farmacológico, é necessário avaliar a frequência e duração dos sintomas e seu impacto na qualidade de vida do paciente. O nível de ferritina sérica deve ser medido e, se a concentração for <50–75 µg/mL, ou se a saturação da transferrina for inferior a 20%, a suplementação com ferro oral é recomendada.³¹ A retirada de medicamentos que potencialmente exacerbam a SPI, como antidopaminérgicos, anti-histamínicos e antidepressivos também deve ser recomendada.³²

O tratamento da SPI em pacientes com DP não foi avaliado em estudos controlados. Agonistas dopaminérgicos provaram ser eficazes para SPI. A dose diária cumulativa mais baixa possível é recomendada para prevenir o aumento, que é um efeito colateral caracterizado por um aumento geral na gravidade dos sintomas da SPI durante a terapia, sendo preferível o uso de agonistas dopaminérgicos de ação prolongada para prevenir esta ocorrência. Alternativamente, os ligantes do canal de cálcio alfa-2-delta como pregabalina e gabapentina podem ser úteis como monoterapia ou terapia adjuvante.

Distúrbio Comportamental do Sono REM (DCSR)

O distúrbio comportamental do sono REM é uma parassonia caracterizada por comportamentos de encenação de sonhos que surgem durante uma perda de atonia do sono REM.³³ A encenação do sonho de RBD varia em gravidade, desde gestos benignos com as mãos até movimentos violentos como socos e chutes.

O DCSR está presente em 30% dos pacientes com DP e muitas vezes precede o início dos sintomas motores.²² A associação entre DP e DCSR pode ser explicada considerando as anormalidades do tronco encefálico em regiões que controlam o sono REM que são afetados durante os estágios 1 e 2 de Braak.¹⁰

Independente da terapia farmacológica instituída para controle dos sintomas, para garantir a segurança do paciente e do acompanhante, é necessária a proteção do quarto e da cama. Também

é necessário retirar ou reduzir medicamentos potencialmente causadores de DCSR, como inibidores da monoaminoxidase, antidepressivos (exceto bupropiona), betabloqueadores, opioides e agentes hipotensores alfa-agonistas de ação central (clonidina).²¹

Se o DCSR causar algum impacto no sono do paciente ou influenciar a segurança do paciente e do parceiro de cama, o tratamento farmacológico é indicado.³⁴ A melatonina é considerada a terapia de primeira linha preferida em pacientes com comportamentos frequentes, perturbadores e/ou prejudiciais. Ela tende a ser mais bem tolerada do que a terapia alternativa de primeira linha com benzodiazepínico (clonazepam), especialmente, em adultos mais velhos com distúrbios neurodegenerativos. Em pacientes com DP, ainda carece de estudos robustos que indique a melhor estratégia terapêutica para distúrbio comportamental do sono REM. Um estudo recente randomizado controlado por placebo mostrou que a melatonina de liberação prolongada na dose de 4 mg não reduziu o DCSR em pacientes com DP.³⁵

Transtornos Psiquiátricos

Depressão

A depressão é um dos distúrbios psiquiátricos mais comuns observados na Doença de Parkinson e os sintomas depressivos nos pacientes com DP estão associados ao aumento da incapacidade motora e diminuição da qualidade de vida.^{22,36} Estima-se que a prevalência de depressão na DP seja variável, mas até 50% dos pacientes apresentam sintomas depressivos como queixa inicial.³⁷

Muitas vezes, reconhecer características depressivas na DP é um desafio e esta condição às vezes é subdiagnosticada e subtratada. O bradipsiquismo, a lentidão psicomotora e o afeto embotado comumente observados na depressão muitas vezes se assemelham à bradicinesia e à hipomoimia naqueles pacientes com DP. Além disso, outras características somáticas da depressão, como diminuição do

apetite, dificuldade de concentração e distúrbios do sono, são comumente observadas em pacientes com DP que não apresentam depressão.

Pacientes com DP que desenvolvem depressão geralmente apresentam tristeza, anedonia e diminuição do interesse em atividades de vida diária. Os pensamentos de ideação suicida ocorrem aproximadamente na mesma taxa na DP que na população geral, podendo chegar de 20-33% dos pacientes.^{38,39} Assim, o reconhecimento precoce desta condição e respectivo diagnóstico são fundamentais para instituir um tratamento adequado e direcionado.

Na ausência de um tratamento de primeira linha específico, o manejo farmacológico da depressão associada à DP e a seleção de drogas deve ser baseada em vantagens potenciais e respectivos efeitos colaterais potenciais inerentes a cada medicação. É preferível começar com um inibidor seletivo de recaptação de serotonina-noradrenalina (ISRSN) ou um inibidor seletivo de recaptação de serotonina (ISRS) na maioria dos pacientes com DP, pois reduz a chance de eventos adversos com esses agentes quando comparados com antidepressivos tricíclicos que podem ter como efeitos colaterais anticolinérgicos, incluindo comprometimento cognitivo e hipotensão ortostática com aumento do risco de quedas.⁴⁰

No entanto, para pacientes que não melhoram com o tratamento com ISRS ou ISRSN, lançar mão de antidepressivo tricíclico é uma opção razoável, particularmente quando o tremor é um sintoma predominante e quando se acredita que o benefício potencial supere o risco de efeitos colaterais anticolinérgicos.

Evidências atuais sugerem que os agonistas dopaminérgicos podem melhorar os sintomas depressivos em pacientes com DP.⁴⁰ Além disso, alguns estudos indicam que a terapia cognitiva comportamental (TCC) também é um tratamento eficaz para a depressão na DP.^{41,42} Na ausência de evidências adicionais especificamente na população com DP, é considerado que o tratamento da depressão em idosos com DP combinando TCC com terapia farmacológica é superior à

farmacoterapia isolada para o tratamento da depressão.

Ansiedade

A ansiedade é o segundo transtorno psiquiátrico mais frequente na Doença de Parkinson e estima-se que ocorra em aproximadamente 30 a 40% dos pacientes, sendo o transtorno de ansiedade generalizada e a fobia social os mais comuns.⁴³ A associação entre depressão e ansiedade é relativamente comum na DP e estão associadas, principalmente, a flutuações motoras “on-off”, com piora destas condições no período “off”. Por isso, a importância de revisão do esquema terapêutico do paciente com DP que apresente transtornos psiquiátricos; o ajuste da dose da levodopa oferecida deve ser considerado para correção do período “off”.

As evidências para orientar uma terapia direcionada à ansiedade nos demais pacientes com DP ainda são limitadas e vêm principalmente de ensaios randomizados para tratamento da depressão na DP, nos quais a ansiedade foi um desfecho secundário. Uma análise conjunta desses estudos indicou algum benefício dos antidepressivos na ansiedade na DP, como ISRSs, ISRSNs e a bupropiona.⁴⁴

Transtornos Cognitivos

Disfunções cognitivas e demência são comuns na Doença de Parkinson e a presença de demência parece ser um preditor independente de mortalidade na DP.⁴⁵ A prevalência de demência na DP chega a 41% em estudos comunitários e, em estudos longitudinais, a incidência cumulativa da demência na DP chega a 78%.^{46,47} A idade avançada e a gravidade dos sintomas motores da DP estão consistentemente associadas a um risco aumentado de desenvolver demência. Além disso, maior duração dos sintomas da DP, presença de alucinações, sintomas depressivos e história familiar de demência também podem ser fatores de risco para demência.

A demência da DP é classicamente considerada uma demência subcortical. O padrão da demência geralmente envolve problemas com a função executiva e visuoespacial com déficit de memória menos proeminente do que a Demência de Alzheimer e função da linguagem preservada.⁴⁸

O tratamento da demência da Doença de Parkinson é sintomático. Nenhuma terapia demonstrou modificar o curso da doença ou influenciar o prognóstico. Assim como naqueles pacientes com suspeita de síndrome demencial, nos pacientes com DP, deve-se rastrear causas reversíveis de demência e avaliar a descontinuação de alguns fármacos com potencial de induzir déficit cognitivo, como anticolinérgicos e benzodiazepínicos.

Para aqueles pacientes sintomáticos e que já possuem algum prejuízo cognitivo, convém iniciar o tratamento com inibidores da colinesterase e/ou memantina de forma gradual. Os estudos com inibidores da colinesterase em demência da DP observaram um benefício leve a moderado, mas um risco aumentado de efeitos colaterais, incluindo piora do tremor e náusea.⁴⁹ Um benefício potencial dos inibidores da colinesterase nesse perfil de paciente é a melhora dos sintomas neuropsiquiátricos, como alucinações. A memantina foi bem tolerada em alguns estudos de pacientes com demência da DP. No entanto, alucinações e piora dos sintomas neuropsiquiátricos foram ocasionalmente relatados com o uso de memantina, sugerindo a necessidade de cautela no seu uso.⁵⁰

Sintomas Neuropsiquiátricos

A psicose é uma complicação frequente da DP. Caracteriza-se principalmente por alucinações e delírios visuais, muitas vezes de conteúdo paranoide. As alucinações são a manifestação mais comum e afetam até 40% dos pacientes com DP, principalmente aqueles pacientes em estágio avançado da doença.⁵¹

Os efeitos adversos dos medicamentos antiparkinsonianos, em particular, os agonistas

dopaminérgicos, são provavelmente a causa mais importante de psicose em pacientes com DP. A psicose também pode ser desencadeada por infecção, alterações metabólicas, delírio, demência ou outros medicamentos (anticolinérgicos, psicoativos e sedativos). Assim, o manejo da psicose em pacientes com DP envolve identificar e tratar as causas subjacentes e os fatores contribuintes, incluindo medidas semelhantes ao tratamento de *delirium*.⁵²

Para aqueles pacientes com alucinações ou delírios persistentes e que causem algum tipo de incômodo, apesar dos ajustes da medicação antiparkinsoniana, o tratamento farmacológico direcionado aos sintomas psicóticos pode ser necessário. Se os medicamentos antipsicóticos forem considerados necessários, os agentes preferidos em pacientes com DP incluem quetiapina, pimavanserina e clozapina, sendo os demais antipsicóticos (primeira e segunda geração) proscritos por estarem relacionados à piora dos sintomas motores.⁴⁰

Sintomas Autonômicos

A disfunção autonômica é um importante sintoma não motor da Doença de Parkinson. A disfunção autonômica na DP inclui mau funcionamento gastrointestinal, desregulação cardiovascular, distúrbios geniturinários e termorregulatórios. Esses sintomas podem estar presentes desde a fase pré-motora, na fase pré-motora precoce e nas fases mais tardias como alterações salivares e disfagia.⁵³

A hipotensão ortostática (HO) é muito comum em pacientes com DP, mesmo relativamente cedo no curso da doença, com uma prevalência estimada em 30 a 40% dos indivíduos. Os pacientes que possuem essa alteração autonômica têm um maior risco de queda e há estudos que relacionam à piora cognitiva. A HO pode ter uma influência negativa na progressão da doença e na qualidade de vida em pacientes com DP. A medida mais importante é a orientação do paciente, ensinar manobras para aumentar a tensão da

musculatura dos membros, revisar o esquema de anti-hipertensivos em uso e avaliar redução de medicação; medidas não farmacológicas como aumento da ingestão hídrica, utilização de meias compressivas e redução do volume da dieta podem ser suficientes para o gerenciamento da HO. Em casos refratários, é necessário o emprego de estratégias farmacológicas que visam expansão volumétrica como uso de fludrocortisona ou aumento da resistência vascular periférica com o uso de midodrine, droxidopa e cafeína.⁵³

A hipertensão supina é uma característica comum da disfunção autonômica cardiovascular que frequentemente acompanha a HO, muitas vezes sendo uma consequência da estratégia de expansão de volume com fludrocortisona. A prevalência de hipertensão supina na DP é de 34% e está associada à ocorrência de comorbidades cardiovasculares, disfunção cognitiva e maior queda da pressão arterial. A principal medida para esta condição são estratégias não farmacológicas como elevação de cabeceira e alguns estudos sugerem que a aplicação de calor na região abdominal ajuda a reduzir os níveis pressóricos por vasodilatação esplâncnica. Deve-se avaliar a introdução de anti-hipertensivos noturnos a fim de reduzir a possibilidade de crise ou emergências hipertensivas.⁵³

Estima-se que entre 20 a 30% dos pacientes com DP apresentam sintomas de constipação, sendo esta condição bastante frequente na fase de DP prodrômica. Vários fatores podem contribuir para a constipação na DP, tais como: ingestão reduzida de água, mobilidade e progressão da doença. Como medidas não farmacológicas como: realização de atividade física de forma regular, aumento da hidratação e mudanças dietéticas com maior quantidade de fibras e uso de probióticos são estratégias que podem melhorar este sintoma. O uso de laxativos que aumentem o volume fecal ou laxativos osmóticos podem ser utilizados nos casos refratários.⁵³

A disfagia pode ocorrer em 11 a 81% dos pacientes com DP, sendo essa condição mais frequente à medida que há progressão da doença.

Já a sialorreia ocorre em mais de 50% dos pacientes com DP inicial, estando diretamente associada com declínio cognitivo e aumento na frequência de hospitalização por pneumonia de repetição. A estratégia de tratamento deve ser implementada desde o início da doença, como iniciar acompanhamento com fonoaudiólogo desde o início de instalação da doença. Algumas estratégias como redução do volume e mudança de consistência da dieta podem ajudar a evitar broncoaspiração. No caso da sialorreia, a aplicação de toxina botulínica nas glândulas salivares ajuda a reduzir o volume salivar e, em relação a disfagia, a aplicação de toxina botulínica no esôfago distal pode trazer benefícios. Outras possibilidades farmacológicas podem ser utilizadas para sialorreia como uso de atropina em *spray* ou gotas, devendo levar em consideração a possibilidade de efeitos adversos anticolinérgicos.⁵³

A gastroparesia tem o potencial de afetar a nutrição e a qualidade de vida do indivíduo; deve ser lembrada, principalmente, nos pacientes que apresentam fenômeno “on-off” por alteração na absorção da levodopa. A realização de atividade física, realizar fracionamento e volume da dieta e optar por dieta hipolipídica são orientações que devem ser dadas aos pacientes com DP.⁵³

A disfunção urinária ocorre em 27 a 85% dos pacientes com DP e é uma das principais causas de queda nestes pacientes, por apresentar aumento de frequência da noctúria. O sintoma irritativo mais comum na DP é a noctúria, seguida pela frequência e incontinência urinária. Aproximadamente 25% dos pacientes acometidos apresentam sintomas obstrutivos funcionais. As medidas não farmacológicas incluem: redução da ingestão hídrica noturna, medidas de prevenção de queda noturna (como posicionar o coletor de urina ao lado da cama ou ir ao banheiro com cuidador). Dentre as estratégias farmacológicas empregadas, pode ser utilizada a mirabegrona e a tansulosina. Existem alguns trabalhos de aplicação de toxina botulínica nos músculos detrusores da bexiga naqueles casos de hiperatividade de musculatura detrusora da bexiga.⁵³

A disfunção sexual ocorre em mais de 50% dos pacientes com DP em estágio inicial. Uma apresentação comum de disfunção sexual em ambos os sexos é a redução da libido e da excitação sexual. Psicoterapia tem sido cada vez mais empregada nesses casos e nas queixas de disfunção erétil – frequente nos pacientes do sexo masculino –, e pode ser avaliada a possibilidade de utilização de próteses penianas ou tratamento farmacológico com inibidor da fosfodiesterase-5.⁵³

Dor e Alterações Sensitivas

Sintomas sensoriais dolorosos são relatados em até 46% dos pacientes com DP⁵⁴ e é um dos sintomas não motores que trazem maior impacto na qualidade de vida dos pacientes. A dor pode ser lancinante, em queimação ou formigamento e pode ser generalizada ou localizada em diferentes áreas do corpo, incluindo face, abdômen, genitais e articulações.

As sensações dolorosas na DP tendem a se correlacionar com as flutuações motoras. A distonia, que muitas vezes é dolorosa, é um sintoma comum na DP. Pode ocorrer espontaneamente no início da DP, ou pode ocorrer quando há uma redução na duração do efeito da levodopa. Desse modo, é necessário, antes de instituir uma terapia específica para controle da dor, rever o esquema de drogas antiparkinsonianas e corrigir eventuais flutuações motoras.

Em um estudo de revisão sistemáticas, as maiores reduções na dor em pacientes com DP foram encontradas com safinamida, seguido por canabinoides e opioides, cuidados de equipe multidisciplinar, inibidores da COMT e estimulação elétrica.⁵⁵

Conclusão

Atualmente, a Doença de Parkinson deve ser entendida como uma desordem sistêmica pelos vastos sintomas motores e não motores que estão associados a essa condição. Os SNMs são variados e podem preceder o diagnóstico da DP

em até décadas e influem diretamente na qualidade de vida do indivíduo. Daí a importância de os sintomas não motores serem buscados de forma ativa pelo profissional que acompanha o paciente com Doença de Parkinson.

Apesar de ser uma condição cada vez mais pesquisada, ainda são necessários estudos clínicos com maiores evidências científicas para direcionar o manejo farmacológico e não farmacológico do doente com DP. A gestão desses sintomas não motores deve ser individualizada, levando sempre em consideração as comorbidades e o esquema terapêutico em uso.

Referências

1. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy, Sherwood, Neely, and Jones, London 1817.
2. 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; 157:1015.J.
3. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018 Nov;17(11):939-953.
4. Langston JW. The Parkinson's complex: Parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol*. 2006; 59:591.
5. Ward CD, Gibb WR. Research diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Adv Neurol*. 1990; 53:245.
6. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Alves G. What predicts mortality in Parkinson disease?: a prospective population-based long-term study. *Neurology* 2010; 75:1270.
7. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:795.
8. Wakabayashi K, Tanji K, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease: molecules implicated in the formation and degradation of alpha-synuclein aggregates. *Neuropathology* 2007;27:494.
9. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003 Mar-Apr;24(2):197-211.
10. Postuma RB, Berg D. Advances in markers of prodromal Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2016 Oct 27;12(11):622-634.
11. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet* 2015 Aug 29;386(9996):896-912.
12. Oerlemans WG, de Weerd AW. The prevalence of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. A self-reported, community-based survey. *Sleep Med*. 2002; 3:147.
13. E. Tandberg, J.P. Larsen, K. Karlsen. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1998;13(6):895-899.
14. Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:476.
15. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:895.
16. Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:476.
17. Schrempf W, Brandt MD, Storch A, Reichmann H. Sleep disorders in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2014;4:211.
18. Pierantozzi M, Placidi F, Liguori C, Albanese M, Imbriani P, Marciani MG, Mercuri NB, Stanzione P, Stefani A. Rotigotine may improve sleep architecture in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled polysomnographic study. *Sleep Med*. 2016 May;21:140-4.
19. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Gara M, Bienfait K, Dicke A, Comella CL, Cantor C, Hyer L. Treatment of insomnia in Parkinson's disease: A controlled trial of eszopiclone and placebo. *Mov Disord*. 2010 Aug 15;25(11):1708-14.
20. Loddo G, Calandra-Buonaura G, Sambati L, et al. The Treatment of Sleep Disorders in Parkinson's Disease: From Research to Clinical Practice. *Front Neurol*. 2017;8:42. Published 2017 Feb 16.
21. Barone P, Antonini A, Colosimo C, 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 Aug 15;24(11):1641-9.
22. Bargiotas P, Lachenmayer ML, Schreier DR, et al. Sleepiness and sleepiness perception in patients with Parkinson's disease: a clinical and electrophysiological study. *Sleep* 2019;42.
23. Roth T, Rye DB, Borchert LD, et al. Assessment of sleepiness and unintended sleep in Parkinson's disease patients taking dopamine agonists. *Sleep Med* 2003;4:275.
24. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, et al. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999; 52:1908.

25. Biglan KM, Holloway RG Jr, McDermott MP, et al. Risk factors for somnolence, edema, and hallucinations in early Parkinson disease. *Neurology* 2007;69:187.
26. Gjerstad MD, Alves G, Wentzel-Larsen T, et al. Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: is it the drugs or the disease? *Neurology* 2006;67:853.
27. Paus S, Brecht HM, Köster J, Seeger G, Klockgether T, Wüllner U. Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003 Jun;18(6):659-67.
28. Rodrigues TM, Castro Caldas A, Ferreira JJ. Pharmacological interventions for daytime sleepiness and sleep disorders in Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Jun;27:25-34.
29. Postuma RB, Lang AE, Munhoz RP, Charland K, Pelletier A, Moscovitch M, Filla L, Zanatta D, Rios Romenets S, Altman R, Chuang R, Shah B. Caffeine for treatment of Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2012 Aug 14;79(7):651-8.
30. Klingelhöfer L, Cova I, Gupta S, Chaudhuri KR. A review of current treatment strategies for restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Clin Med (Lond)*. 2014 Oct;14(5):520-4.
31. Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelmann JW, Högl B, Bainbridge J, Buchfuhrer M, Hadjigeorgiou G, Inoue Y, Manconi M, Oertel W, Ondo W, Winkelmann J, Allen RP. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med*. 2016 May;21:1-11.
32. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed. Diagnostic and Coding Manual. III. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; (2014).
33. Aurora RN, Zak RS, Maganti RK, Auerbach SH, Casey KR, Chowdhuri S, et al. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *J Clin Sleep Med*. 2010;6:85-95.
34. Gilat M, Coeytaux Jackson A, Marshall NS, Hammond D, Mullins AE, Hall JM, Fang BAM, Yee BJ, Wong KKH, Grunstein RR, Lewis SJG. Melatonin for rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease: A randomised controlled trial. *Mov Disord*. 2020 Feb;35(2):344-349.
35. Ravina B, Camicioli R, Como PG, et al. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 2007;69:342.
36. Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Cummings JL. The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study. *Arch Neurol* 1996;53:175.
37. Stenager EN, Wermuth L, Stenager E, Boldsen J. Suicide in patients with Parkinson's disease. An epidemiological study. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90:70.
38. Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, et al. Suicidal and death ideation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:1573.
39. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord* 2019;34:180.
40. Dobkin RD, Menza M, Allen LA, et al. Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. *Am J Psychiatry* 2011;168:1066.
41. Dobkin RD, Mann SL, Gara MA, et al. Telephone-based cognitive behavioral therapy for depression in Parkinson disease: A randomized controlled trial. *Neurology* 2020;94:e1764.
42. Broen MP, Narayen NE, Kuijff ML, et al. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2016;31:1125.
43. Troeung L, Egan SJ, Gasson N. A meta-analysis of randomised placebo-controlled treatment trials for depression and anxiety in Parkinson's disease. *PLoS One* 2013; 8:e79510.
44. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Alves G. What predicts mortality in Parkinson disease?: a prospective population-based long-term study. *Neurology* 2010;75:1270.
45. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001;56:730.
46. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003;60:387.
47. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Perfil cognitivo de pacientes com doença de Parkinson recém-diagnosticada. *Neurologia* 2005;65:1239.
48. Wang HF, Yu JT, Tang SW, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:135.
49. Leroi I, Overshott R, Byrne EJ, et al. Randomized controlled trial of memantine in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24:1217.
50. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, et al. A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010;67:996.

51. Friedman JH. Parkinson disease psychosis: Update. *Behav Neurol* 2013;27:469.
52. Chen Z, Li G, Liu J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurobiol Dis.* 2020 Feb;134:104700.
53. Goetz CG, Tanner CM, Levy M, et al. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1986;1:45.
54. Qureshi AR, Rana AQ, Malik SH, et al. Comprehensive Examination of Therapies for Pain in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology.* 2018;51(3-4):190-206.