

ARTHUR MELO E KUMMER

**Alterações neuropsiquiátricas
na doença de Parkinson**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
BELO HORIZONTE
2009

Arthur Melo e Kummer

Alterações neuropsiquiátricas na doença de Parkinson

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais como pré-requisito para obtenção do Título de Doutor em Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira Jr.

Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Biológicas
Belo Horizonte
2009

043
K96a

Kummer, Arthur Melo e.
Alterações neuropsiquiátricas na doença de Parkinson
[manuscrito] / Arthur Melo e Kummer. – 2009.
viii, 180 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Antônio Lúcio Teixeira Jr.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais,
Instituto de Ciências Biológicas.

1. Parkinson, Doença de - Aspectos psicológicos - Teses. 2.
Neuropsiquiatria - Teses. 3. Depressão mental - Teses. 4. Ansiedade - Teses.
5. Fadiga mental - Teses. 6. Suicídio - Teses. 7. Cognição - Teses. 8.
Dopamina - Teses. 9. Distúrbios neurocomportamentais – Teses. 10.
Transtornos fóbicos. 11. Libido. I. Teixeira Jr., Antônio Lúcio. II.
Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III.
Título.

CDU: 616.858

REITOR:

PROF. RONALDO TADÊU PENA

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO:

PROF^a. ELIZABETH RIBEIRO DA SILVA

DIRETORA DO INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:

PROF^a. MARIA CRISTINA LIMA DE CASTRO

COORDENADORA DA PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS:

PROF^a. ÂNGELA MARIA RIBEIRO

COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS:

PROF. ANTÔNIO LÚCIO TEIXEIRA JUNIOR (SUBCOORDENADOR)

PROF. HELTON JOSÉ DOS REIS

PROF. LEANDRO MALLOY DINIZ

PROF^a. MIRIAM MARTINS CHAVES

LUCIANA NOCETTI CROITOR (REPRESENTANTE DISCENTE)

À minha mãe, por todo o apoio,
mesmo à distância.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Antônio Lúcio Teixeira Júnior, meu mestre e amigo.

Aos colegas do grupo de pesquisa, pelos debates engrandecedores.

Aos professores do Curso de Pós-Graduação em Neurociências, pelos ensinamentos.

À Estefânia e à Lais, meus amores, cuja paciência é infinita.

“Começa a infelicidade do gênero humano quando se identifica o cientificamente conhecido ao próprio ser e se considera não-existente tudo quanto foge a essa forma de conhecimento. A ciência dá então lugar à superstição da ciência, e esta, sob a máscara de pseudociência, lembra um amontoado de extravagâncias onde não está presente nem ciência, nem filosofia, nem fé.”

Karl Jaspers, 1965.

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| LISTA DE ABREVIATURAS..... | 1 |
| RESUMO..... | 3 |
| SUMMARY..... | 5 |
| 1. INTRODUÇÃO..... | 7 |
| 1.1 Fisiopatologia das alterações neuropsiquiátricas da doença de Parkinson..... | 8 |
| 1.2 Alterações neuropsiquiátricas da doença de Parkinson..... | 9 |
| Artigo 1: Neuropsychiatry of Parkinson's disease..... | 10 |
| Artigo 2: Parkinson's disease and obsessive-compulsive phenomena: a systematic review..... | 47 |
| 2. OBJETIVOS..... | 55 |
| 3. MÉTODOS..... | 56 |
| 3.1 Delineamento do estudo..... | 56 |
| 3.2 Critérios de inclusão e de exclusão..... | 56 |
| 3.3 Instrumentos..... | 57 |
| 3.4 Procedimentos..... | 63 |
| 3.5 Análise estatística..... | 64 |
| 4. RESULTADOS..... | 65 |
| Artigo 3: Frequency of psychiatric disorders in young-onset Parkinson's disease does not differ from typical-onset Parkinson's disease..... | 66 |
| Artigo 4: Frequency of social phobia and psychometric properties of the Liebowitz social anxiety scale in Parkinson's disease..... | 70 |
| Artigo 5: Suicidal ideation in Parkinson's disease..... | 76 |
| Artigo 6: Loss of libido in Parkinson's disease..... | 94 |

| | |
|--|-----|
| Artigo 7: Depression impairs executive functioning in Parkinson's disease patients with low educational level..... | 103 |
| Artigo 8: Predictors of fatigue in Parkinson's disease..... | 125 |
| Artigo 9: Parkinson's disease, bipolar disorder and dopamine dysregulation syndrome..... | 146 |
| 5. DISCUSSÃO..... | 157 |
| 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 163 |
| 7. ANEXOS..... | 171 |

LISTA DE ABREVIACOES

| | |
|-----------|--|
| ADL | - Escala de Atividades da Vida Diária de Schwab e England (do inglês, Schwab and England Activities of <i>Daily Living Scale</i>) |
| BDI | - Inventário de Depressão de Beck (do inglês, Beck Depression Inventory) |
| CID-10 | - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – 10ª. edição |
| DDS | - Síndrome de desregulação dopaminérgica (do inglês, Dopamine Dysregulation Syndrome) |
| DP | - Doença de Parkinson |
| DSM-IV | - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 4ª. edição |
| FAB | - Bateria de Avaliação Frontal (do inglês, Frontal Assessment Battery) |
| Ham-A | - Escala de Ansiedade de Hamilton |
| Ham-D | - Escala de Depressão de Hamilton |
| HZI | - Hamburg Obsessive-Compulsive Inventory |
| HY ou H&Y | - Escala de Hoehn e Yahr |
| LOI | - Leyton Obsessional Inventory |
| MOCI | - Maudsley Obsessive-Compulsive Inventory |
| LSAS | - Escala de Ansiedade Social de Liebowitz (do inglês, Liebowitz Social Anxiety Scale) |
| Mini-Plus | - Mini-International Neuropsychiatric Interview – versão plus |
| MMSE | - Mini-Exame do Estado Mental (do inglês, Mini-Mental State Examination) |

| | |
|--------|--|
| NIMH | - National Institute of Mental Health |
| NINDS | - National Institute for Neurological Diseases and Stroke |
| OCD | - Obsessive-compulsive disorder |
| OCS | - Obsessive-compulsive symptoms |
| PD | - Parkinson's disease |
| PDFS | - Escala de Fadiga da Doença de Parkinson (do inglês, Parkinson's Disease Fatigue Scale) |
| PDFS | - Escala de Sono da Doença de Parkinson (do inglês, Parkinson's Disease Sleep Scale) |
| SD | - Standard deviation |
| SES | - Escala de Atividades da Vida Diária de Schwab e England (do inglês, Schwab and England Activities of Daily Living Scale) |
| STOBS | - Schedule for Tourette and Other Behavioral Syndromes |
| TOC | - Transtorno obsessivo-compulsivo |
| UPDRS | - Unified Parkinson's Disease Rating Scale |
| Y-BOCS | - Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale |

RESUMO

KUMMER, Arthur Melo. Alterações neuropsiquiátricas na doença de Parkinson.

Belo Horizonte, 2008. Tese (Doutorado). Instituto de Ciências Biológicas. Universidade Federal de Minas Gerais.

A doença de Parkinson (DP) é definida clinicamente por sinais motores. Entretanto, sintomas não-motores são muito frequentes e, por vezes, mais incapacitantes do que o quadro motor. Esses sintomas são pouco reconhecidos e inadequadamente tratados. Eles pioram a qualidade de vida, dificultam o próprio tratamento do quadro motor e são sinais de mau prognóstico. O objetivo principal deste estudo foi avaliar a frequência e a gravidade de transtornos psiquiátricos e outras alterações comportamentais na DP. Para estudar os quadros neuropsiquiátricos, realizou-se entrevista estruturada (Mini-Plus) e aplicação de diversos instrumentos avaliando sintomatologia depressiva e ansiosa, escalas de fadiga e sono, baterias cognitivas breves, e questionários específicos sobre alterações comportamentais incomuns como síndrome de desregulação dopaminérgica e *punding*. Observamos frequência elevada de transtornos psiquiátricos, mas não houve diferença em relação à idade de início da doença. Ansiedade social ocorreu em 50% dos participantes, estando associada à depressão e à ansiedade. Depressão maior ocorreu em cerca de um terço da amostra. Ideias de morte e ideação suicida são comuns na DP, mas tentativas de suicídio são raras. Cerca de 65% dos pacientes tinham perda de libido. Na DP, sintomas depressivos são os maiores preditores de perda de libido, mas gênero feminino e idade avançada também são relevantes. Observou-se que pacientes com DP apresentam alterações cognitivas mesmo em fases iniciais da doença. A depressão piora déficits de funções executivas, especialmente naqueles pacientes com menor nível educacional.

Aproximadamente metade dos pacientes sofre de fadiga clinicamente significativa. Gênero feminino, sintomas depressivos e sonolência excessiva diurna são preditores de fadiga. Concluindo, distúrbios neuropsiquiátricos são muito frequentes na DP. Seu estudo é de grande importância clínica e teórica, contribuindo para a compreensão desses transtornos fora do contexto da DP.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Parkinson, neuropsiquiatria, transtornos psiquiátricos, início precoce, depressão, ansiedade, fobia social, libido, suicídio, cognição, fadiga, síndrome de desregulação dopaminérgica.

SUMMARY

KUMMER, Arthur Melo. Neuropsychiatric disorders in Parkinson's disease. Belo Horizonte, 2008. Thesis (Doctorship). Instituto de Ciências Biológicas. Universidade Federal de Minas Gerais.

Parkinson's disease (PD) is clinically defined by its motor signs. Nevertheless, non-motor symptoms are very frequent and probably more impairing than the motor signs. These symptoms are seldom recognized and often inadequately treated. They worsen the quality of life, complicate the treatment of motor signs and are predictors of a bad prognosis. The main objective of this study was to evaluate the frequency and severity of psychiatric disorders and other behavioral changes in PD. A structured interview (Mini-Plus) was used to study neuropsychiatric disorders, as well as several instruments assessing depressive and anxiety symptoms, fatigue and sleep scales, brief cognitive batteries and some specific questionnaires about uncommon behavioral changes such as dopamine dysregulation syndrome and punding. We observed a high frequency of psychiatric disorders, but there was no statistical difference with regard to age of disease onset. Social anxiety disorder occurred in 50% of participants, and it was associated with depression and anxiety. Major depression occurred in nearly a third of the sample. Death ideas and suicidal ideations are common in PD, but suicide attempts are rare. Nearly 65% of patients had loss of libido. In PD, depressive symptoms are the main predictor of loss of libido, but female gender and advanced age are also relevant. We observed that patients with PD present cognitive impairments even at initial stages of disease. Depression impaired executive functioning, especially in those patients with low educational level. Nearly half of the patients suffer from clinically significant

fatigue. Female gender, depressive symptoms and daytime sleepiness are predictors of fatigue. In conclusion, neuropsychiatric disorders are very frequent in PD. It is of great clinical and theoretical importance to study these disorders, contributing to the comprehension of these syndromes beyond the context of PD.

KEY-WORDS: Parkinson's disease, neuropsychiatry, psychiatric disorders, early onset, depression, anxiety, social phobia, libido, suicide, cognition, fatigue, dopamine dysregulation syndrome.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, com prevalência no Brasil estimada em 3,3% nos idosos com mais de 64 anos, sendo então a principal causa de parkinsonismo nessa população (1). Costuma acarretar incapacidade significativa com a evolução da doença e o impacto social e financeiro é elevado.

A DP é definida patologicamente pela perda progressiva dos neurônios dopaminérgicos na *pars compacta* da substância negra e por acúmulo de agregados proteicos citoplasmáticos conhecidos por corpos de Lewy nos neurônios remanescentes (2). Entretanto, outras estruturas cerebrais também são comumente afetadas, como *locus ceruleus*, área tegmentar ventral e núcleo dorsal do vago (2). Clinicamente a DP é caracterizada pelos sinais motores de bradicinesia, tremor de repouso, rigidez muscular e instabilidade postural (3). Outras características como o início gradual e a assimetria dos sinais motores, bem como uma boa resposta às drogas dopaminérgicas, reforçam o diagnóstico de DP.

Além dos sinais motores, as alterações neuropsiquiátricas da DP são de especial relevância. Certos sintomas não-motores na DP são muito frequentes, comumente limitando a efetividade do tratamento dos sintomas motores e levando a uma crescente incapacidade e baixa qualidade de vida (4). Algumas dessas alterações podem anteceder a doença por vários anos (5). Esse fato constitui um dos indícios de que o próprio processo neurodegenerativo está envolvido na gênese das alterações neuropsiquiátricas da DP.

1.1 Fisiopatologia das alterações neuropsiquiátricas da doença de Parkinson:

As alterações neuropsiquiátricas da DP são decorrentes essencialmente do próprio processo neurodegenerativo, dos medicamentos para tratar a DP e da vivência subjetiva do paciente frente à doença (4). A visão tradicional da relação entre neurodegeneração e sintomas não-motores afirma que a perda de neurônios dopaminérgicos da substância negra é a pedra angular da fisiopatologia desses sintomas. Essa visão tradicional e reducionista foi recentemente questionada pelos trabalhos de Braak e colaboradores (6). Para esses autores, o processo degenerativo afetaria inicialmente os núcleos motores dorsais do glossofaríngeo e do vago e o núcleo anterior do nervo olfatório. Em um segundo estágio, núcleos das porções inferiores do tronco cerebral, como núcleos da rafe, formação reticular e complexo cerúleo/subcerúleo, seriam afetados. O diagnóstico é raramente realizado neste momento e, por isso, esses estágios iniciais são chamados de pré-clínicos em virtude da ausência de sinais motores. Entretanto, essas são alterações-chave para a compreensão de sintomas não-motores que frequentemente antecedem os sinais motores da DP, como as alterações de olfato, os distúrbios autonômicos, as alterações do sono e os quadros depressivos e ansiosos. As alterações degenerativas no tronco cerebral tomam em seguida um curso ascendente, com discreta variação entre os indivíduos afetados, e finalmente afetam áreas mesencefálicas, em particular a *pars compacta* da substância negra. Em estágios posteriores, há envolvimento prosencefálico, que se inicia no córtex temporal antero-medial para em seguida atingir as áreas neocorticais.

No entanto, os trabalhos de Braak e colaboradores têm sido questionados por se basearem apenas na distribuição dos corpos de Lewy e de neuritos com alfa-sinucleína, e não na neurodegeneração. Além disso, a validade dos estágios iniciais propostos por

Braak e colaboradores necessita de confirmação por sua hipótese não explicar a heterogeneidade dos quadros parkinsonianos, como os que cursam com alterações cognitivas e alucinações precocemente (5).

Outra questão relevante quanto à neurodegeneração, é a relação de sua etiopatogenia com as alterações neuropsiquiátricas. Necessita-se de estudos para verificar até que ponto as alterações genéticas e as causas ambientais da DP, incluindo os processos inflamatórios associados, relacionam-se com os sintomas não-motores. Na seção seguinte, as questões fisiopatológicas particulares de cada transtorno neuropsiquiátrico da DP serão aprofundadas.

1.2. Alterações neuropsiquiátricas da doença de Parkinson:

Artigo 1: Kummer A, Teixeira AL. Neuropsychiatry of Parkinson's disease. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 2009; 67(3-B): 930-939.

Artigo 2: Kummer A, Teixeira AL. Parkinson's disease and obsessive-compulsive phenomena: a systematic review. *Current Psychiatry Reviews* 2009; 5(1):55-61.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral:

- Estudar a frequência de alterações neuropsiquiátricas na DP e fatores associados.

2.2. Objetivos específicos:

- Comparar a frequência de transtornos psiquiátricos na DP de início precoce e na DP de início habitual;

- Analisar características sócio-demográficas e clínicas associadas à presença de alterações neuropsiquiátricas na DP;

- Verificar as propriedades psicométricas de alguns instrumentos utilizados para avaliar alterações neuropsiquiátricas na DP.

3. MÉTODOS

3.1. Delineamento do estudo:

Foi realizado um estudo transversal com pacientes portadores de DP de ambos os gêneros examinados consecutivamente. Todos os pacientes são acompanhados na Clínica de Distúrbios do Movimento do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Este estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (processo nº. ETIC 048/2006).

3.2. Critérios de inclusão e de exclusão:

Incluíram-se pacientes com DP diagnosticada segundo os critérios do Banco de Cérebros da Sociedade da Doença de Parkinson do Reino Unido (7) e que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Todos os pacientes foram submetidos a uma entrevista inicial e a exames psiquiátrico e neurológico. Cem pacientes portadores de DP foram convidados a participarem do estudo, tendo assinado o termo de consentimento. Dez desses pacientes haviam se submetido a procedimentos neurocirúrgicos e/ou estavam com comprometimento cognitivo significativo, sendo excluídos da maior parte das análises. Em apenas um estudo, os dados desses pacientes foram incluídos e analisados com o conjunto.

3.3. Instrumentos:

3.3.1. Instrumentos de Avaliação Neuropsiquiátrica:

3.3.1.1. Mini-International Neuropsychiatry Interview (MINI-PLUS):

O Mini-Plus é uma versão mais detalhada do Mini-International Neuropsychiatry Interview (Mini) e constitui em uma entrevista diagnóstica estruturada breve (15-30 minutos), compatível com os critérios do DSM-IV e CID-10(8, 9). Este instrumento foi utilizado para o diagnóstico de transtornos psiquiátricos na população em estudo e considerado o padrão-ouro neste trabalho com relação ao diagnóstico de transtornos psiquiátricos. Uma das seções do Mini-Plus é destinada a avaliar risco de suicídio para o qual é dada uma pontuação que varia de 0 a 33. De acordo com a pontuação neste item, o risco de suicídio pode então ser considerado como baixo (1-5), moderado (6-9) e alto (igual ou maior que 10).

3.3.1.2. Escala de Depressão de Hamilton (Ham-D):

A Ham-D(10) é o instrumento de avaliação de sintomas depressivos mais utilizado no mundo. A versão originalmente proposta possui 21 itens(10), tendo sido proposta posteriormente uma simplificação para 17 itens em virtude da pouca ocorrência dos 4 últimos itens da escala original, a saber, variação diurna, sintomas de desrealização/despersonalização, sintomas paranoides e sintomas obsessivos-compulsivos. A versão de 24 itens inclui, além dos 21 itens originais, questões sobre desamparo, desesperança e baixa autoestima. A Ham-D já mostrou possuir boas propriedades psicométricas, validade e confiabilidade na DP, tanto na versão de 17 itens(11), quanto na de 24 itens(12). Apesar da Ham-D já ter sido utilizada no Brasil

para avaliar a gravidade da depressão em pacientes com DP (13, 14), nenhum estudo validou o instrumento ou verificou suas propriedades psicométricas nesta população. Utilizamos a versão de 24 itens, cujo escore máximo é 78, por acreditarmos que a versão de 24 itens possa diminuir o peso dos sintomas somáticos da Ham-D, aumentando sua especificidade. São sugeridos os pontos de corte 9/10(15) e 11/12(11) para identificar quadros depressivos e os pontos 13/14(11) e 15/16(15) para depressão maior, com sensibilidade, especificidade, valores preditivos negativo e positivo aceitáveis para ambos os pontos de corte. Entretanto, optamos por utilizar a Ham-D como instrumento destinado apenas a avaliar gravidade de transtorno depressivo, seguindo a proposta original do instrumento(10).

3.3.1.3. Inventário de Depressão de Beck (BDI):

O BDI(16) é a escala de auto-avaliação de sintomas depressivos mais utilizada no mundo e também já foi validada na DP(17-19). Possui 21 itens e tem um escore máximo de 63. De acordo com o critério de pontos de corte do *Center for Cognitive Therapy*, os escores são classificados como: menor que 10 = sem depressão ou depressão mínima; de 10 a 18 = depressão de leve a moderada; de 19 a 29 = depressão moderada a grave e de 30 a 63 = depressão grave(20). Entretanto, ressalta-se que os pontos de corte dependem das características dos pacientes e do propósito dado ao instrumento. Diferentes pontos de corte têm sido sugeridos para o seu uso na depressão da DP. Visser et al. recentemente sugeriram que um ponto de corte em 13/14 produziria sensibilidade e especificidade aceitáveis na DP(17). Estudos brasileiros que utilizaram este instrumento na DP sugeriram um ponto de corte de 17/18 para detecção de depressão na DP, em virtude da baixa especificidade do ponto de corte em 10(21, 22).

3.3.1.4. Escala de Ansiedade de Hamilton (Ham-A):

A Ham-A(23) foi elaborada como um instrumento de avaliação de gravidade de sintomas ansiosos pelo examinador. A escala consiste em 14 itens, cada um incluindo uma série de sintomas como ansiedade, medos, tensão, inquietação, irritabilidade, humor deprimido, insônia e sintomas somáticos. Cada item é mensurado em uma escala de 5 pontos, variando de 0 (sem sintomas) a 4 (incapacitante). Na DP, há moderada correlação da Ham-A com escalas de auto-avaliação de ansiedade (24). Apesar de ter sido desenvolvida especificamente para “estados neurótico-ansiosos” e de faltar dados psicométricos essenciais sobre a Ham-A na DP, é uma escala considerada como “sugerida” para o uso na DP (25).

3.3.1.5. Escala de Fobia Social de Liebowitz (LSAS):

A LSAS(26) foi uma das primeiras escalas desenvolvida para a avaliação da fobia social. Consiste em 24 itens que avaliam situações de desempenho social e de interação social que os indivíduos com transtorno de ansiedade social possam evitar ou temer. A LSAS é dividida em duas subescalas: interação social (11 itens) e desempenho social (13 itens). O avaliador pontua os sintomas fóbicos segundo uma escala Likert de quatro pontos (0 a 3). Na codificação, consideram-se seis subescalas (medo geral, medo de interação social, medo de desempenho, evitação geral, evitação de interação social e evitação de desempenho) e o escore total é a somatória dessas subescalas. Suas qualidades psicométricas são satisfatórias e a LSAS foi validada internacionalmente(27). Entretanto, a LSAS nunca havia sido utilizada na DP.

3.3.1.6. Escala de Fadiga da Doença de Parkinson (PDFS):

A PDFS(28) foi desenvolvida para avaliar fadiga especificamente em pacientes com DP. O instrumento deriva de experiências pessoais de portadores com DP e os autores tiveram a preocupação de excluir itens que se sobrepusessem com outros sinais e sintomas motores e não-motores. A PDFS consiste em um instrumento auto-aplicável em que o indivíduo manifesta o seu grau de concordância com as 16 afirmações da escala. A PDFS já havia sido traduzida, utilizada e validada em diversos países, mas não no Brasil.

3.3.1.7. Escala de Sono da Doença de Parkinson (PDSS):

A PDSS(29) é uma escala de 15 itens que avaliam uma variedade de distúrbios do sono comumente associados à DP. Os pacientes marcam as respostas sobre seu sono na última semana em uma escala analógica visual que varia de sempre (0) a nunca (10) ou de péssimo (0) a excelente (10). Escores baixos na PDSS devem levar o clínico a investigar causas de distúrbios do sono na DP como apneia obstrutiva do sono, transtorno comportamental do sono REM, pernas inquietas, sonolência excessiva diurna ou outra condição que esteja afetando a qualidade do sono do paciente. O instrumento já foi traduzido e validado internacionalmente e, recentemente, sua validação também foi realizada no Brasil(30).

3.3.1.8. Escala de Sonolência de Epworth (ESS):

A ESS(31) é o questionário mais usado para avaliar sonolência excessiva diurna em virtude de ser um instrumento de fácil uso e, apesar de breve, com moderada correlação com um teste objetivo de sonolência conhecido como teste de latência múltipla do sono(32). A escala possui oito itens em que o paciente avalia a probabilidade de adormecer em oito situações com capacidades diferentes de induzir sono. A maioria das situações se refere a episódios de sono involuntário e as respostas variam de 0 (nenhuma probabilidade) a 3 (alta probabilidade de adormecer). A ESS tem sido amplamente utilizada na DP para avaliar sonolência excessiva diurna(33).

3.3.1.9. Mini-Exame do Estado Mental (MMSE):

O MMSE(34) é uma bateria de testes cognitivos utilizada no rastreamento de comprometimento cognitivo. Praticamente todos os seus itens sofrem influência do nível educacional. Vários estudos no Brasil propuseram diferentes formas de aplicação e diversos pontos de corte ou dados normativos, sendo a proposta de Brucki et al. a mais consensual(35). O MMSE tem sido utilizado na identificação da demência da DP(36) em virtude de ser um instrumento simples e de utilização universal, que pode ser fácil e rapidamente utilizado pelo clínico no consultório ou na beira do leito. Entretanto, geralmente são propostos pontos de corte mais elevados para a demência da DP em virtude da baixa sensibilidade do MMSE para disfunção executiva(36). Não existem dados normativos do MMSE para a população brasileira com DP.

3.3.1.10. Bateria de Avaliação Frontal (FAB):

A FAB(37) é uma bateria breve destinada a avaliar funções do lobo frontal. Ela consiste de seis testes que exploram conceitualização, flexibilidade mental, programação motora, sensibilidade a interferência, controle inibitório e autonomia ambiental(37). A bateria tem correlação com o MMSE e a maioria dos subtestes também sofre influência da escolaridade. O instrumento já foi utilizado previamente na DP(38-40) e uma versão brasileira da FAB foi apresentada recentemente (41).

3.3.2. Instrumentos de Avaliação Neurológica:

3.3.2.1. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS):

A UPDRS foi introduzida em 1987 e é a ferramenta padrão-ouro para se avaliar os sintomas, assim como as incapacidades da doença em ambientes de pesquisa e clínicos(42). Apesar de ter sido desenvolvida para avaliar diferentes aspectos da doença, como sintomas não-motores, motores, atividades de vida diária e complicações do tratamento, reconhece-se que a UPDRS falha em avaliar adequadamente os aspectos não-motores da DP(42).

3.3.2.2. Escala Hoehn e Yahr (HY):

A HY é uma escala amplamente utilizada e aceita para avaliar os estágios da DP(43, 44). Suas limitações se referem principalmente ao fato de que valoriza mais as alterações de equilíbrio como marcador de gravidade da doença, minimizando a

importância de outras alterações motoras e não levando em consideração os sintomas não-motores.

3.3.2.3. Escala Schwab e England (SES):

A SES tornou-se um instrumento padrão para avaliar o impacto da DP nas atividades de vida diária(45, 46). O instrumento consiste em uma escala dividida em percentis, com 100% representando um funcionamento completamente normal e 0% representando completa dependência de terceiros, com dificuldade inclusive para a realização de algumas funções vegetativas.

3.4. Procedimentos:

O pesquisador responsável pelas avaliações neuropsiquiátricas compareceu semanalmente à Clínica de Distúrbios do Movimento do HC-UFG. Os pacientes que preenchessem os critérios de inclusão do estudo eram convidados a participar da pesquisa. Os pacientes que aceitaram o convite foram entrevistados em sala disponível para consultas individuais. Cada avaliação durava entre uma hora e meia e duas horas e meia, dependendo do estado clínico do paciente. Eram realizadas uma ou duas avaliações por dia de trabalho conforme o número de pacientes disponível e o tempo de entrevista do primeiro participante.

A avaliação psiquiátrica de todos os pacientes foi realizada pelo mesmo investigador, o qual foi treinado para aplicação dos instrumentos de pesquisa pelo Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira. Esse também foi o responsável pelas avaliações neurológicas dos pacientes, tendo recebido treinamento específico para aplicação da

UPDRS, HY e SES. Não foram realizados testes estatísticos para verificar a confiabilidade entre examinadores, pois um mesmo pesquisador realizou todas as avaliações neuropsiquiátricas e o outro, os exames neurológicos dos pacientes.

3.5. Análise estatística:

Todas as análises foram realizadas com o programa estatístico SPSS v15.0 para Windows. Um valor de p bilateral menor que 0,05 foi adotado como nível de significância estatística para os testes. A descrição detalhada dos testes utilizados em cada estudo é realizada na seção de métodos dos artigos em anexo.

4. RESULTADOS

Artigo 3: Kummer A, Cardoso F, Teixeira AL. Frequency of psychiatric disorders in young-onset Parkinson's disease does not differ from typical-onset Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2009; 15(2): 153-155.

Artigo 4: Kummer A, Cardoso F, Teixeira AL. Frequency of social phobia and psychometric properties of the Liebowitz social anxiety scale in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2008; 23(12): 1739-1743.

Artigo 5: Kummer A, Cardoso F, Teixeira AL. Suicidal ideation in Parkinson's disease. *CNS Spectrums* 2009; 14(8): 431-436.

Artigo 6: Kummer A, Cardoso F, Teixeira AL. Loss of libido in Parkinson's disease. *Journal of Sexual Medicine* 2009; 6(4): 1024-1031.

Artigo 7: Kummer A, Harsányi E, Dias FM, Cardoso F, Caramelli P, Teixeira AL. Depression impairs executive functioning in Parkinson's disease patients with low educational level. *Cognitive and Behavioral Neurology* 2009; 22(3): 167-172.

Artigo 8: Kummer A, Scalzo P, Cardoso F, Teixeira AL. Predictors of fatigue in Parkinson's disease. (Submetido; em revisão).

Artigo 9: Kummer A, Dias FMV, Cardoso F, Teixeira AL. Parkinson's disease, bipolar disorder and dopamine dysregulation syndrome. *Revista Brasileira de Psiquiatria* (in press).

5. DISCUSSÃO

Fatores de risco para transtornos psiquiátricos na DP não foram claramente definidos, mas são relatados com maior frequência: gênero, idade, idade de início da doença, duração da doença, maior déficit cognitivo, maior gravidade da doença, formas rígido-acinéticas e instabilidade postural, sintomas motores não-responsivos à l-dopa e história familiar de DP ou de transtornos mentais(4, 5). Em decorrência de uma possível diferença genética, neuropatológica e mesmo psicossocial, alguns autores alegavam que a idade de início da DP seria fator de risco e também fator de proteção para alguns transtornos psiquiátricos e alterações cognitivas. Acreditava-se que os pacientes portadores de mutações no gene *parkin*, que é uma causa frequente de DP de início precoce e responsável por cerca de 50% dos casos de parkinsonismo familiar(47), teriam com maior frequência transtornos do comportamento, mas raramente desenvolveriam demência(48). Entretanto, como exposto no artigo 3, não foram observadas diferenças na frequência de transtornos psiquiátricos entre a DP de início precoce e de início habitual. Estudos recentes também demonstram que mesmo os portadores de mutações no gene *parkin* não diferem dos pacientes sem esse tipo de mutação quanto ao perfil psiquiátrico ou neuropsicológico(49). Na análise inicial, a idade de início dos sintomas se correlacionou com a performance cognitiva no MMSE (artigo 3). Entretanto, quando a análise de correlação foi controlada pela idade, não houve correlação entre idade de início da doença e a performance na FAB ($p=0.214$) e no MMSE ($p=0,361$), corroborando os dados mais recentes da literatura de que não haveria diferença no desempenho cognitivo dos pacientes com início precoce da DP.

Apesar de não ter sido observada diferença quanto à frequência de transtornos mentais entre os grupos de início precoce e de início habitual, ressalta-se que a

frequência de alguns transtornos psiquiátricos em ambos os grupos foi bastante elevada em relação àquela esperada na população geral. O achado de que 50% dos pacientes com DP apresentavam transtorno de ansiedade social (ou fobia social) foi alarmante. Não obstante essa frequência elevada, a fobia social é um quadro negligenciado na DP e muito pouco explorado. Nenhum trabalho da literatura havia se dedicado exclusivamente a esse tema e nenhum instrumento para avaliar fobia social havia sido utilizado na DP. Alguns dos motivos para a negligência da fobia social incluem uma dificuldade dos próprios pacientes com ansiedade social em relatar suas queixas e uma alegada compreensibilidade do fenômeno fóbico frente aos sintomas motores. Entretanto, as evidências apresentadas no artigo 4 demonstram que a ansiedade social não se restringe às situações de performance, nem se correlaciona com a gravidade dos sintomas motores. Por outro lado, pacientes com ansiedade social são mais deprimidos, têm mais transtorno do pânico e TOC.

A neurobiologia da fobia social é pouco compreendida e o nosso trabalho pode trazer algumas contribuições quanto a isso. Alguns trabalhos têm sugerido que anormalidades do sistema dopaminérgico possam estar relacionadas ao transtorno(50-52). Essa hipótese é sustentada por observações clínicas de que antagonistas dopaminérgicos usados para tratar síndrome de Tourette ou esquizofrenia têm sido associados a maior retraimento social ou a sintomas similares à fobia social(53), possivelmente devido a inibição das vias dopaminérgicas mesolímbicas. Além disso, estudos de neuroimagem mostram diminuição da recaptção estriatal de dopamina(51) e menor ligação aos receptores D2 no estriado de pacientes com ansiedade social(52). Estudo recente com ressonância magnética funcional forneceu evidências adicionais para a teoria da disfunção estriatal na fobia social(54). Modelos experimentais de fobia social também demonstraram que níveis diminuídos de dopamina se associam com

maior ansiedade e timidez(55, 56). Alguns traços de personalidade e padrões de comportamento relacionados à fobia social também têm sido associados à disfunção dopaminérgica(56). A elevada frequência de fobia social na DP e o padrão generalizado da fobia (não restrita a situações de desempenho) fornecem evidências adicionais do envolvimento das vias dopaminérgicas na fobia social. Entretanto, essa relação causal deve ser ponderada em virtude da não correlação dos sintomas ansiosos com a gravidade dos sinais motores, que são marcadores clínicos objetivos do déficit dopaminérgico,

Como demonstrado no artigo 3, os transtornos depressivos na DP também possuem frequência elevada, dado corroborado por estudos anteriores da literatura (4, 5). Sabe-se que depressão maior, algumas doenças crônicas, idade avançada e sexo masculino são fatores de risco para suicídio (57). Dessa forma, pacientes portadores de DP estariam sob risco aumentado de suicídio, por se tratar de uma doença crônica, progressiva, debilitante, que acomete frequentemente homens de idade avançada e com elevada frequência de comorbidades psiquiátricas. Além disso, como foi exibido no artigo 5, a frequência de ideias de morte e ideação suicida é bastante elevada nessa população. Paradoxalmente, planejamento suicida, comportamentos auto-agressivos e tentativas de suicídio são raros em portadores de DP. Ressalta-se que ideação suicida foi mais comum em pacientes mais jovens e com início mais precoce da doença. Esse dado sugere que, apesar da frequência de transtorno depressivo não se associar com idade ou idade de início da doença, as manifestações psicopatológicas entre os pacientes mais jovens e com início mais precoce da DP podem diferir em relação àqueles mais idosos e com início mais tardio da DP. De toda forma, análise de regressão logística demonstra que transtorno depressivo maior é, de fato, o principal preditor de ideação suicida.

Depressão também é o principal preditor de perda de libido, como demonstrado no artigo 6. O dado sobre perda de libido foi extraído do BDI e correlacionado com diversas variáveis demográficas e clínicas. Nesse artigo, observou-se que 65,6% dos pacientes com DP sofrem de perda de libido e 42,6% dos homens possuem disfunção erétil. Apesar da frequência bastante elevada desse sintoma, as disfunções sexuais também são comumente negligenciadas tanto do ponto de vista clínico quanto científico, sendo escassos os estudos que se dedicaram a esse tema na DP.

O artigo 7 avaliou a performance cognitiva de pacientes com DP não-demenciados. Utilizaram-se a Bateria de Avaliação Frontal (do inglês, FAB) e o Mini-Exame do Estado Mental (do inglês, MMSE) para avaliação cognitiva e o BDI para avaliar sintomatologia depressiva. Foi observado que baixo nível educacional, idade avançada, início tardio da doença e maior gravidade da doença se associaram a uma pior performance cognitiva. Sintomas depressivos se correlacionaram com pior desempenho na FAB, mas não no MMSE. Curiosamente, ao se dividir os pacientes em grupos de acordo com o nível educacional, essa associação entre sintomas depressivos e disfunção executiva se demonstrou verdadeira apenas no grupo com baixo nível educacional. A hipótese levantada para esse achado é a de que os pacientes com menos nível educacional têm menor reserva cognitiva e, desse modo, seriam mais suscetíveis ao efeito deletério de sintomas depressivos.

O artigo 8 investiga a presença e a gravidade de fadiga na DP, bem como possíveis fatores associados. Novamente, sintomas depressivos avaliados pelo BDI foram grandes preditores de fadiga, além de gênero feminino e sonolência excessiva diurna. De nota, fadiga correlacionou-se não apenas com o componente somático do BDI, bem como com o componente afetivo-cognitivo. Ainda, a versão brasileira da

Escala de Fadiga da Doença de Parkinson (PDFS) (58) exibiu excelente consistência interna (alfa de Cronbach de 0.939).

Esses trabalhos ressaltam a importância e a variedade dos quadros neuropsiquiátricos na DP. Além dos acima descritos, algumas outras alterações se destacam por sua alta frequência e grande impacto na vida dos portadores de DP, como as alterações de sono. Os dados da literatura sugerem, por exemplo, que todos os pacientes com DP terão algum distúrbio de sono ao longo da doença(59). Dessa forma, foram desenvolvidos instrumentos para se avaliar adequadamente os distúrbios de sono na DP. A Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS) (60) foi aplicada em nossa amostra de pacientes com DP e em futuro breve esperamos concluir a análise desses dados.

Além disso, investigamos síndromes incomuns na DP, mas de grande repercussão clínica e teórica. A síndrome de desregulação dopaminérgica (DDS) consiste em abuso de drogas de ação dopaminérgica associadas a alterações comportamentais e de humor marcantes(61). Ocasionalmente esses pacientes apresentam ainda outra alteração comportamental conhecida por *punding*, caracterizada por comportamentos repetitivos e despropositados(62). A DDS tem sido alvo de grande interesse por parte de pesquisadores em virtude de uma suposta relação neurobiológica com o transtorno bipolar do humor(63, 64). Os dados de nossa amostra sobre esses quadros são apresentados no artigo 9.

Concluindo, a importância clínica dos quadros neuropsiquiátricos na DP é evidente: costumam dificultar o tratamento do próprio quadro motor, frequentemente se associam a pior qualidade de vida e são preditores de institucionalização(65-67). Além disso, são de particular interesse às Neurociências em virtude de a DP se constituir um interessante modelo de investigação da neurobiologia dos transtornos neuropsiquiátricos. A relevância desse modelo se deve ao fato de a DP afetar

predominantemente neurônios dopaminérgicos. Entretanto, conforme relatado pelos trabalhos de Braak et al., o comprometimento de outros sistemas de neurotransmissão e outras estruturas cerebrais não pode ser negligenciado (6). Ressalte-se ainda que a DP é relevante para as Neurociências não apenas por suas contribuições aos modelos monoaminérgicos, mas do ponto de vista psiconeuroimunológico. Temos como hipótese que os transtornos depressivos, muito frequentes na DP e que podem anteceder em até 7 anos(68), possivelmente compartilham mecanismos inflamatórios responsáveis pela degeneração nigroestriatal(69). Como perspectiva futura, esperamos poder explorar essa questão.

REFERÊNCIAS

1. Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, Cunningham MC, Guerra HL, Lima-Costa MF, et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambui study). *Mov Disord* 2006; 21(6):800-8.
2. Calne D. A definition of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11(Suppl 1):S39-40.
3. Quinn N. Parkinsonism--recognition and differential diagnosis. *BMJ* 1995; 310(6977):447-52.
4. Schrag A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease--an update. *J Neurol* 2004; 251(7):795-804.
5. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006; 5(3):235-45.
6. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24(2):197-211.
7. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(3):181-4.
8. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr* 2000; 22(3):106-15.
9. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 20):22-33.

10. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56-62.
11. Leentjens AF, Verhey FR, Lousberg R, Spitsbergen H, Wilmink FW. 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(7):644-9.
12. Weintraub D, Oehlberg KA, Katz IR, Stern MB. Test characteristics of the 15-item geriatric depression scale and Hamilton depression rating scale in Parkinson disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14(2):169-75.
13. Bertucci Filho D, Teive HAG, Werneck LC. Early-onset Parkinson's disease and depression. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65(1):5-10.
14. Prado RC, Barbosa ER. Depression in Parkinson's disease: study of 60 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63(3B):766-71.
15. Naarding P, Leentjens AF, van Kooten F, Verhey FR. Disease-specific properties of the Rating Scale for Depression in patients with stroke, Alzheimer's dementia, and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14(3):329-34.
16. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4:561-71.
17. Visser M, Leentjens AF, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Reliability and validity of the Beck depression inventory in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21(5):668-72.
18. Leentjens AF, Verhey FR, Luijckx GJ, Troost J. The validity of the Beck Depression Inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15(6):1221-4.

19. Levin BE, Llabre MM, Weiner WJ. Parkinson's disease and depression: psychometric properties of the Beck Depression Inventory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51(11):1401-4.
20. Gorenstein C, Andrade L. Inventário de Depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Rev Psiquiatr Clín* 1998; 25(5):245-50.
21. Tumas V, Rodrigues GGR, Farias TLA, Crippa JAS. The accuracy of diagnosis of major depression in patients with Parkinson's disease: A comparative study among the UPDRS, the Geriatric Depression Scale and the Beck Depression Inventory. *Arq Neuropsiquiatr* 2008; 66(2-A):152-6.
22. Silberman CD, Laks J, Capitaó CF, Rodrigues CS, Moreira I, Engelhardt E. Recognizing depression in patients with Parkinson's disease: accuracy and specificity of two depression rating scale. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64(2B):407-11.
23. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32:50-5.
24. Mondolo F, Jahanshahi M, Granà A, Biasutti E, Cacciatori E, Di Benedetto P. Evaluation of anxiety in Parkinson's disease with some commonly used rating scales. *Neurol Sci* 2007; 28:270-5.
25. Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE, et al. Anxiety Rating Scales in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations. *Mov Disord* 2008; 23(14):2015-25.
26. Liebowitz MR. Social phobia. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1987; 22:141-73.
27. Osório FL, Crippa JAS, Loureiro SR. Instruments for the assessment of social anxiety disorder. *Rev Psiq Clín* 2005; 32:73-83.
28. Brown RG, Dittner A, Findley L, Wessely SC. The Parkinson Fatigue Scale. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11:49-55.

29. Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73(6):629-35.
30. Margis R, Donis K, Schönwald SV, Fagondes SC, Monte T, Martín-Martínez P, et al. Psychometric properties of the Parkinson's Disease Sleep Scale – Brazilian version. *Parkinsonism Relat Disord* 2009 (no prelo).
31. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14(6):540-5.
32. Chua LWY, Yu NC, Golish JA, Nelson D, Perry M, Foldvary N, et al. Epworth sleepiness scale and the multiple sleep latency test: dilemma of the elusive link. *Sleep* 1998;21(Suppl):184.
33. Kumar S, Bhatia M, Behari M. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease as assessed by Epworth Sleepiness Scale (ESS). *Sleep Med* 2003; 4:339-42.
34. Folstein MF, Robins LN, Helzer JE. The Mini-Mental State Examination. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:812.
35. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61(3-B):777-81.
36. Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord* 2007;22(16):2314-24.
37. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: A Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000;55:1621-6.

38. Matsui H, Udaka F, Miyoshi T, Hara N, Tamura A, Oda M, et al. Frontal assessment battery and brain perfusion image in Parkinson's disease. *J Ger Psychiatry Neurol* 2006; 19:41-5.
39. Appollonio IM, Russo A, Isella V, Forapani E, Villa ML, Piolti R, et al. Cognitive estimation: comparison of two tests in nondemented parkinsonian patients. *Neurol Sci* 2003;24:153-4.
40. Paviour DC, Winterburn D, Simmonds S, Burgess G, Wilkinson L, Fox NC, et al. Can the frontal assessment battery (FAB) differentiate bradykinetic rigid syndromes? Relation of the FAB to formal neuropsychological testing. *Neurocase* 2005; 11:274-82.
41. Beato R, Nitrini R, Formigoni AP, Caramelli P. Brazilian version of the Frontal Assessment Battery (FAB). *Dementia & Neuropsychologia* 2007; 1:59-65.
42. Ebersbach G, Baas H, Csoti I, Mungersdorf M, Deuschl G. Scales in Parkinson's disease. *J Neurol* 2006; 253 (Suppl 4): iv32-iv5.
43. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord* 2004; 19(9): 1020-8.
44. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. (1967). *Neurology* 1998; 50(2):318-34.
45. Martinez-Martin P, Prieto L, Forjaz MJ. Longitudinal metric properties of disability rating scales for Parkinson's disease. *Value Health* 2006; 9(6):386-93.
46. McRae C, Diem G, Vo A, O'Brien C, Seeberger L. Schwab & England: standardization of administration. *Mov Disord* 2000; 15(2):335-6.
47. Lücking CB, Durr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene: French Parkinson's Disease Genetics Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342:1560-7.

48. Schrag A, Schott JM. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *Lancet Neurol* 2006; 5(4):355-63.
49. Lohmann E, Thobois S, Lesage S, Broussolle E, du Montcel ST, Ribeiro MJ, et al. A multidisciplinary study of patients with early-onset PD with and without parkin mutations. *Neurology* 2009; 72(2):110-6.
50. Robindon HM, Hood SD, Bell CJ, Nutt DJ. Dopamine and social anxiety disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2006; 28:263-4.
51. Tiihonen J, Kuikka J, Bergström K, Lepola U, Koponen H, Leinonen E. Dopamine reuptake site densities in patients with social phobia. *Am J Psychiatry* 1997; 154:239-42.
52. Schneier FR, Liebowitz MR, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Lin SH, Laurelle M. Low dopamine D2 receptor binding potential in social phobia. *Am J Psychiatry* 2000; 157:457-9.
53. Mikkelsen EJ, Detlor J, Cohen DJ. School avoidance and social phobia triggered by haloperidol in patients with Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 1981;138:1572-6.
54. Sareen J, Campbell DW, Leslie WD, Malisza K, Stein M, Paulus M, et al. Striatal function in generalized social phobia: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2007; 61:396-404.
55. Bell CJ, Malizia AL, Nutt DJ. The neurobiology of social phobia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249:S11-S8.
56. Stein DJ, Westenberg HG, Liebowitz MR. Social anxiety disorder and generalized anxiety disorder: serotonergic and dopaminergic neurocircuitry. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (Suppl 6):12-9.
57. Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Brown GK, Ten Have T, Stern MB, et al. Suicidal and death ideation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23(11):1573-9.

58. Brown RG, Dittner A, Findley L, Wessely SC. The Parkinson fatigue scale. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11(1):49-55.
59. Kumar S, Bhatia M, Behari M. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17(4):775-81.
60. Chaudhuri KR, Pal S, Di Marco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73(6):629-35.
61. Kummer A, Maia DP, Salgado JV, Cardoso FE, Teixeira AL. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64(4):1019-22.
62. Miyasaki JM, Al Hassan K, Lang AE, Voon V. Punding prevalence in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22(8):1179-81.
63. Berk M, Dodd S, Kauer-Sant'anna M, Malhi GS, Bourin M, Kapczinski F, et al. Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007; 434:41-9.
64. Kummer A, Teixeira AL. Dopamine and bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 117(5):398.
65. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69(3):308-12.
66. Behari M, Srivastava AK, Pandey RM. Quality of life in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11(4):221-6.
67. Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E, Laake K. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48(8):938-42.

68. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 2000; 15(4):669-77.
69. Kummer A, Teixeira AL. Depressive disorders in Parkinson's disease may be due to a shared immune-mediated neurodegenerative process. *Med Hypotheses* 2008; 70(1):201-2.

ANEXO 1:

Produção científica:

1. Kummer A, Cardoso F, Teixeira AL. Frequency of psychiatric disorders in young-onset Parkinson's disease does not differ from typical-onset Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15:153-155.
2. Kummer A, Cardoso F, Teixeira AL. Loss of libido in Parkinson's disease. *J Sex Med* 2009; 6:1024-1031.
3. Reis HJ, Guatimosim C, Paquet M, Santos M, Ribeiro FM, Kummer A, Schenatto G, Salgado JV, Vieira LB, Teixeira AL, Palotás A. Neuro-Transmitters in the Central Nervous System & their Implication in Learning and Memory Processes. *Curr Med Chem* 2009; 16:796-840.
4. Kummer A, Teixeira AL. Parkinson's Disease and Obsessive-Compulsive Phenomena: A Systematic Review. *Curr Psychiatry Rev* 2009; 5:55-61.
5. Dias FM, Doyle FC, Kummer A, Cardoso F, Caramelli P, Teixeira AL. Executive functioning in patients with blepharospasm in comparison with patients with hemifacial spasm. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67:12-15.
6. Kummer A, Teixeira AL. Depressive disorders in Parkinson's disease may be due to a shared immune-mediated neurodegenerative process. *Med Hypotheses* 2008; 70:201-202.
7. Kummer A, Teixeira AL. Dopamine and bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 117:398.
8. Kummer A, Dias FMV, Teixeira AL. On the concept of Orthorexia Nervosa. *Scand J Med Sci Sports* 2008; 18: 395-396.

9. Dias FMV, Kummer A, Hounie AG, Teixeira AL. Neurobiologia da Síndrome de Tourette: a hipótese autoimune pós-estreptocócica. *Rev Psiquiatr Clín* 2008; 35:228-235.
10. Kummer A, Teixeira AL. Methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder. *Australas Psychiatry* 2008; 16: 458-459.
11. Kummer A, Harsányi E. Flashbacks in social anxiety disorder: psychopathology of a case. *Indian J Psychiatry* 2008; 50:200-201.
12. Kummer A, Cardoso F, Teixeira AL. Frequency of social phobia and psychometric properties of the Liebowitz social anxiety scale in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23:1739-1743.
13. Gomide L, Kummer A, Cardoso F, Teixeira AL. Use of clozapine in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2008; 66:611-614.
14. Kummer A, Teixeira AL. O autismo como um transtorno do movimento. *Rev Bras Neurol* 2007; 43:19-26.
15. Kummer A, Dias FMV, Teixeira AL. Orthorexia Nervosa: Who Cares? *Br J Psychiatry* 2007; 190:81-a.
16. Kummer A, Maia DP, Cardoso F, Teixeira AL. Trichotillomania in acute Sydenham's chorea. *Aust N Z J Psychiatry* 2007, 41: 1013-1014.
17. Harsányi E, Malloy-Diniz L, Teixeira AL, Kummer A. Alterações neuropsicológicas dos transtornos invasivos do desenvolvimento. *Rev Psiquiatr Psicanál Crianças Adolescent* 2007, 13: 19-24.
18. Harsányi E, Kummer A. Intervenções de Integração Sensorial em Autismo no Ambulatório de Terapia Ocupacional do Centro Psíquico da Adolescência e Infância/FHEMIG. *Rev Psiquiatr Psicanál Crianças Adolescent* 2007; 13: 29-31.

ANEXO 2:

Depressive disorders in Parkinson's disease may be due to a shared immune-mediated neurodegenerative process.

Arthur Kummer, Antonio L Teixeira.

Medical Hypotheses 2008;70(1):201-2.