

Arthur Melo e Kummer

**Transtornos depressivos na doença de Parkinson  
de início precoce**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade Federal de Minas  
Gerais como pré-requisito para obtenção do  
Título de Mestre em Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira Jr.

Belo Horizonte  
2007

K96t

Kummer, Arthur Melo e.

Transtornos depressivos na doença de Parkinson de início precoce / Arthur Melo e Kummer. – Minas Gerais, 2007.

96 f., enc. : il., p&b; tabs.

Orientador: Antônio Lúcio Teixeira Jr.

Linha de pesquisa: Transtornos neuropsiquiátricos e distúrbios do movimento.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

Bibliografia: f. 60-79.

Anexos: f. 80-96.

1. Parkinson, Doença de – Teses. 2. Depressão mental – Diagnóstico – Teses. 3. Psiquiatria – Distúrbios – Teses. 4. Transtornos mentais – Teses. 5. Suicídio – Teses. 6. Testes psicológicos – Teses. I. Teixeira Júnior, Antônio Lúcio. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WI 359

**REITOR:**

PROF. RONALDO TADÊU PENA

**PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO:**

PROF. JAIME ARTURO RAMIREZ

**DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA:**

PROF. FRANCISCO JOSÉ PENNA

**COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO:**

PROF. CARLOS FARIA SANTOS AMARAL

**COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA:**

PROF. CARLOS FARIA AMARAL (COORDENADOR)

PROF<sup>a</sup>. MARIA DA CONSOLAÇÃO VIEIRA MOREIRA (SUBCOORDENADORA)

PROF. ANTÔNIO CARLOS MARTINS GUEDES

PROF. MARCUS VINÍCIUS DE MELO ANDRADE

PROF. NILTON ALVES DE REZENDE

PROF<sup>a</sup>. SUELY MEIRELES REZENDE

ELIZABETE ROSÁRIA DE MIRANDA (REPRESENTANTE DISCENTE)

Ao meu pai, por tudo.

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira Jr., pela confiança, paciência, incentivo e, acima de tudo, pela amizade.

Aos colegas do grupo de pesquisa, pelo suporte.

Ao Hélio, Cláudio, Luciana, Goretti e Fontan pelos ensinamentos em psiquiatria.

Aos colegas de residência, pelos momentos inesquecíveis.

À minha mãe e minha irmã, pelo carinho e apoio, mesmo à distância.

A Estefânia e Lais, por fazerem minha vida muito mais bela.

“Ainda vejo os pacientes parkinsonianos com um sentimento de total assombro, um sentimento de que eu apenas toquei a superfície de uma doença infinita, um sentimento de que pode haver modos completamente diferentes de considerá-la. (...) Parece-me que o tema é inesgotável - nas esferas médica, humana, teórica e dramática. É isso que torna imprescindíveis novos acréscimos e que mantém o assunto para mim (...) vivo e perene.”

*In* Tempo de despertar.  
Oliver Sacks, 1990.

## SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	8
LISTA DE FIGURAS.....	9
LISTA DE ABREVIACÕES.....	10
RESUMO.....	11
SUMMARY.....	13
1. INTRODUÇÃO.....	15
1.1. Doença de Parkinson de início precoce.....	16
1.2. Manifestações psiquiátricas na doença de Parkinson.....	18
2. TRANSTORNOS DEPRESSIVOS E DOENÇA DE PARKINSON.....	21
2.1. Transtornos depressivos e doença de Parkinson de início precoce.....	23
3. OBJETIVOS.....	26
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	27
4.1. Delineamento do estudo.....	27
4.1.1. Critérios de inclusão.....	27
4.1.2. Critérios de exclusão.....	27
4.2. Instrumentos.....	28
4.2.1. Instrumentos de avaliação psiquiátrica.....	28
4.2.2. Instrumentos de avaliação neurológica.....	30
4.3. Procedimentos.....	31
4.4. Análise estatística.....	32
5. RESULTADOS.....	34
5.1. Caracterização da amostra.....	35
5.2. Freqüência de transtornos psiquiátricos e características de pacientes com DP de início precoce com transtornos depressivos.....	37

5.3. Aplicabilidade do BDI e da Ham-D na depressão da DP de início precoce.....	42
5.4. Risco de suicídio na DP de início precoce.....	46
6. DISCUSSÃO.....	48
8. CONCLUSÕES.....	60
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	61
8. ANEXOS.....	80



## LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Prevalência e achados neurobiológicos de transtornos psiquiátricos na DP

TABELA 2: Estudos comparativos de pacientes com DP de início precoce e de início habitual quanto a sintomas depressivos

TABELA 3: Características sócio-demográficas da população estudada

TABELA 4: Características clínicas da população estudada

TABELA 5: Frequência de transtornos psiquiátricos em pacientes com DP de início precoce

TABELA 6: Comparação de características sócio-demográficas (variáveis categoriais) entre pacientes com DP de início precoce deprimidos e não-deprimidos

TABELA 7: Comparação de características sócio-demográficas e clínicas (variáveis contínuas) entre pacientes com DP de início precoce deprimidos e não-deprimidos

TABELA 8: Frequência de transtornos psiquiátricos em pacientes portadores de DP de início precoce com ou sem transtorno depressivo

TABELA 9: Relação de antidepressivos, dosagens e gravidade de sintomas depressivos dos pacientes em uso desses medicamentos

TABELA 10: Relação entre o diagnóstico de transtornos depressivos (depressão maior e distímia) pelo Mini-Plus e ponto de corte do BDI em 18

TABELA 11: Relação entre o diagnóstico de transtornos depressivos (depressão maior e distímia) pelo Mini-Plus e ponto de corte do BDI em 10

TABELA 12: Extração de componentes fatoriais dos itens do BDI com rotação Varimax

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Correlação entre os escores do Inventário de Depressão de Beck (BDI) e da Escala de Depressão de Hamilton (Ham-D) pelo método de Spearman

FIGURA 2: *Receiver operating characteristic curve* (curva ROC) do Inventário de Depressão de Beck (BDI), com o ponto de corte ótimo assinalado ( $\geq 16$ )

## LISTA DE ABREVIACOES

BDI	- Inventário de Depressão de Beck (do inglês, Beck Depression Inventory)
CID-10	- Classificao Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados  Saúde – 10 <sup>a</sup> . edio
DP	- Doença de Parkinson
DPM	- Desvio-padrão na média
DSM-IV	- Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 4 <sup>a</sup> . edio
Ham-D	- Escala de Depressão de Hamilton
HY	- Escala de Hoehn e Yahr
Mini-Plus	- Mini-International Neuropsychiatric Interview – versão plus
NIMH	- National Institute of Mental Health
NINDS	- National Institute for Neurological Diseases and Stroke
RDC	- Research Diagnostic Criteria
SES	- Escala de Schwab e England (do inglês, Schwab and England Scale)
SOC	- Sintoma obsessivo-compulsivo
TAG	- Transtorno de ansiedade generalizada
TOC	- Transtorno obsessivo-compulsivo
UPDRS	- Unified Parkinson’s Disease Rating Scale

## RESUMO

**KUMMER, Arthur Melo. Transtornos depressivos na doença de Parkinson de início precoce. Belo Horizonte, 2007.** Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Minas Gerais.

A doença de Parkinson (DP) é caracterizada por sinais motores como bradicinesia, tremor de repouso, rigidez e instabilidade postural. Entretanto, os sintomas não-motores vêm sendo valorizados por sua alta frequência e impacto na vida dos pacientes. A DP de início precoce (início aos 50 anos ou menos) possui algumas peculiaridades do ponto de vista clínico, genético e neuropatológico em relação à DP de início habitual. Existem poucos estudos investigando as manifestações psiquiátricas da DP de início precoce. Os objetivos deste estudo são verificar a frequência de transtornos depressivos nessa população e avaliar possíveis variáveis clínicas e sócio-demográficas associadas. Foram analisadas as propriedades psicométricas dos instrumentos utilizados para avaliar sintomas depressivos. Também se verificou a presença de outros transtornos psiquiátricos e risco de suicídio. Foi realizado um estudo de corte transversal em que se procederam entrevista e exames psiquiátrico e neurológico, de forma consecutiva, em 48 pacientes com DP de início antes dos 50 anos inclusive (H/M; 28/20). Utilizaram-se como instrumentos de avaliação psiquiátrica o Mini-Plus, o BDI e a Ham-D, e de avaliação neurológica, a UPDRS, o HY e a SES. Pacientes apresentaram uma idade média ( $\pm$  DPM) de 50 anos ( $\pm$  8,0); idade média de início da doença ( $\pm$  DPM) de 40,5 ( $\pm$  7,4); UPDRS total médio ( $\pm$  DPM) de 46,5 ( $\pm$  22,6); HY médio ( $\pm$  DPM) de 2,2 ( $\pm$  0,6) e SES médio ( $\pm$  DPM) de 82,7 ( $\pm$  12,1). Apenas 60,4% estavam em uso de l-dopa, com dose média ( $\pm$  DPM) de 634,9 mg/dia ( $\pm$  281,1). Metade dos pacientes exibia um transtorno do humor atual; destes, 37,5% eram depressão maior.

Transtornos ansiosos estavam presentes em 66,7%, sendo que 54,2% apresentavam fobia social, 31,3%, TAG e 8,3%, transtorno do pânico. TOC ocorreu em uma frequência de 10,4% e psicose, em 6,3%. O grupo com transtorno depressivo (depressão maior e distímia), quando comparado com o grupo sem depressão, apresentava escores maiores em UPDRS total, UPDRS-I, UPDRS-II, BDI e Ham-D, além de terem mais fobia social e transtorno do pânico. Gênero feminino, menor nível educacional e sintomas motores iniciados em dimídio direito estavam associados a maior gravidade de sintomas depressivos. O ponto de corte ótimo do BDI ( $\geq 16$ , segundo cálculo pela curva ROC) apresenta sensibilidade de 70,8% e especificidade de 83,3%. A área sob a curva ROC foi de 0,869, indicando boa propriedade discriminativa. BDI e Ham-D têm boa correlação positiva entre si. O estudo mostra uma frequência elevada de transtornos depressivos na DP de início precoce, semelhante ao que é relatado na DP de início habitual. No entanto, os transtornos depressivos nessa doença, com frequência, passam despercebidos ou são subtratados, apesar do grande impacto funcional. O BDI pode ser um instrumento de importante utilidade clínica no reconhecimento da depressão, e a Ham-D, na avaliação de sua gravidade.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença de Parkinson, início precoce, transtornos depressivos, transtornos psiquiátricos, Inventário de Depressão de Beck, Escala de Depressão de Hamilton, suicídio.

## SUMMARY

**Kummer, Arthur Melo. Depressive disorders in early-onset Parkinson's disease. Belo Horizonte, 2007.** Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Minas Gerais.

Parkinson's disease (PD) is characterized by motor symptoms, such as bradykinesia, rest tremor, rigidity and postural instability. However, non-motor symptoms have been emphasized due to their high frequency and impact in patient's life. Early-onset PD (onset before 50 years old) have some clinical, genetic and neuropathological specificities. Few studies investigated psychiatric disorders in early-onset PD. The objectives of the present study are to verify the frequency of depressive disorders in this population and to assess possible clinical and sociodemographic associated variables. Psychometric properties of the instruments used to assess depressive symptoms were analyzed. It was also evaluated other psychiatric disorders and risk of suicide. A cross-sectional study was performed including psychiatric and neurologic examination in 48 consecutive individuals with disease onset before 50 years of age (M/F; 28/20). Mini-Plus, BDI and Ham-D were the psychiatric tools used, while UPDRS, HY and SES were the neurologic ones. Patients had a mean age ( $\pm$  SD) of 50 years-old ( $\pm$  8.0); mean age of onset ( $\pm$  SD) of 40.5 ( $\pm$  7.4); mean UPDRS score ( $\pm$  SD) of 46.5 ( $\pm$  22.6); mean HY stage ( $\pm$  SD) of 2.2 ( $\pm$  0.6) and mean SES score ( $\pm$  SD) of 82.7 ( $\pm$  12.1). Only 60.4% of patients were in use of l-dopa, with a mean daily dosage ( $\pm$  SD) of 634.9 mg/day ( $\pm$  281.1). Half of patients exhibited a depressive disorder at the moment of the examination; 37.5% of them had major depression. Anxiety disorders were present in 66.7%; social phobia, in 54.2%; generalized anxiety disorder, in 31.3%

and 8.3% had panic disorder. Obsessive compulsive disorder occurred in 10.4% and psychosis in 6.3%. Patients with depressive disorders (major depression and dysthymia), when compared to non-depressed patients, scored higher in total UPDRS, UPDRS-I, UPDRS-II, BDI and Ham-D. They also had more anxiety disorders, such as panic disorder and social phobia. Female gender, lower educational level and onset of motor symptoms on right side of the body were associated to greater severity of depressive symptoms. The best cut-off point for BDI ( $\geq 16$ , as calculated by ROC curve) had 70.8% of sensibility and 83.3% of specificity. The area under ROC curve was 0.869, indicating good discriminative properties. BDI and Ham-D had a good positive correlation. This study emphasizes that depressive disorders are very common in early-onset PD, similar to what occurs in PD with later onset. Nevertheless, depressive disorders in PD are frequently underrecognized or undertreated, despite its relevant functional impact. BDI may be an instrument of great clinical utility in recognizing depression, and Ham-D, in assessing its severity.

**KEY-WORDS:** Parkinson's disease, early onset, depressive disorders, psychiatric disorders, Beck Depression Inventory, Hamilton Depression Rating Scale, suicide.

## 1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) foi descrita inicialmente por James Parkinson em 1817. Possui distribuição universal e atinge todos os grupos étnicos e classes sócio-econômicas. Costuma acarretar incapacidade significativa com a evolução da doença e o impacto social e financeiro é elevado[1]. A prevalência é de 1% na população acima de 60 anos de idade e de 0,3% na população geral, sendo a segunda doença neurodegenerativa mais comum[2]. No Brasil, a prevalência de parkinsonismo é estimada em 7,2% e a da DP, em 3,3% em idosos com mais de 64 anos, sendo então a principal causa de parkinsonismo nessa população, seguida de parkinsonismo induzido por drogas e parkinsonismo vascular[3]. Esse estudo não encontrou diferença entre os gêneros quanto à prevalência de DP[3].

A DP é definida patologicamente por perda progressiva da população neuronal dopaminérgica nas vias nigroestriatais e por acúmulo de agregados protéicos citoplasmáticos conhecidos por corpos de Lewy na *pars compacta* da substância negra e em outras estruturas cerebrais, como o *locus ceruleus*, área tegmentar ventral e núcleo dorsal do vago[4]. Clinicamente é caracterizada pelos sinais clínicos de bradicinesia, tremor de repouso, rigidez muscular e instabilidade postural, sendo a bradicinesia a característica nuclear do parkinsonismo[5]. O início dos sintomas é gradual e freqüentemente assimétrico. A progressão dos sintomas motores é inexorável e geralmente há boa resposta às drogas dopaminérgicas. Na prática, os exames de neuroimagem são inespecíficos e não existem marcadores biológicos confiáveis da doença. Portanto, o conhecimento de suas manifestações clínicas é o requisito mais importante para o diagnóstico da DP[4-6].



Apesar de comumente ser reconhecida por seus sintomas motores, os aspectos não-motores da doença são de igual importância. Transtornos mentais na DP são muito frequentes, podendo inclusive anteceder a doença por vários anos. Os sintomas psiquiátricos na DP podem ser decorrentes do próprio processo degenerativo da doença, de seu tratamento ou da vivência subjetiva do paciente frente à doença. Constituem grande desafio na doença avançada, frequentemente limitando a efetividade do tratamento dos sintomas motores e levando a uma crescente incapacidade e baixa qualidade de vida[7].

### 1.1. DOENÇA DE PARKINSON DE INÍCIO PRECOCE

James Parkinson descreveu que a DP raramente tinha início antes dos 50 anos[8]. Desde então, ainda não se chegou a um consenso sobre um ponto de corte que fosse capaz de dividir inequivocamente a DP de início precoce e a habitual. Diversos estudos estabelecem o ponto de corte em 40 ou 50 anos, com uns poucos trabalhos que ainda utilizaram pontos de corte em 45 e 55 anos. A incidência nos Estados Unidos é estimada em 0,8 por 100.000 ao ano na faixa etária entre 0 e 29 anos, alcançando 3 por 100.000 ao ano entre 30 e 49 anos[9]. A DP de início precoce foi posteriormente dividida entre os casos com início antes dos 21 anos, chamado parkinsonismo juvenil, e com início após ou aos 21 anos, denominada DP de início no jovem[9, 10]. A divisão desses dois grupos é justificada por estudos neuropatológicos, genéticos e clínicos.

Entre as diferenças neuropatológicas, ressalta-se que pacientes com DP de início entre 21 e 50 anos parecem ter uma perda neuronal na substância negra maior que nos pacientes com início habitual da doença[9]. O grupo de DP de início no jovem é frequentemente considerado como o grupo etário limite da DP idiopática com patologia

de corpos de Lewy típica, pois esse achado neuropatológico é extremamente raro no parkinsonismo juvenil. Pacientes com parkinsonismo juvenil compartilhariam com a DP apenas seus critérios clínicos operacionais, já que são freqüentes achados neuropatológicos atípicos[10].

O parkinsonismo juvenil, iniciado antes dos 21 anos, é raro e tende a apresentar agregação familiar[10]. Mesmo em casos de parkinsonismo esporádico, as mutações genéticas são bem mais comuns no parkinsonismo juvenil do que na DP esporádica de outras faixas etárias[11]. Mas fatores genéticos também têm papel relevante na DP de início no jovem, após os 21 anos [9, 12, 13]. DP de origem monogênica ocorre em torno de 20% dos casos de DP de início no jovem e, no máximo, em 3% dos pacientes com DP de início após os 40 anos[11].

As características clínicas do parkinsonismo juvenil com freqüência são atípicas, mas na DP de início no jovem são similares às clássicas da DP de início habitual. Uma de suas características singulares é uma progressão mais lenta da doença, especialmente com relação a quedas e *freesings*[14]. Entretanto, apresentam uma mortalidade pelo menos duas vezes maior que a população geral e, em relação aos pacientes com DP mais velhos, têm com mais freqüência e gravidade discinesias, distonias dolorosas e flutuações motoras[9]. O impacto social da doença é mais grave nos pacientes portadores de DP de início antes dos 50 anos, com perdas de emprego e aposentadorias precoces, aumento dos conflitos conjugais, percepção de maior estigmatização e pior qualidade de vida[15].

## 1.2. MANIFESTAÇÕES PSIQUIÁTRICAS NA DOENÇA DE PARKINSON

Os sintomas não-motores da DP, segundo alguns pesquisadores, são considerados pelos pacientes como mais incapacitantes do que os próprios sintomas motores[16, 17]. Entre os sintomas não-motores, as manifestações psiquiátricas da DP ocupam um lugar de destaque. Transtornos depressivos são o maior preditor de má qualidade de vida[18-20] e psicose é o maior responsável pela institucionalização dos portadores de DP[21, 22]. Apesar disso, freqüentemente os transtornos psiquiátricos deixam de ser reconhecidos pelos médicos assistentes[23].

Alguns sintomas neuropsiquiátricos podem anteceder os sintomas motores da doença. Há forte evidência de que depressão e transtorno comportamental do sono REM podem anteceder os sintomas motores em alguns anos e se sugere que síndrome das pernas inquietas, ansiedade, apatia e fadiga também possam ser características pré-clínicas da DP[16, 24-27]. Transtornos depressivos costumam anteceder a doença em alguns anos em pelo menos 25% dos pacientes com DP que posteriormente apresentaram depressão. Há indícios de que esses sintomas prodrômicos da doença possam durar entre 4 e 6 anos, período de tempo compatível com o intervalo sugerido em estudos pós-morte e de neuroimagem, entre o início da perda neuronal na substância negra e o início do quadro motor[25].

O fato desses quadros antecederem a instalação do quadro motor reforça a hipótese de que um processo neurobiológico, mais que uma base puramente reativa do ponto de vista psicológico, esteja envolvida na etiopatogênese de transtornos ansiosos e depressivos na DP. Os estudos de prevalência de sintomas não-motores divergem bastante em relação aos dados em virtude de diferenças quanto aos conceitos utilizados, instrumentos de pesquisa, locais (centros de referência ou em comunidade) e

heterogeneidade de amostras. Um desafio adicional diz respeito à dificuldade diagnóstica da própria DP. Mesmo quando diagnosticados por neurologistas utilizando critérios diagnósticos padrões, exames pós-morte revelam uma frequência de erro diagnóstico em torno de 25%[28, 29]. No entanto, estudos mais recentes mostram aumento significativo na acurácia e sensibilidade do diagnóstico da DP (ambas acima de 90%), principalmente quando realizados em clínica especializada em distúrbios do movimento[30, 31].

Alguns achados laboratoriais, de neuroimagem e neuropatológicos associados com transtornos neuropsiquiátricos na DP, bem como suas prevalências, estão resumidos na Tabela 1. Nesta tabela são mostrados os principais estudos que investigaram os substratos neurobiológicos de transtornos neuropsiquiátricos apenas em pacientes com DP.

TABELA 1: Prevalência e achados neurobiológicos de transtornos psiquiátricos na DP:

Transtorno	Prevalência	Achado neurobiológico
Transtornos depressivos	Em média, entre 40 e 50% em centros de referência[32-35] Estima-se que 50% dos transtornos depressivos sejam distímia[36, 37]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menor concentração de ácido 5-hidroxi-indol-acético, metabólito da serotonina, no líquido cefalorraquidiano de pacientes com DP deprimidos[38, 39]</li> <li>- Alterações estruturais da rafe em sonografia transcraniana e ressonância nuclear magnética de pacientes com DP deprimidos[40, 41]</li> <li>- Maiores níveis e frequência de depressão em pacientes com DP portadores do alelo curto da região promotora do gene do transportador de serotonina, associado a menor recaptura de serotonina[42]</li> <li>- Maior perda de neurônios dopaminérgicos em área tegmentar ventral de pacientes com DP deprimidos em exames pós-morte[43]</li> <li>- Maior perda de neurônios noradrenérgicos no <i>locus ceruleus</i> em exames pós-morte de pacientes com DP deprimidos[44]</li> <li>- Menor atividade dopaminérgica e noradrenérgica em córtex límbico em exames de imagem de pacientes com DP deprimidos[45]</li> </ul>
Transtornos de ansiedade	Entre 20 e 40%[7, 46-48]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maiores níveis e frequência de ansiedade em pacientes com DP portadores do alelo curto da região promotora do gene do transportador de serotonina [42]</li> <li>- Menor atividade dopaminérgica e noradrenérgica em córtex límbico em exames de imagem de pacientes com DP ansiosos [45]</li> </ul>
Psicose	Prevalência de 30% a 50%[16, 49-51]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Polimorfismo em genes de colecistoquinina, moduladora da liberação de dopamina em vias mesolímbicas e mesocorticais, em pacientes com DP com alucinações[52]</li> <li>- Polimorfismo em gene da enzima conversora de angiotensina-1, envolvida na patogênese da DP e moduladora da liberação dopaminérgica no estriato, em pacientes com DP com alucinações induzidas por l-dopa[53]</li> <li>- Polimorfismo em gene do transportador de dopamina, que afeta a expressão da proteína e está associada com DP, em pacientes com DP com alucinações induzidas por l-dopa[54]</li> <li>- Forte correlação entre surgimento de sintomas psicóticos e medicamentos anti-parkinsonianos, bem como melhora dos sintomas com suspensão dos medicamentos[55]</li> </ul>
Apatia	Entre 30% e 38%[56-58]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deficiência de testosterona em pacientes com DP apáticos[59]</li> <li>- Indução de apatia em pacientes com DP em tratamento com estimulação profunda do núcleo subtalâmico[60, 61]</li> </ul>

## 2. TRANSTORNOS DEPRESSIVOS E DOENÇA DE PARKINSON

A prevalência de transtornos depressivos na doença de Parkinson é estimada em torno de 50%[37, 62], com dados que variam de 2,7 a 76%, dependendo do local do estudo e dos instrumentos empregados[37, 63]. Estudos em comunidade, por exemplo, tendem a exibir taxas menores de prevalência[33]. Descreve-se também uma distribuição bimodal de depressão na DP com um pico de prevalência no período antes ou logo após o diagnóstico e um segundo pico na doença avançada, correlacionado com maior comprometimento cognitivo[7, 32, 64, 65].

Fatores de risco para a depressão na DP não foram claramente definidos, mas são relatados com maior frequência: idade avançada, maior déficit cognitivo, maior gravidade da doença, formas rígido-acinéticas e instabilidade postural, sintomas motores não-responsivos à l-dopa, história familiar de DP, gênero feminino, maiores níveis de ansiedade e início precoce da doença[7, 27, 32, 37, 65-71].

Sintomas depressivos ocorrem na DP em maior frequência que na população geral e que em outras populações portadoras de doenças crônicas como diabetes e artrite reumatóide[72]. Entretanto, estudos mostram uma menor prevalência de pacientes com DP que preenchem critérios diagnósticos para depressão maior. Isso sugere que os sintomas depressivos na DP são, em sua maioria, leves a moderados[7]. Esse dado é corroborado pela menor frequência de delírios[27] e suicídios em pacientes com PD deprimidos, apesar do relato de uma maior ideação suicida nesta população[27, 37, 62, 73, 74]. Apesar da suposta menor ocorrência de quadros depressivos graves, os sintomas depressivos são relevantes, pois têm impacto negativo no controle dos sintomas motores[75-77], na qualidade de vida[18, 19] e estão associados a maior mortalidade[78]. Porém, segundo estudo do *The Global Parkinson's Disease Survey*

*Steering Comitee*, apenas 1% dos pacientes deprimidos revela seus sintomas depressivos a seus médicos[79]. Esses quadros não são diagnosticados em 65% dos casos[23] e, quando corretamente diagnosticados, apenas 35% são adequadamente tratados[80].

O não reconhecimento de quadros depressivos por médicos não-psiquiatras é um problema já bem conhecido, especialmente na população idosa[23]. No entanto, um problema adicional na depressão da DP é o fato de que pode haver superposição de sintomas somáticos da depressão, da DP e de outras co-morbidades da DP. Lentidão psicomotora, diminuição de iniciativa, afeto restrito são sintomas depressivos que podem ser confundidos com a bradicinesia, a postura inclinada e a hipomimia da DP. Déficits cognitivos contribuem para o isolamento social, menor iniciativa, dependência de terceiros e apreensão, na ausência de um quadro depressivo. Diminuição de energia, alterações do apetite e do sono são sintomas comuns na depressão e na DP, bem como alterações cognitivas como dificuldades com concentração, atenção, indecisão[81]. Apatia e fadiga podem se apresentar como síndromes distintas, dificultando ainda mais o diagnóstico. Sintomas depressivos também podem se apresentar de forma transitória, “fásicos” ao invés de “tônicos”, como complicação do uso de levodopa, já que 75% dos pacientes que apresentam flutuações motoras têm flutuações do humor proeminentes[82, 83]. Portanto, há grande incerteza no que tange a sensibilidade e especificidade de sintomas depressivos clássicos para o diagnóstico de depressão na DP.

Dessa forma, alguns centros de pesquisa propõem uma abordagem “inclusiva” dos sintomas depressivos da DP, em que se leva em consideração a vasta diversidade psicopatológica da doença, independente de uma superposição com sintomas próprios da DP[81]. Isso possibilitaria uma maior sensibilidade nas avaliações clínicas, comprometendo obviamente a especificidade no diagnóstico de depressão. Entretanto, a

abordagem “inclusiva” requer avaliações e validações, salientando a necessidade de uma análise crítica dos instrumentos utilizados para investigar a depressão na DP.

## 2.1. TRANSTORNOS DEPRESSIVOS E DOENÇA DE PARKINSON DE INÍCIO PRECOCE

Apesar do relato de maior prevalência de sintomas depressivos na DP de início precoce[15, 68, 69, 84], vários estudos não encontraram correlação entre depressão e idade de início da doença[33, 62, 85-91] e um estudo chegou a encontrar associação entre depressão e início mais tardio da doença[92]. Essa polêmica pode ser devido à falta de uniformidade na própria definição de DP de início precoce, bem como às diferenças metodológicas relacionadas ao estudo da depressão. Ressalta-se que vários desses estudos não compararam início precoce da doença e início habitual ou tardio e sim, verificaram uma associação (ou não) de idade de início de doença e sintomas depressivos. Santamaría et al., por exemplo, verificaram em seu estudo que a idade média de início da doença em pacientes com DP deprimidos era de 55,2 anos, enquanto nos não-deprimidos era de 65,9 anos[93]. Tandberg et al., de forma semelhante, calculou que a média de idade de início em pacientes com DP deprimidos era 70,6 e nos não deprimidos, 64,9 anos[92]. Quando Tandberg et al. realizaram um corte arbitrário em 66 anos, limite bastante alto para se definir um início precoce de DP, verificaram que 4% dos pacientes com idade menor que 66 estavam com depressão maior e 10,8% daqueles com 66 anos ou mais estavam deprimidos[92]. Dooneief et al. não encontraram relação entre depressão e idade de início de sintomas, mas um dos critérios de inclusão de seu estudo foi justamente início de sintomas motores após os 40 anos[85]. Todos os estudos que confrontaram diretamente uma população de DP de



início precoce, segundo a definição do estudo, e de início habitual estão resumidos na tabela 2.

TABELA 2: Estudos comparativos de pacientes com DP de início precoce e de início habitual quanto a sintomas depressivos:

Estudo	Participantes	Resultados
Hietanen e Teräväinen, 1988	49 pacientes com DP com início < 60 anos e 59 com DP com início $\geq$ 60 anos	Não houve diferenças nos escores do BDI
Gibb e Lees, 1988	29 pacientes com DP com início $\leq$ 45 anos e 11 com DP com início $\geq$ 70 anos	Não houve diferenças nos escores do BDI
Ludin e Ludin, 1989	23 pacientes com DP com início < 40 anos e 21 com DP com início > 50 anos	Não houve diferenças na frequência de depressão (não se descreve como que foi realizado o diagnóstico de depressão)
Starkstein et al, 1989	41 pacientes com DP com início $\leq$ 55 anos e 64 com DP com início > 55 anos	Início precoce: depressão mais freqüente (Ham-D e DSM-III); correlação com maior déficit cognitivo e duração da doença; presença de mais movimentos involuntários anormais e <i>on/off</i> Início tardio: menos deprimidos; correlação entre depressão e dificuldade em atividades de vida diária e gravidade de sintomas motores
Kostic et al, 1994	70 pacientes com DP com início $\leq$ 50 anos e 99 com DP com início > 50 anos	Início precoce: depressão maior mais freqüente (Ham-D e RDC). Entretanto, a diferença desaparecia quando se corrigia para duração da doença.
Schrag et al, 2003	75 pacientes com DP com início < 50 anos e 66 com DP com início $\geq$ 50 anos	Início precoce: depressão mais freqüente e mais grave (BDI), associada a um pior funcionamento psicossocial e discórdia conjugal

Abreviações: BDI= Inventário de Depressão de Beck; Ham-D= Hamilton Depression Inventory Scale; RDC= Research Diagnostic Criteria.

Dos três estudos que encontraram uma relação entre início precoce de doença e depressão, em um deles a associação não se manteve quando se corrigia para a duração da doença, significativamente mais longa no grupo de início precoce[69]. No estudo de Starkstein e colaboradores, a associação entre início precoce de DP e depressão se

manteve mesmo após a correção para duração da doença[68]. O trabalho de Schrag et al. não tentou verificar a interferência de outras variáveis na associação entre início da doença e depressão, mesmo sendo os grupos significativamente diferentes em vários aspectos. Por exemplo, o grupo de início precoce tinha duração mais longa de doença, havia se submetido mais a neurocirurgias, tinha mais quedas, mais movimentos anormais induzidos por medicamentos e maior tempo diário em *off*[15].

O presente trabalho se justifica em virtude da controvérsia em relação à prevalência de transtornos depressivos na DP de início precoce. Além disso, poucos trabalhos se dedicaram ao estudo de possíveis fatores de risco para transtornos depressivos nessa população e nenhum trabalho estudou sistematicamente a presença de outros transtornos mentais na DP de início precoce. Também falta na literatura uma análise das propriedades psicométricas dos instrumentos mais freqüentemente utilizados para avaliar transtornos depressivos na DP de início precoce, a saber, o Inventário de Depressão de Beck (BDI) e a Escala de Depressão de Hamilton (Ham-D).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVO GERAL**

3.1.1. Verificar a frequência de transtornos depressivos em pacientes com DP de início precoce.

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

3.2.1 Caracterizar a amostra de pacientes com DP de início precoce no que tange a dados sócio-demográficos e clínicos, e comparar esses dados entre os pacientes deprimidos e não deprimidos.

3.2.2. Verificar a presença de outros transtornos psiquiátricos em pacientes com DP de início precoce e comparar sua frequência entre pacientes deprimidos e não deprimidos.

3.2.3. Avaliar a gravidade de transtornos depressivos e correlacioná-los com características clínicas e sócio-demográficas dos pacientes com DP de início precoce.

3.2.4. Analisar as propriedades psicométricas dos instrumentos utilizados para avaliar sintomas depressivos na DP de início precoce.

3.2.5. Estudar risco de suicídio em pacientes com DP de início precoce.

## 4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

### 4.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo transversal em que 48 pacientes de ambos os gêneros com DP de início aos 50 anos ou menos foram submetidos a exames psiquiátrico e neurológico. 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).

#### 4.1.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Diagnóstico de DP idiopática;
- Início do quadro motor parkinsoniano aos 50 anos ou menos;
- Assinar termo de consentimento livre e esclarecido para participação na pesquisa.

#### 4.1.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Neurocirurgias prévias;
- Outra doença neurológica, como epilepsia ou acidente vascular cerebral prévio, e *delirium*;
- Desempenho no Mini-Exame do Estado Mental sugestivo de comprometimento cognitivo conforme o nível educacional.

## 4.2. INSTRUMENTOS

### 4.2.1. INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA

#### 4.2.1.1. 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[94, 95]. 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 depressivos. 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).

#### 4.2.1.2. ESCALA DE DEPRESSÃO DE HAMILTON (HAM-D): A Ham-D[96]

é o instrumento de avaliação de sintomas depressivos mais utilizado no mundo. A versão originalmente proposta possui 21 itens[96], 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 paranóides e sintomas obsessivos-compulsivos. A versão de 24 itens inclui, além dos 21 itens originais, questões sobre desamparo, desesperança e baixa auto-estima. A Ham-D já mostrou possuir boas propriedades psicométricas, validade e confiabilidade na DP, tanto na versão de 17 itens[97], quanto na de 24 itens[98]. Dois estudos brasileiros utilizaram a Ham-D como instrumento para avaliar a gravidade da

depressão em pacientes com DP e com DP de início antes dos 45 anos[87, 89]. Nenhum deles 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[99] e 11/12[97] para identificar quadros depressivos e os pontos 13/14[97] e 15/16[99] 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[96].

4.2.1.3. INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI): O BDI[100] é a escala de auto-avaliação de sintomas depressivos mais utilizada e também já foi validada na DP[101-103]. 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[104]. 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[101]. O único estudo brasileiro que utilizou este instrumento na DP sugeriu um ponto de corte de 18 para detecção de “depressão” (sem discriminação de transtorno depressivo maior ou distímia) na DP, em virtude da baixa especificidade do ponto de corte em 10[105].

## 4.2.2. INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA

4.2.2.1. 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[106]. 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[106].

4.2.2.2. ESCALA HOEHN E YAHR (HY): A HY é uma escala amplamente utilizada e aceita para avaliar os estágios da DP[107, 108]. 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.

4.2.2.3. ESCALA SCHWAB E ENGLAND (SES): A SES tornou-se um instrumento padrão para avaliação do impacto da DP nas atividades de vida diária[109, 110].

#### 4.3. PROCEDIMENTOS

Os pacientes foram avaliados de forma consecutiva no período de maio de 2006 a março de 2007. O pesquisador responsável pelas avaliações psiquiátricas compareceu semanalmente à Clínica de Distúrbios do Movimento do HC-UFMG.

Os pacientes que preenchessem os critérios de diagnóstico de DP idiopática cujo início do quadro motor ocorreu antes dos 50 anos, e não se enquadrasse nos critérios de exclusão de neurocirurgia prévia, presença de outra doença neurológica ou de *delirium*, eram convidados a participar do estudo. Os pacientes 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 do Mini-Plus, da Ham-D e do BDI pelo Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira. Este 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 entrevistas psiquiátricas e outro, os exames neurológicos dos pacientes.



#### 4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na análise descritiva de variáveis categoriais, proporções foram calculadas e apresentadas.

Verificamos se as variáveis contínuas possuíam distribuição normal através do teste Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas são apresentadas como médias, medianas, desvios-padrão e faixa de variação.

Para a comparação de variáveis categoriais entre dois grupos (deprimidos e não-deprimidos), realizou-se o teste de  $\chi^2$  de Pearson. Na comparação de variáveis contínuas entre dois grupos, empregaram-se o teste  $t$  de Student e o teste  $U$  de Mann-Whitney em variáveis de distribuição normal e não-normal, respectivamente. Quando a variável contínua independente tinha 3 ou mais categorias, utilizaram-se ANOVA ou Kruskal-Wallis em variáveis de distribuição normal e não-normal, respectivamente.

Investigou-se se existe correlação entre os instrumentos para avaliar gravidade de sintomas depressivos (BDI e Ham-D) e outras variáveis contínuas através da correlação de Spearman.

O escore ótimo para maior sensibilidade ou especificidade do BDI na triagem ou diagnóstico de transtornos depressivos foi calculado através da *receiver operating characteristic curve* (curva ROC).

Realizou-se análise fatorial do BDI e Ham-D a fim de examinar como os sintomas depressivos se inter-relacionam na DP. Para a definição dos fatores, considerou-se apenas aqueles com *eigenvalue* (valor próprio) maior que 1,0 e cargas fatoriais iguais ou superiores a 0,3.

Todas as análises foram realizadas utilizando-se o programa estatístico SPSS versão 15.0 para Windows. Um valor de p bilateral menor que 0,05 foi adotado como nível de significância estatística para todos os testes.

## 5. RESULTADOS

Os resultados serão apresentados em quatro seções. Inicialmente são apresentados os dados referentes à caracterização da população estudada, incluindo dados sócio-demográficos e clínicos.

Na segunda seção, é apresentada a frequência de transtornos psiquiátricos nos pacientes estudados. Os diagnósticos foram realizados de acordo com o Mini-Plus. Para tais diagnósticos foram seguidas as recomendações do *National Institute for Neurological Diseases and Stroke* (NINDS) e do *National Institute of Mental Health* (NIMH) dos Estados Unidos de realizar uma abordagem “inclusiva”, eliminando-se, portanto, o critério de exclusão “devido à condição médica geral ou ao uso de substâncias”[81].

Ainda nessa seção, são apresentadas comparativamente as características sócio-demográficas e clínicas do grupo de pacientes com transtorno depressivo e sem transtorno depressivo atual. Novamente, optou-se por seguir a abordagem “inclusiva” do NINDS e do NIMH que orienta que pesquisas clínicas com depressão na DP incluam ambas as formas de transtorno depressivo, depressão maior e distímia, nos estudos em virtude de sua frequência e relevância[81]. Além disso, ambos os transtornos parecem ter mais semelhanças entre si do que diferenças, sendo de maior interesse clínico a detecção de sintomas depressivos ao invés de reconhecer subtipos de transtornos depressivos[81, 111, 112]. Verificou-se se existia associação entre as características clínicas e sócio-demográficas e a gravidade de sintomas depressivos, expressa pelos escores do BDI e Ham-D. Os grupos de pacientes com DP deprimidos e não-deprimidos foram comparados quanto à frequência de transtornos psiquiátricos. Investigou-se

também se havia associação entre transtornos psiquiátricos e uma maior gravidade de sintomas depressivos (escores do BDI e da Ham-D).

Na terceira seção é apresentado o estudo do desempenho do BDI como instrumento diagnóstico, em comparação com o diagnóstico de transtornos depressivos na DP pela entrevista estruturada (Mini-Plus), e sua correlação com a Ham-D. Em seguida, são mostrados os dados da análise das propriedades psicométricas do BDI e da Ham-D.

A última seção é dedicada aos dados quanto ao risco de suicídio nos indivíduos estudados.

#### 5.1. Caracterização da amostra

As características sócio-demográficas dos pacientes portadores de DP de início precoce referentes a gênero, idade, nível educacional, estado civil e situação trabalhista estão exibidas na tabela 3.

TABELA 3: Características sócio-demográficas da população estudada:

Característica	Pacientes (N=48)	
	N ou Média $\pm$ DPM	Proporção (%) ou Mediana (faixa)
<b>Gênero</b>		
Masculino	28	58,3
Feminino	20	41,7
<b>Idade</b>	50,0 $\pm$ 8,0	50 (22-64)
<b>Nível educacional (anos de estudo)</b>	7,2 $\pm$ 3,7	7 (1-15)
<b>Estado civil</b>		
Solteiro	5	10,4
Casado/relação estável	35	72,9
Separado/divorciado	8	16,7
Viúvo	-	-
<b>Estado ocupacional</b>		
Empregado	14	29,2
Desempregado	2	4,2
Aposentado (por idade ou tempo de serviço)	3	6,2
Aposentado/afastado temporariamente (por motivo de doença)	29	60,4

Abreviações: N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão na média.

Variáveis clínicas da amostra são apresentadas na tabela 4 na forma de média, desvio-padrão, mediana e faixa de variação.

TABELA 4: Características clínicas da população estudada:

Característica	Pacientes (N=48)	
	Média $\pm$ DPM	Mediana (faixa)
<b>Idade de início</b>	40,5 $\pm$ 7,4	41 (18-50)
<b>Tempo de doença</b>	9,5 $\pm$ 4,7	10 (1-24)
<b>UPDRS</b>	46,5 $\pm$ 22,6	44 (12-103)
<b>UPDRS-I</b>	2,8 $\pm$ 2,5	2 (0-10)
<b>UPDRS-II</b>	12,7 $\pm$ 7,7	11,5 (1-34)
<b>UPDRS-III</b>	28,2 $\pm$ 14,4	25 (8-68)
<b>UPDRS-IV</b>	2,71 $\pm$ 4,3	0 (0-15)
<b>SES</b>	82,7 $\pm$ 12,1	90 (40-100)
<b>HY</b>	2,2 $\pm$ 0,58	2 (1-4)
<b>L-dopa (dose em mg)</b>	634,9 $\pm$ 281,1	500 (312,5-1250,0)

Abreviações: DPM= desvio-padrão na média; UPDRS= Unified Parkinson's Disease Rating Scale; SES= Escala de Schwab e England; HY= Escala de Hoehn e Yahr.

Como se observa na tabela 4, os pacientes estudados têm considerável duração (média de 9,5 anos) e gravidade (escore médio da UPDRS de 46,5) de doença, com relevante impacto em atividades da vida diária (escore médio da SES de 82,7). Preponderam os pacientes em estágio intermediário da doença (HY com mediana de 2). Sobre a lateralidade dos sintomas motores, 24 pacientes (50%) exibiram os sintomas inicialmente do lado esquerdo; 23 (47,9%), do lado direito e em 1 (2,1%), os sintomas iniciaram bilateralmente. Dezessete pacientes (34,7) exibiam a forma rígido-acinética, 23 (46,9%), a forma tremulante e 8 (16,3%), a forma mista. A forma da doença não esteve associada de forma significativa com nenhuma variável clínica ou sócio-demográfica.

De nota, apenas 29 (60,4%) pacientes encontravam-se em uso de l-dopa. Dos 19 pacientes restantes, 15 (78,9%) estavam em uso de um agonista dopaminérgico (bromocriptina ou pramipexol). Portanto, o dado quanto à dose média de l-dopa se refere apenas ao grupo de pacientes em uso desta substância.

## 5.2. Frequência de transtornos psiquiátricos e características de pacientes com DP de início precoce com transtornos depressivos

A tabela 5 mostra a frequência de alguns transtornos psiquiátricos nos pacientes com DP de início precoce estudados.

TABELA 5: Frequência de transtornos psiquiátricos em pacientes com DP de início precoce:

Transtorno psiquiátrico	Pacientes (N=48)	
	N	Proporção (%)
<b>Transtornos do humor (atual)</b>	24	50
Depressão maior	18	37,5
Distimia	6	12,5
<b>Transtornos do humor (na vida)</b>	28	58,3
<b>Transtornos ansiosos (atual)</b>	32	66,7
Transtorno do pânico	4	8,3
Fobia social	26	54,2
Transtorno de ansiedade generalizada	15	31,3
<b>Transtorno obsessivo-compulsivo</b>	5	10,4
<b>Psicose na vida</b>	3	6,3
<b>Psicose atual</b>	0	0

A tabela 6 mostra comparativamente as características sócio-demográficas (variáveis categoriais) dos grupos de pacientes com DP deprimidos (transtorno depressivo maior-episódio atual e distimia atual), conforme diagnóstico do Mini-Plus, e não-deprimidos. A comparação das características sócio-demográficas e clínicas (variáveis contínuas) entre grupos é mostrada na tabela 7.

TABELA 6: Comparação de características sócio-demográficas (variáveis categoriais) entre pacientes com DP de início precoce deprimidos e não-deprimidos:

Característica	DP deprimidos (N=24)	DP não-deprimidos (N=24)	Valor de p
<b>Gênero*</b>			0,07
Masculino	11	17	
Feminino	13	7	
<b>Estado civil*</b>			0,23
Solteiro	3	2	
Casado/relação estável	15	20	
Separado/divorciado	6	2	
Viúvo	-	-	
<b>Estado ocupacional*</b>			0,31
Empregado	5	9	
Desempregado	2	0	
Aposentado (por idade ou tempo de serviço)	2	1	
Aposentado/afastado temporariamente (por motivo de doença)	15	14	

\*Teste do chi-quadrado de Pearson.

Abreviações: DP= Doença de Parkinson.

TABELA 7: Comparação de características sócio-demográficas e clínicas (variáveis contínuas) entre pacientes com DP de início precoce deprimidos e não-deprimidos:

Característica	DP deprimidos (N=24)	DP não-deprimidos (N=24)	Valor de p
<b>Idade†</b>	49,96 (50)	50,17 (51)	0,62
<b>Nível educacional (anos de estudo)†</b>	6,79 (7)	7,67 (8)	0,42
<b>Idade de início†</b>	40,46 (40)	40,58 (42)	0,74
<b>Tempo de doença*</b>	9,50 ± 4,9	9,58 ± 4,5	0,95
<b>UPDRS†</b>	54,58 (53)	38,46 (35)	<b>0,013</b>
<b>UPDRS-I†</b>	4,29 (4)	1,46 (1)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>UPDRS-II†</b>	15,46 (15)	10,08 (9)	<b>0,005</b>
<b>UPDRS-III†</b>	32,29 (29,5)	24,04 (22)	0,117
<b>UPDRS-IV†</b>	2,54 (0)	2,88 (0)	0,506
<b>SES†</b>	78,75 (80)	86,67 (90)	<b>0,008</b>
<b>HY†</b>	2,35 (2,3)	2,08 (2)	0,20
<b>BDI †</b>	24,88 (21)	10,54 (10)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Ham-D †</b>	20,33 (19)	8,38 (8)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>L-dopa (dose em mg) †</b>	520,54 (500)	741,67 (625)	<b>0,024</b>

\*Teste *t* de Student; † Teste *U* de Mann-Whitney.

Abreviações: UPDRS= Unified Parkinson's Disease Rating Scale; SES= Escala de Schwab e England; HY= Escala de Hoehn e Yahr; BDI= Inventário de Depressão de Beck; Ham-D= Escala de Depressão de Hamilton.



Como mostrado nas tabelas 6 e 7, os dois grupos de pacientes diferem entre si quanto ao escore da SES, mais baixo nos pacientes deprimidos; escore total da UPDRS e de duas de suas subseções (I e II), maiores entre os deprimidos; bem como quanto à dose de l-dopa, menor entre os deprimidos.

Estudando a intensidade dos sintomas depressivos pela Ham-D nos pacientes com DP, escores mais elevados foram observados em indivíduos do gênero feminino ( $U$  de Mann-Whitney= 166,5;  $p=0,017$ ) e com sintomas motores tendo iniciado em hemisfério direito ( $\chi^2$  de Kruskal-Wallis= 11,9;  $p=0,003$ ).

Houve ainda correlação negativa entre os escores da Ham-D com escolaridade ( $\rho$  de Spearman= -0,291;  $p=0,045$ ) e com SES ( $\rho$  de Spearman= -0,339;  $p=0,018$ ), e correlação positiva com o escore total da UPDRS ( $\rho$  de Spearman= 0,297;  $p=0,04$ ). Entretanto, analisando as subseções da UPDRS, a Ham-D correlacionou-se apenas com as subescalas I e II ( $\rho$  de Spearman= 0,569 e 0,381;  $p<0,0001$  e  $p= 0,008$ , respectivamente), mas não com a subescala motora ( $\rho$  de Spearman= 0,128;  $p=0,38$ ).

Não houve diferenças quanto à gravidade de sintomas aferidos pela Ham-D no que tange a estado civil, situação trabalhista, idade, idade de início da doença, tempo de doença, estágio da HY e dose de l-dopa.

Na tabela 8 são exibidos de forma comparativa os transtornos psiquiátricos dos grupos de pacientes com DP deprimidos (transtorno depressivo maior-episódio atual e distímia atual) e não-deprimidos.

TABELA 8: Frequência de transtornos psiquiátricos em pacientes portadores de DP de início precoce com ou sem transtorno depressivo:

Diagnóstico	DP deprimidos (N=24)	DP não-deprimidos (N=24)	Valor de $\chi^2$ *	Valor de p
Fobia social	17 (70,8%)	9 (37,5%)	5,37	<b>0,020</b>
TAG	7 (29,2%)	8 (33,3%)	0,09	0,75
Pânico	4 (16,6%)	0 (0%)	4,36	<b>0,037</b>
Qualquer trans- torno ansioso	18 (75%)	14 (58,3%)	1,50	0,22
TOC	3 (12,5%)	2 (8,3%)	0,22	0,63
Psicose	1 (4,1%)	2 (8,3%)	0,35	0,55

\* Teste do chi-quadrado de Pearson.

Abreviações: DP= Doença de Parkinson; TAG= transtorno de ansiedade generalizada; TOC=transtorno obsessivo-compulsivo.

Como mostrado na tabela 8, pacientes com DP deprimidos têm mais transtornos ansiosos como fobia social e transtorno do pânico. A categoria “qualquer transtorno ansioso” se refere à presença de fobia social e/ou transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e/ou transtorno do pânico. Quando os pacientes são categorizados em grupos com depressão maior e sem depressão maior, não houve diferença estatisticamente significativa de frequência de transtornos psiquiátricos entre os grupos. Apenas fobia social e transtorno do pânico estiveram associados a um escore mais elevado na Ham-D ( $p=0,03$  e  $p=0,05$ , respectivamente).

Ressalta-se que 21 pacientes (42,9%) estavam em uso de algum antidepressivo. Desses, 5 pacientes (23,8% dos pacientes em uso de antidepressivos ou 10,4% do total de pacientes) nunca tiveram transtorno depressivo e estavam em uso de antidepressivos tricíclicos (amitriptilina 25 a 50mg/dia e nortriptilina 25 a 75mg/dia) por queixas álgicas ou distúrbios do sono. Dessa forma, 16 pacientes estavam em uso de antidepressivos para depressão (atual ou passada). Na tabela 9 são mostrados os antidepressivos em uso por esses pacientes com as respectivas dosagens e a gravidade de sintomas depressivos. Observa-se que 9 dos 16 pacientes estavam em uso de antidepressivos tricíclicos em doses não-terapêuticas.

TABELA 9: Relação de antidepressivos, dosagens e gravidade de sintomas depressivos dos pacientes em uso desses medicamentos:

Paciente	Antidepressivo	Dosagem (em mg/dia)	Escore da Ham-D
1	Bupropiona	150	29
2	Amitriptilina	25	32
3	Clomipramina	50	14
4	Nortriptilina	25	26
5	Amitriptilina	50	14
6	Nortriptilina	75	23
7	Fluoxetina	20	35
8	Nortriptilina	25	8
9	Amitriptilina	50	27
10	Sertralina	75	12
11	Imipramina	25	23
12	Paroxetina*	10	16
13	Amitriptilina	50	19
14	Nortriptilina*	25	25
15	Fluoxetina*	10	8
16	Amitriptilina	25	17

\* Medicamento introduzido há menos de 2 meses.

Abreviações: Ham-D= Escala de Depressão de Hamilton

Dos 16 pacientes apresentados na tabela 9, treze tinham diagnóstico pelo Mini-Plus de episódio depressivo atual e três estavam em remissão. Onze pacientes (45,8% dos deprimidos) com algum transtorno depressivo atual não estavam em uso de antidepressivos.

### 5.3. Aplicabilidade do BDI e da Ham-D na depressão da DP de início precoce

Houve correlação positiva entre os instrumentos BDI e Ham-D ( $\rho$  de Spearman= 0,881;  $p < 0,0001$ ), como mostra a figura 1.

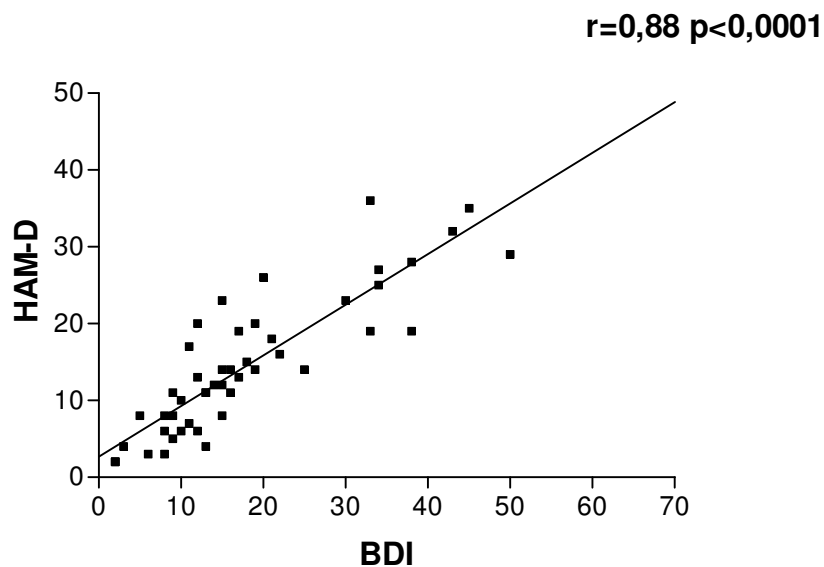


FIGURA 1: Correlação entre os escores do Inventário de Depressão de Beck (BDI) e da Escala de Depressão de Hamilton (Ham-D) pelo método de Spearman.

Na tabela 10 é exibida uma comparação entre indivíduos com pontuações no BDI igual ou acima de 18, ponto de corte sugerido por estudo brasileiro com pacientes com DP [105], e o diagnóstico de transtornos depressivos atuais pelo Mini-Plus. O BDI neste ponto de corte apresenta sensibilidade de 61,1%, especificidade de 80%, valor preditivo positivo de 82,3% e valor preditivo negativo de 87,5%.

TABELA 10: Relação entre o diagnóstico de transtornos depressivos (depressão maior e distímia) pelo Mini-Plus e ponto de corte do BDI em 18:

	DP sem depressão	DP com depressão
BDI < 18	21	10
BDI ≥ 18	3	14

Abreviações: DP= Doença de Parkinson; BDI= Inventário de Depressão de Beck.

Na tabela 11 é exposta a comparação dos sujeitos com escores do BDI igual ou acima de 10 e os diagnósticos de transtorno depressivo. O ponto de corte em 10 é sugerido para distinguir transtornos depressivos em pacientes com problemas clínicos gerais[113]. Neste ponto de corte, o BDI apresenta sensibilidade de 95,8%,

especificidade de 45,8%, valor preditivo positivo de 63,9% e valor preditivo negativo de 91,6%.

TABELA 11: Relação entre o diagnóstico de transtornos depressivos (depressão maior e distímia) pelo Mini-Plus e ponto de corte do BDI em 10:

	DP sem depressão	DP com depressão
BDI < 10	11	1
BDI ≥ 10	13	23

Abreviações: DP= Doença de Parkinson; BDI= Inventário de Depressão de Beck .

No entanto, a análise da curva ROC indica que o ponto de corte em 16 (igual ou acima deste valor) representa dicotomização ótima entre deprimidos (depressão maior e distímia) e não deprimidos (sensibilidade de 70,8%, especificidade de 83,3%, valor preditivo positivo de 80,9% e valor preditivo negativo de 74,0%). A área sob a curva foi de 0,869 (intervalo de confiança de 95%: 0,74-0,95) indicando boa propriedade discriminativa do instrumento (figura 2).

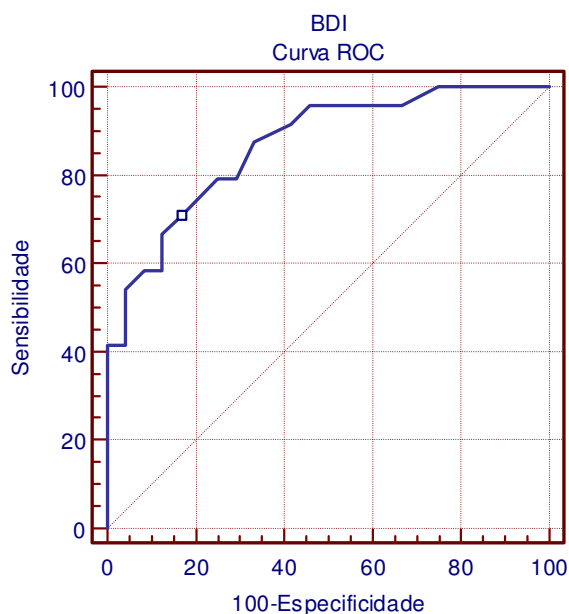


FIGURA 2: Receiver operating characteristic curve (curva ROC) do Inventário de Depressão de Beck (BDI), com o ponto de corte ótimo assinalado ( $\geq 16$ ).

Realizou-se análise de componentes principais com rotação ortogonal (critério Varimax), que permite extração de dimensões não correlacionadas, para avaliar a estrutura do BDI. Para tanto, determinou-se previamente que os dados fossem agrupados em fatores cujos *eigenvalues* iniciais fossem acima de 1. Foram extraídos 6 fatores. A análise fatorial foi refeita fixando uma extração de 2 fatores, que respondiam por 47,8% da variância dos escores de todos os participantes. Os itens do BDI relacionados com os fatores e suas cargas fatoriais estão expostos na tabela 12.

TABELA 12: Extração de componentes fatoriais dos itens do BDI com rotação

Varimax:

Itens do BDI	Fator 1	Fator 2
2. Desesperança/pessimismo	0,672	
3. Senso de fracasso	0,677	
4. Anedonia	0,660	
6. Pensamentos de punição	0,669	
7. Autodecepção	0,472	
8. Auto-acusações	0,789	
9. Ideação suicida	0,692	
10. Choro fácil	0,609	
11. Irritabilidade	0,467	
14. Auto-imagem	0,540	
18. Perda de apetite	0,688	
19. Perda de peso	0,578	
1. Humor		0,551
5. Sentimentos de culpa		0,478
12. Isolamento social		0,598
13. Indecisão		0,568
15. Queda em produtividade		0,654
16. Insônia		0,618
17. Fadiga		0,642
20. Preocupação somática		0,551
21. Perda de libido		0,605
<i>Eigenvalue</i> inicial	7,88	2,15
Variância	27,1%	20,7%

Como exposto na tabela 12, observa-se uma tendência de sintomas cognitivos agruparem-se no fator 1, e sintomas somáticos no fator 2. No entanto, sintomas como os

do humor e os autodepreciativos se distribuíram em ambos os fatores fixados. A mesma dificuldade em segregar grupos de sintomas se repete caso se refaça a análise fixando-se 3 ou mais fatores.

Para análise fatorial da Ham-D, os itens “desrealização/despersonalização” e “delírios paranóides” tiveram que ser retirados da análise fatorial em virtude de nenhum paciente ter pontuado nestes itens. A análise subsequente extraiu 8 fatores com *eigenvalues* iniciais maiores que 1. Fez-se nova análise fixando-se uma extração de 5 fatores que foram responsáveis por 64,9% da variância. A distribuição das diferentes variáveis entre os fatores não foi coerente.

#### 5.4. Risco de suicídio na DP de início precoce

De acordo com o Mini-Plus, 11 pacientes (23%) apresentaram risco de suicídio. Segundo o escore obtido no Mini-Plus, o risco de suicídio foi considerado como baixo em 2 pacientes e moderado em 9. Em virtude de que nenhum paciente planejava ou já havia tentado suicídio, nenhum deles exibiu risco elevado de suicídio.

A análise que se procedeu do item referente a suicídio do BDI mostrou que 79,2% afirmaram não ter ideação suicida. Cinco pacientes (10,4%) pensavam que seria melhor se estivessem mortos ou tinham desejo de se matar, mas não o executaria. Dois pacientes (4,2%) gostariam de se matar e 3 (6,3%) se matariam se tivessem oportunidade. Na resposta ao item sobre suicídio da Ham-D, um paciente (2,1%) achava que a vida não valia mais a pena, 5 (10,4%) desejava estar morto ou pensava na própria morte e outros 5 tinham ideação suicida. Portanto, todos os instrumentos tendiam a identificar de forma concordante os pacientes com idéias de suicídio.

Comparando pacientes deprimidos e não-deprimidos, o primeiro grupo teve ideação suicida numa frequência significativamente maior ( $p < 0,0001$ ). Ideação suicida também esteve associada com predominância de sintomas motores à direita ( $p = 0,018$ ), com fobia social ( $p = 0,036$ ) e transtorno do pânico ( $p = 0,01$ ). Não houve correlação entre ideação suicida e gênero, idade, idade de início, tempo de doença, nível educacional, distímia, escore da UPDRS, estágio da HY, escore da SES e dosagens de l-dopa. O risco de suicídio avaliado pelo Mini-Plus teve correlação linear positiva com os escores totais do BDI ( $\rho$  de Spearman = 0,566;  $p < 0,0001$ ) e da Ham-D ( $\rho$  de Spearman = 0,703;  $p < 0,0001$ ).



## 6. DISCUSSÃO

Este trabalho envolve pacientes portadores de DP de início precoce, definido como a DP cujo início ocorreu antes dos 50 anos. Optou-se por utilizar essa idade como limite para o início dos sintomas principalmente em virtude da maior dificuldade em encontrar pacientes com idade de início mais precoce, como 45 ou 40 anos. Ressalta-se que os limites superiores de idade para a DP de início precoce ainda são arbitrários, sendo o limite de 50 anos respaldado pela literatura[2, 9, 12, 13, 15, 69, 114-117]. Por exemplo, os mais importantes estudos de agregação familiar na DP de início precoce a definem como quando o início da doença ocorre antes dos 50 anos[12, 13, 115, 116].

A população estudada é composta de pacientes relativamente jovens (média de 50 anos), mas com consideráveis duração (média de 9,5 anos) e gravidade (score médio da UPDRS de 46,5) de doença. Nesses pacientes, a DP já se apresenta com comprometimento em atividades de vida diária e prática, com score médio da SES de 82,7%, o que é expresso também pelo grande número de pacientes recebendo benefícios previdenciários (66,7%).

No estudo, demonstrou-se que pacientes com DP de início precoce apresentam alta frequência de transtornos depressivos. Metade dos pacientes estudados tinha algum tipo de transtorno depressivo no momento da avaliação e 58,3% tiveram transtorno do humor na vida. Esses dados superam em muito a prevalência de transtornos depressivos na população geral, cuja prevalência ponto de depressão maior pode variar entre 5 e 9%[118-120] e a prevalência na vida para qualquer transtorno depressivo é próxima de 19%[121, 122]. Alguns autores sugerem uma frequência mais elevada de transtornos depressivos na DP de início precoce em relação à DP de início habitual[15, 68, 69]. Tomando como referência a prevalência média da depressão na DP estabelecida por

estudos de revisão, estimada entre 40 e 50%[33, 37, 62], este estudo se encontra de acordo com aqueles que não encontraram uma frequência mais elevada de transtorno depressivo na DP de início precoce[86-88, 90]. Os transtornos do humor na DP foram predominantemente do tipo depressão maior, contrariando alguns estudos anteriores que sugeriam que a maior parte é do tipo distímico ou mesmo subclínico[34, 36, 37].

A prevalência de depressão na DP de início precoce ainda não foi bem estabelecida. O único estudo brasileiro que estudou transtorno depressivo na DP de início precoce encontrou uma frequência de transtorno depressivo maior de 35,6%[87], dado semelhante ao do presente estudo (37,5%). No referido trabalho, o transtorno depressivo foi diagnosticado por entrevista clínica não-estruturada e a gravidade, verificada através da pontuação da Ham-D. Os pesquisadores observaram que o escore médio da Ham-D entre os pacientes deprimidos era 13,1 e nenhum paciente exibia depressão maior grave, conceituada pelo estudo como uma pontuação na Ham-D acima de 24[87]. No entanto, no presente estudo o escore médio da Ham-D entre os pacientes deprimidos foi 20,33 e 8 dos pacientes deprimidos (33,3%) tinham escores da Ham-D acima de 24. Ressalta-se que no trabalho de Bertucci Filho et al.,[87] a DP de início precoce foi definida como aquela com início da doença antes dos 45 anos, refletindo em menores médias de idade e de idade de início da doença. Outras diferenças que podem explicar a possível discrepância da gravidade dos transtornos depressivos dos dois estudos incluem os fatos de que todos os pacientes estavam em uso de l-dopa, alguns já haviam se submetido a tratamento cirúrgico e possuíam menor gravidade de sintomas motores da DP segundo os escores da UPDRS-III[87].

Observou-se evidente tendência dos pacientes deprimidos pertencerem ao gênero feminino ( $p=0,07$ ), cuja significância pode não ter sido atingida em virtude do tamanho da amostra. Porém, é relevante a associação entre gênero feminino e a

gravidade de sintomas depressivos. Essa tendência está de acordo com os estudos sobre depressão tanto na população geral, quanto na DP[19, 37, 123, 124].

Depressão na população geral tem sido associada a outros fatores de risco, como idade mais avançada, ser solteiro e menor nível educacional[124]. Na DP, esses fatores não foram ainda bem estabelecidos. Não se encontrou associação entre depressão na DP de início precoce e idade ou estado civil, mas houve correlação entre menor nível educacional e escores mais elevados no BDI e na Ham-D.

Transtornos depressivos também estiveram associados à maior gravidade da DP e maior comprometimento de atividades de vida diária, expressos pelos escores da UPDRS e SES, respectivamente. Tal achado ratifica estudos prévios que também encontraram associação entre depressão e escores globais mais elevados da UPDRS[125-127]. Tandberg et al. perceberam correlação de depressão apenas com escores das subescalas I e II da UPDRS, mas não com a subescala motora[128], semelhante ao dado que foi encontrado no presente trabalho. Holroyd et al. observaram também que a associação entre depressão e os escores globais da UPDRS ocorria devido à elevada pontuação da subseção II da UPDRS, e não pelos sintomas motores[127]. Como se sabe, as subseções I e II da UPDRS avaliam, respectivamente, sintomas não-motores (memória, sensopercepção/juízo crítico, alterações do humor e motivação/iniciativa) e atividades de vida diária. No trabalho de Tandberg et al., os itens da subseção I da UPDRS que mais prediziam quadros depressivos foram distúrbios cognitivos e alterações da sensopercepção/juízo crítico[128]. No presente estudo, nenhum paciente apresentava alteração cognitiva clinicamente significativa ou psicose no momento da avaliação. Assim, os itens da UPDRS-I relativos a alterações do humor e motivação/iniciativa, apesar de simples, têm boa capacidade preditiva de transtornos depressivos.

Os dados referentes à associação entre sintomas depressivos, escores mais altos da UPDRS-II e mais baixos da SES sugerem que sintomas depressivos podem piorar o funcionamento nas atividades de vida diária. Outros estudos também corroboram o dado de que a depressão é associada a maior comprometimento em atividades de vida diária[76, 77, 84, 125, 126, 128-131]. O conjunto desses dados ressalta uma complexa inter-relação entre sintomas motores, sintomas não-motores e funcionalidade. Porém, os dados sugerem que sintomas não-motores como depressão têm, ao menos, impacto tão relevante na funcionalidade dos pacientes quanto os sintomas motores. Além disso, evidenciam que os sintomas motores não devem ser a causa direta dos sintomas depressivos. Do contrário, seria evidente uma correlação positiva entre gravidade de depressão e a subescala motora, o que não ocorreu.

Não se encontrou associação entre estágio da doença (HY) e depressão. No entanto, tem sido descrito uma apresentação bimodal da depressão na DP, com uma maior prevalência nas fases iniciais e tardias da doença[7, 32]. Praticamente todos os pacientes estudados estão concentrados em estágios intermediários da DP, não permitindo essa subanálise por estágios.

Alguns trabalhos têm encontrado, de forma não-consensual, uma associação entre depressão e formas rígido-acinéticas da DP[66, 77, 132, 133]. Ehrt et al. encontraram uma associação específica entre depressão maior e forma rígido-acinética, forma clínica mais responsiva à l-dopa que a forma tremulante. Assim, esses autores teorizaram que a depressão maior na DP estaria relacionada a déficit de dopamina, enquanto distímia, com lesões em áreas não relacionadas com o sistema dopaminérgico. Como diversos estudos anteriores[38, 87, 93, 126, 134-136], não se observou tal associação na amostra estudada.

O início de sintomas motores em dimídio direito também esteve significativamente associado a uma maior gravidade de sintomas depressivos. Esse achado corrobora resultados anteriores com DP[84, 124, 137, 138], assim como com pacientes que sofreram acidente vascular cerebral [139-142] e estudos de neuroimagem[143, 144], que associam sintomas depressivos a alterações em hemisfério cerebral esquerdo. Por outro lado, dois estudos encontraram associação entre sintomas motores à esquerda e transtornos depressivos[133, 145]. De nota, optou-se por observar lado do corpo em que se iniciaram os sintomas ao invés de lado com predominância atual de sintomas, pois o lado de início possivelmente é melhor indicador do substrato neuropatológico[124, 146]. Além disso, há uma tendência de o lado em que predominam os sintomas atuais ser o mesmo em que os sintomas iniciaram[5].

Uma grande parcela destes pacientes com transtornos depressivos não está em tratamento para depressão (45,8%), mostrando que quadros depressivos entre os pacientes com DP são freqüentemente não-diagnosticados ou não-tratados. Muitos dos pacientes em uso de antidepressivos utilizavam subdosagens e, se melhoraram, ainda permaneciam muito sintomáticos. O problema de falha em diagnosticar e tratar depressão em pacientes com DP por neurologistas é corroborado pelo trabalho de Shulman e colaboradores[23].

Também é importante notar que doses mais altas de l-dopa estiveram associadas a menor freqüência de transtornos depressivos. Questões importantes surgem desse dado. A otimização do tratamento dos sintomas motores poderia explicar a melhora dos sintomas depressivos. Porém, é possível que a l-dopa exerça efeito antidepressivo direto. Recentemente, Witt et al. demonstraram que a l-dopa possuía efeito antidepressivo comparável ao da estimulação do núcleo subtalâmico e ainda melhorava a anedonia, o que não ocorria com estimulação subtalâmica[147]. Além disso, as

alterações do humor não se correlacionavam com uma melhora da performance motora, indicando que o efeito antidepressivo não é reativo (às mudanças motoras), mas resultado direto da ação da l-dopa[147].

A freqüência de alguns outros transtornos psiquiátricos foi igualmente mais alta em comparação com as prevalências estimadas da população geral. Por exemplo, a prevalência durante a vida de TAG na população geral varia de 4,3 a 5,9%[148] e de fobia social, até 16%[149]. A freqüência desses dois transtornos nos pacientes examinados foi de 31,3 e 54,2%, respectivamente. A freqüência encontrada de transtorno do pânico no momento da pesquisa foi de 8,3%, enquanto na população geral a prevalência ao longo da vida varia entre 0,6% e 4,8%[150, 151]. A prevalência de transtornos ansiosos na DP de início habitual é estimada em 40%[46, 47], um valor próximo ao do presente resultado. Apesar do reconhecimento de que todos os tipos de transtornos ansiosos ocorrem mais comumente na DP do que na população geral e em várias doenças neurológicas[47], ainda faltam dados consistentes sobre a prevalência de cada um desses transtornos na DP. Ressalta-se que há tendência de os transtornos ansiosos serem menos freqüentes na população idosa[47, 152]. Dessa forma, a associação de ansiedade e idade avançada com DP é contrária à história natural dos transtornos ansiosos e reforça a idéia de que há uma alteração neurobiológica que liga as duas condições[47]. Além disso, o transtorno do pânico é mais raro e menos grave em idosos e ocorre quase exclusivamente em mulheres, contrariamente ao que ocorre na DP, pois além de freqüente, acomete igualmente ambos os gêneros[47, 152]. No presente trabalho, observou-se também que os transtornos ansiosos, especialmente o transtorno do pânico e a fobia social, ocorreram em maior freqüência nos pacientes deprimidos. Essa associação entre transtornos depressivos e ansiosos é bem conhecida tanto na população psiquiátrica quanto na DP[7, 46-48].

A prevalência durante a vida de TOC é estimada entre 1,9 e 3,1%[153], enquanto a frequência nos pacientes examinados chegou a 10,4%. É ponto de grande discussão se sintomas obsessivos-compulsivos (SOC) ocorrem em maior frequência na DP que na população geral. Apenas cinco trabalhos objetivaram avaliar sistematicamente a frequência de TOC e SOC na DP[154-157]. Alguns desses trabalhos estudaram amostras pequenas e com frequência possuíam instrumentos de avaliação diferentes, dificultando uma análise em conjunto dos dados. Dois trabalhos não acharam diferença na frequência de SOC/TOC entre pacientes com DP[154, 155] e controles e três acharam uma maior frequência de SOC/TOC[156-158]. O estudo desses quadros na DP tem relevância científica em virtude de evidências recentes de associação de SOC/TOC com outras doenças neurológicas que afetam primariamente os núcleos da base[155]. Ressalta-se ainda que no presente estudo não se evidenciou associação entre quadros depressivos e SOC/TOC.

Psicose ocorreu em frequência menor que a esperada (6,3%, durante a doença). Com a introdução da l-dopa houve um aumento dramático na frequência de psicose na DP[159]. Estudos que utilizam definições amplas de psicose, incluindo quadros de *delirium* e pesadelos, por exemplo, relatam que a prevalência de psicose em pacientes com DP em uso de l-dopa pode chegar a 60%[159]. Critérios mais restritos, como os utilizados neste trabalho, estimam que entre 15 e 30% dos pacientes com DP apresentam sintomas psicóticos (alucinações e delírios sem alteração em nível de consciência) em algum ponto da doença[159-163].

Aarsland et al. realizaram estudo em comunidade em que, no mês anterior ao estudo, em torno de 27% dos indivíduos com DP apresentaram alucinações e 16%, delírios[161]. Entretanto, quase 40% dos pacientes tinham demência e 38% estavam em fase avançada da DP (estágios 4 e 5 da HY). Sintomas psicóticos estavam relacionados

a agitação e irritabilidade, não sendo comentado se os pacientes se encontravam em *delirium*. Havia importante associação de psicose com estágios mais avançados da doença e com demência, sendo importante fator de institucionalização[161]. Outros estudos também confirmaram que idade avançada, maior gravidade e estágio mais adiantado da DP, declínio cognitivo e doses mais elevadas de l-dopa ou de agonistas dopaminérgicos são fatores de risco para psicose na DP[22, 160, 164, 165].

As possíveis razões para se ter encontrado uma frequência menor de sintomas psicóticos são justamente a menor ocorrência desses fatores de risco nos pacientes examinados, pois os pacientes com quadros sugestivos de processo demencial foram excluídos do estudo, a maioria estava em fases intermediárias da doença e 40% dos pacientes ainda não estavam em uso de l-dopa. No presente estudo, apesar de não ter havido significância estatística, todos pacientes que apresentaram psicose estavam em uso de l-dopa. Porém, Merims et al. demonstraram em recente trabalho que a terapia antiparkinsoniana pode não estar relacionada a sintomas psicóticos[166].

Com relação aos instrumentos utilizados para avaliar gravidade de sintomas depressivos na DP (BDI e Ham-D), demonstrou-se neste trabalho que os escores de ambos estiveram adequadamente correlacionados. Como já explicitado, para o BDI não existem pontos de cortes fixos para sua utilização como instrumento diagnóstico. Esses dependem das características dos pacientes e do propósito dado ao instrumento, ou seja, uso clínico ou em pesquisa. Este trabalho sugere que o BDI tem boas propriedades discriminativas e desempenho ótimo com o ponto de corte em 16, escore exatamente intermediário entre os anteriormente propostos para a depressão na DP[102, 105], devendo ser adequado caso se deseje maior sensibilidade ou especificidade.

A Ham-D foi proposta originalmente como ferramenta para avaliar gravidade de sintomas depressivos na DP e por esse motivo não é recomendável empregá-la como



instrumento diagnóstico. Não se conseguiu uma análise fatorial adequada do BDI e da Ham-D devido ao pequeno número dos indivíduos selecionados para a análise.

Finalmente, neste estudo, encontraram-se 23% dos pacientes com DP em risco de suicídio. A proporção de pacientes em risco de acordo com o BDI foi ligeiramente menor (21%), em virtude das especificidades de seu item que avalia suicídio. Outros trabalhos já haviam evidenciado que pacientes com DP tinham escores mais elevados nos itens sobre suicídio do BDI[62] e da Ham-D[167], em relação a pacientes com outras doenças crônicas. Demonstrou-se que todos os instrumentos utilizados (Mini-Plus, BDI e Ham-D) avaliam suicídio de forma semelhante, já que abordam essencialmente ideação suicida. A frequência de ideação suicida nesta amostra parece ser maior que a encontrada na população geral[168], mas comparável àquela encontrada em pacientes com transtornos do humor e internados em hospitais gerais[169]. De acordo com Gotham et al., 27% dos pacientes com DP de início habitual têm pensamentos de auto-extermínio, dado semelhante ao encontrado nesta pesquisa[62].

É bem conhecido que transtornos do humor, gênero feminino, idade jovem, indivíduos anteriormente casados, em especial viúvos, e menor nível educacional estão fortemente associados com ideação suicida na população geral, mas não com tentativas suicidas[168]. De acordo com estudos prévios, nenhuma variável demográfica, com exceção de ser casado e ter transtorno do humor, está associada a risco de suicídio em pacientes com PD[74]. Neste trabalho, ideação suicida esteve associada a transtornos depressivos, fobia social, transtorno do pânico e sintomas motores à direita. Não houve correlação entre ideação suicida e gênero, idade, idade de início, tempo de doença, nível educacional, distímia, escore da UPDRS, estágio da HY, escore da SES e dosagens de l-dopa. Como esperado, houve correlação entre risco de suicídio e presença de transtornos depressivos, bem como com a gravidade desses transtornos. Não foram encontrados

pacientes com alto risco de suicídio ou que tivesse comportamento suicida anteriormente. Esse achado está alinhado com estudos prévios que demonstraram que comportamento suicida não está aumentado na DP[74, 170].

Apesar da alta frequência de transtornos depressivos e de ideação suicida na DP, comportamento suicida não é comum. Foi hipotetizado que isso se deve ao fato de os transtornos depressivos na DP geralmente serem mais leves, ou devido à disfunção executiva que compromete o planejamento suicida. Uma outra hipótese é que os pacientes com DP costumam ser bem mais velhos, o que pode agir como um fator protetor[73, 74]. Nesse sentido, tem sido sugerido que comportamento suicida pode ser maior nos pacientes com DP de início precoce[50]. Entretanto, isso não está de acordo com o presente estudo já que não foi encontrado risco aumentado de suicídio em pacientes com DP de início precoce em relação aos dados disponíveis na literatura.

Ressalta-se que o presente estudo tem evidentes limitações metodológicas. A ausência de grupos controles, sejam eles de pacientes com DP de início habitual, de pacientes saudáveis ou portadores de outras doença crônicas, dificulta a comparação com outras populações. O fato de este estudo ter sido realizado em um centro de referência para distúrbios do movimento pode constituir um viés de seleção da população, apesar da vantagem de haver uma maior acurácia do diagnóstico de DP. Todos os pacientes foram examinados pelo mesmo pesquisador, que estava ciente de dados clínicos do paciente como idade de início da DP, o que pode ter constituído outro viés. Além disso, há as limitações inerentes aos instrumentos utilizados nessa pesquisa e o número pequeno de pacientes examinados.

Algumas implicações deste estudo para a clínica e a pesquisa futuras devem ser salientadas. Pacientes com DP de início precoce têm maior frequência de transtornos depressivos em relação à população geral e a várias outras doenças crônicas, mas têm

taxas semelhantes à DP de início habitual. Gênero feminino, menores níveis educacionais e início dos sintomas motores à direita podem estar associados com maior gravidade de quadros depressivos na DP. Sintomas motores à direita também estiveram associados a maior frequência de ideação suicida. Não se observou associação entre depressão e formas clínicas da DP. Estudos futuros são necessários a fim de se identificarem outros possíveis fatores ou marcadores de risco para a depressão nessa população. Os transtornos do humor parecem não ser, em sua maioria, subclínicos ou distímicos, como previamente proposto. Depressão maior pode ser bastante comum. O fato de comportamento suicida ser menos freqüente em pacientes portadores de DP não significa que os transtornos depressivos nesses pacientes são leves ou de pouca importância. Necessita-se investigar por que comportamentos suicidas ocorrem em menor frequência nessa população. A co-morbidade de depressão com transtornos ansiosos na DP de início precoce, em especial o transtorno do pânico e a fobia social, é elevada. Esses transtornos ansiosos estiveram associados a maior frequência de ideação suicida. A elevada prevalência de ansiedade na DP tem repercussões importantes na compreensão dos transtornos ansiosos, pois destaca o papel dos mecanismos neurobiológicos na gênese desses transtornos. TOC também pode ocorrer na DP de início precoce com bastante frequência, sendo necessário ampliar a investigação desse transtorno na DP. Transtornos depressivos estão associados a maior gravidade da DP e maior comprometimento em atividades de vida diária. Apesar disso, comumente os quadros depressivos na DP não são diagnosticados pelos neurologistas e, quando identificados, são subtratados. O BDI é instrumento útil para o neurologista na identificação dos transtornos depressivos na DP e de fácil aplicação. Pacientes podem preenchê-lo enquanto aguardam a consulta, por exemplo. Uma pontuação igual ou acima de 16 deve discriminar adequadamente pacientes deprimidos ou não-deprimidos.

Esse escore deve ser ajustado caso se pretenda maior sensibilidade ou especificidade do instrumento. A Ham-D tem correlação com o BDI e, como proposto originalmente, deve ser destinada a avaliar gravidade de sintomas depressivos, em virtude da necessidade de maior habilidade para aplicá-la. Pesquisas futuras devem estudar em amostras mais amplas como os itens dos instrumentos se interrelacionam na composição de fatores.

A complexidade da DP, independente da idade de início, exige que trabalhos futuros, com amostras maiores e com grupos controles, sejam conduzidos a fim de se esclarecer as complicadas relações entre as alterações neurológicas e psiquiátricas da DP.

## 7. CONCLUSÕES

- Transtornos depressivos (depressão maior e distímia) ocorreram em uma frequência ponto de 50%. Depressão maior ocorreu em uma frequência de 37,5% e distímia, em 12,5%.
- Escores mais elevados da UPDRS, escores mais baixos da SES e menores doses de l-dopa estiveram associados a maior frequência de transtornos depressivos.
- Transtornos ansiosos estiveram presentes em 66,7%; transtorno do pânico, em 8,3%; fobia social, em 54,2%; TAG, em 31,3%; TOC, em 10,4% e psicose durante a vida, em 6,3%. Transtornos depressivos estiveram associados a maior frequência de fobia social e de transtorno do pânico.
- Os escores médios do BDI e da Ham-D em pacientes deprimidos foram de 24,88 e 20,33, respectivamente. Gênero feminino, menor escolaridade, início dos sintomas em hemisfério direito, escores mais altos da UPDRS, escores mais baixos da SES e menores doses de l-dopa estiveram associados com maior gravidade de sintomas depressivos.
- Um escore do BDI igual ou maior que 16 determinou dicotomização ótima entre deprimidos e não-deprimidos, com sensibilidade de 70,8%, especificidade de 83,3%, valor preditivo positivo de 80,9% e valor preditivo negativo de 74,0%. A área sob a curva ROC do BDI foi de 0,869 (intervalo de confiança de 95%: 0,74-0,95). BDI e Ham-D têm boa correlação positiva entre si.
- Risco de suicídio esteve presente em 23% dos pacientes. Nenhum paciente apresentou risco elevado de suicídio nem havia tentado suicídio anteriormente. Ideação suicida esteve associada à presença de transtornos depressivos, fobia social e transtorno do pânico e à predominância de sintomas motores à direita.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Huse DM, Schulman K, Orsini L, Castelli-Haley J, Kennedy S, Lenhart G. Burden of illness in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20(11):1449-54.
- [2] de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5(6):525-35.
- [3] 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.
- [4] Calne D. A definition of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005;11 Suppl 1:S39-40.
- [5] Quinn N. Parkinsonism--recognition and differential diagnosis. *BMJ.* 1995; 18;310(6977):447-52.
- [6] Teixeira-Jr AL, Cardoso F. Tratamento inicial da doença de Parkinson. *Rev Neurociências.* 2004;12(3):146-51.
- [7] Schrag A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease--an update. *J Neurol.* 2004;251(7):795-804.
- [8] Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002;14(2):223-36.
- [9] Schrag A, Schott JM. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *Lancet Neurol.* 2006;5(4):355-63.
- [10] Paviour DC, Surtees RA, Lees AJ. Diagnostic considerations in juvenile parkinsonism. *Mov Disord.* 2004;19(2):123-35.
- [11] Klein C. Implications of genetics on the diagnosis and care of patients with Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2006;63(3):328-34.

- [12] Payami H, Zarepari S, James D, Nutt J. Familial aggregation of Parkinson disease: a comparative study of early-onset and late-onset disease. *Arch Neurol.* 2002;59(5):848-50.
- [13] Marder K, Levy G, Louis ED, Mejia-Santana H, Cote L, Andrews H, et al. Familial aggregation of early- and late-onset Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2003;54(4):507-13.
- [14] Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease: a population-based study. *Neurology.* 2005;65(9):1436-41.
- [15] Schrag A, Hovris A, Morley D, Quinn N, Jahanshahi M. Young- versus older-onset Parkinson's disease: impact of disease and psychosocial consequences. *Mov Disord.* 2003;18(11):1250-6.
- [16] Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006;5(3):235-45.
- [17] Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord.* 2005;20(2):190-9.
- [18] 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.
- [19] Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Toivonen M, Rinne UK. The quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2000;15(2):216-23.
- [20] Behari M, Srivastava AK, Pandey RM. Quality of life in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005;11(4):221-6.

- [21] 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.
- [22] Goetz CG, Stebbins GT. Risk factors for nursing home placement in advanced Parkinson's disease. *Neurology.* 1993;43(11):2227-9.
- [23] Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2002;8(3):193-7.
- [24] Schuurman AG, van den Akker M, Ensink KT, Metsemakers JF, Knottnerus JA, Leentjens AF, et al. Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology.* 2002;58(10):1501-4.
- [25] 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.
- [26] Weisskopf MG, Chen H, Schwarzschild MA, Kawachi I, Ascherio A. Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003;18(6):646-51.
- [27] Mershdorf U, Berg D, Csoti I, Fornadi F, Merz B, Naumann M, et al. Psychopathological symptoms of depression in Parkinson's disease compared to major depression. *Psychopathology.* 2003;36(5):221-5.
- [28] 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.
- [29] Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism--a prospective study. *Can J Neurol Sci.* 1991;18(3):275-8.



- [30] Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*. 2002;125(Pt 4):861-70.
- [31] Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57(8):1497-9.
- [32] Brooks DJ, Doder M. Depression in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2001;14(4):465-70.
- [33] Burn DJ. Depression in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2002;9 Suppl 3:44-54.
- [34] Zesiewicz TA, Gold M, Chari G, Hauser RA. Current issues in depression in Parkinson's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1999;7(2):110-8.
- [35] Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, Holmes SE, Martens MP. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001;13(2):187-96.
- [36] Noe-Sebastian E, Irimia-Sieira P, Pomares-Arias E, Martinez-Vila E, Luquin-Piudo MR. [Neuropsychiatric disorders in Parkinson's disease]. *Rev Neurol*. 2001;32(7):676-81.
- [37] Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry*. 1992;149(4):443-54.
- [38] Mayeux R, Stern Y, Cote L, Williams JB. Altered serotonin metabolism in depressed patients with Parkinson's disease. *Neurology*. 1984;34(5):642-6.
- [39] Mayeux R, Stern Y, Williams JB, Cote L, Frantz A, Dyrenfurth I. Clinical and biochemical features of depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry*. 1986;143(6):756-9.

- [40] Becker T, Becker G, Seufert J, Hofmann E, Lange KW, Naumann M, et al. Parkinson's disease and depression: evidence for an alteration of the basal limbic system detected by transcranial sonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63(5):590-6.
- [41] Berg D, Supprian T, Hofmann E, Zeiler B, Jager A, Lange KW, et al. Depression in Parkinson's disease: brainstem midline alteration on transcranial sonography and magnetic resonance imaging. *J Neurol*. 1999;246(12):1186-93.
- [42] Menza MA, Palermo B, DiPaola R, Sage JI, Ricketts MH. Depression and anxiety in Parkinson's disease: possible effect of genetic variation in the serotonin transporter. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1999;12(2):49-52.
- [43] Torack RM, Morris JC. The association of ventral tegmental area histopathology with adult dementia. *Arch Neurol*. 1988;45(5):497-501.
- [44] Chan-Palay V, Asan E. Alterations in catecholamine neurons of the locus coeruleus in senile dementia of the Alzheimer type and in Parkinson's disease with and without dementia and depression. *J Comp Neurol*. 1989;287(3):373-92.
- [45] Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*. 2005;128(Pt 6):1314-22.
- [46] Walsh K, Bennett G. Parkinson's disease and anxiety. *Postgrad Med J*. 2001;77(904):89-93.
- [47] Richard IH, Schiffer RB, Kurlan R. Anxiety and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1996;8(4):383-92.
- [48] Lieberman A. Depression in Parkinson's disease - a review. *Acta neurologica Scandinavica*. 2006;113(1):1-8.
- [49] Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*. 2000;123 ( Pt 4):733-45.

- [50] Thanvi BR, Munshi SK, Vijaykumar N, Lo TC. Neuropsychiatric non-motor aspects of Parkinson's disease. *Postgrad Med J*. 2003;79(936):561-5.
- [51] de Maindreville AD, Fenelon G, Mahieux F. Hallucinations in Parkinson's disease: a follow-up study. *Mov Disord*. 2005;20(2):212-7.
- [52] Goldman JG, Goetz CG, Berry-Kravis E, Leurgans S, Zhou L. Genetic polymorphisms in Parkinson disease subjects with and without hallucinations: an analysis of the cholecystokinin system. *Arch Neurol*. 2004;61(8):1280-4.
- [53] Lin JJ, Yueh KC, Lin SZ, Harn HJ, Liu JT. Genetic polymorphism of the angiotensin converting enzyme and L-dopa-induced adverse effects in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*. 2007;252(2):130-4.
- [54] Kaiser R, Hofer A, Grapengiesser A, Gasser T, Kupsch A, Roots I, et al. L-dopa-induced adverse effects in PD and dopamine transporter gene polymorphism. *Neurology*. 2003;60(11):1750-1755.
- [55] Goetz CG, Leurgans S, Pappert EJ, Raman R, Stemer AB. Prospective longitudinal assessment of hallucinations in Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57(11):2078-82.
- [56] Dujardin K, Sockeel P, Devos D, Delliaux M, Krystkowiak P, Destee A, et al. Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007.
- [57] Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1992;4(2):134-9.
- [58] Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(6):636-42.

- [59] Ready RE, Friedman J, Grace J, Fernandez H. Testosterone deficiency and apathy in Parkinson's disease: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(9):1323-6.
- [60] Schupbach WM, Chastan N, Welter ML, Houeto JL, Mesnage V, Bonnet AM, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(12):1640-4.
- [61] Drapier D, Drapier S, Sauleau P, Haegelen C, Raoul S, Biseul I, et al. Does subthalamic nucleus stimulation induce apathy in Parkinson's disease? *J Neurol*. 2006;253(8):1083-91.
- [62] Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. Depression in Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49(4):381-9.
- [63] Veazey C, Aki SO, Cook KF, Lai EC, Kunik ME. Prevalence and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2005;17(3):310-23.
- [64] Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, Preziosi TJ, Robinson RG. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(5):377-82.
- [65] Cubo E, Bernard B, Leurgans S, Raman R. Cognitive and motor function in patients with Parkinson's disease with and without depression. *Clin Neuropharmacol*. 2000;23(6):331-4.
- [66] Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, Teson A, Sabe L, Merello M, et al. Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1998;13(1):29-33.
- [67] Menza MA, Robertson-Hoffman DE, Bonapace AS. Parkinson's disease and anxiety: comorbidity with depression. *Biol Psychiatry*. 1993;34(7):465-70.

- [68] Starkstein SE, Berthier ML, Bolduc PL, Preziosi TJ, Robinson RG. Depression in patients with early versus late onset of Parkinson's disease. *Neurology*. 1989;39(11):1441-5.
- [69] Kostic VS, Filipovic SR, Lecic D, Momcilovic D, Sokic D, Sternic N. Effect of age at onset on frequency of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(10):1265-7.
- [70] Giladi N, Treves TA, Paleacu D, Shabtai H, Orlov Y, Kandinov B, et al. Risk factors for dementia, depression and psychosis in long-standing Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2000;107(1):59-71.
- [71] Chana-Cuevas P, Juri-Claverias C, Albuquerque D, Soto-Olmedo MJ, Benavides-Canales O. [Risk factors associated to the presentation of episodes of major depression in a population of outpatients with Parkinson's disease]. *Rev Neurol*. 2006;42(9):521-4.
- [72] Nilsson FM, Kessing LV, Sorensen TM, Andersen PK, Bolwig TG. Major depressive disorder in Parkinson's disease: a register-based study. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;106(3):202-11.
- [73] Stenager EN, Wermuth L, Stenager E, Boldsen J. Suicide in patients with Parkinson's disease. An epidemiological study. *Acta Psychiatr Scand*. 1994;90(1):70-2.
- [74] Myslobodsky M, Lalonde FM, Hicks L. Are patients with Parkinson's disease suicidal? *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2001;14(3):120-4.
- [75] Kuhn W, Heye N, Muller T, Kraus P, Klotz P, Friedrich B, et al. The motor performance test series in Parkinson's disease is influenced by depression. *J Neural Transm*. 1996;103(3):349-54.

- [76] Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(5):784-8.
- [77] Papapetropoulos S, Ellul J, Argyriou AA, Chroni E, Lekka NP. The effect of depression on motor function and disease severity of Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006;108(5):465-9.
- [78] Hughes TA, Ross HF, Mindham RH, Spokes EG. Mortality in Parkinson's disease and its association with dementia and depression. *Acta Neurol Scand.* 2004;110(2):118-23.
- [79] Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov Disord.* 2002;17(1):60-7.
- [80] Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2003;16(3):178-83.
- [81] Marsh L, McDonald WM, Cummings J, Ravina B. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov Disord.* 2006;21(2):148-58.
- [82] Richard IH, Justus AW, Kurlan R. Relationship between mood and motor fluctuations in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2001;13(1):35-41.
- [83] 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.
- [84] Cole SA, Woodard JL, Juncos JL, Kogos JL, Youngstrom EA, Watts RL. Depression and disability in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1996;8(1):20-5.

- [85] Dooneief G, Mirabello E, Bell K, Marder K, Stern Y, Mayeux R. An estimate of the incidence of depression in idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1992;49(3):305-7.
- [86] Ludin SM, Ludin HP. Is Parkinson's disease of early onset a separate disease entity? *J Neurol.* 1989;236(4):203-7.
- [87] Bertucci Filho D, Teive HAG, Werneck LC. Early-onset Parkinson's disease and depression. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(1):5-10.
- [88] Hietanen M, Teravainen H. The effect of age of disease onset on neuropsychological performance in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(2):244-9.
- [89] Prado RC, Barbosa ER. Depression in Parkinson's disease: study of 60 cases. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005;63(3B):766-71.
- [90] Gibb WR, Lees AJ. A comparison of clinical and pathological features of young- and old-onset Parkinson's disease. *Neurology.* 1988;38(9):1402-6.
- [91] Warburton JW. Depressive symptoms in Parkinson patients referred for thalamotomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1967;30(4):368-70.
- [92] Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Cummings JL. The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study. *Arch Neurol.* 1996;53(2):175-9.
- [93] Santamaria J, Tolosa E, Valles A. Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology.* 1986;36(8):1130-3.
- [94] 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;quiz 4-57.

- [95] Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000;22(3):106-15.
- [96] Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23:56-62.
- [97] 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.
- [98] 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.
- [99] 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.
- [100] Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-71.
- [101] 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.
- [102] 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.



- [103] 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.
- [104] Gorenstein C, Andrade L. Inventário de Depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Rev Psiquiatr Clín*. 1998;25(5):245-50.
- [105] Silberman CD, Laks J, Capitaio 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.
- [106] Ebersbach G, Baas H, Csoti I, Mungersdorf M, Deuschl G. Scales in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2006 Aug;253 (Suppl 4):iv32-iv5.
- [107] 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.
- [108] Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967. *Neurology*. 1998;50(2):318 and 16 pages following.
- [109] 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.
- [110] McRae C, Diem G, Vo A, O'Brien C, Seeberger L. Schwab & England: standardization of administration. *Mov Disord*. 2000;15(2):335-6.
- [111] Leentjens AF, Marinus J, Van Hilten JJ, Lousberg R, Verhey FR. The contribution of somatic symptoms to the diagnosis of depressive disorder in Parkinson's disease: a discriminant analytic approach. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003;15(1):74-7.
- [112] Klein DN, Santiago NJ. Dysthymia and chronic depression: introduction, classification, risk factors, and course. *J Clin Psychol*. 2003;59(8):807-16.

- [113] Lasa L, Ayuso-Mateos JL, Vazquez-Barquero JL, Diez-Manrique FJ, Dowrick CF. The use of the Beck Depression Inventory to screen for depression in the general population: a preliminary analysis. *J Affect Disord.* 2000;57(1-3):261-5.
- [114] Katzen HL, Levin BE, Llabre ML. Age of disease onset influences cognition in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 1998;4(3):285-90.
- [115] Clark LN, Afridi S, Karlins E, Wang Y, Mejia-Santana H, Harris J, et al. Case-control study of the parkin gene in early-onset Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2006;63(4):548-52.
- [116] Levy G, Louis ED, Mejia-Santana H, Cote L, Andrews H, Harris J, et al. Lack of familial aggregation of Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2004;61(7):1033-9.
- [117] Sveinbjornsdottir S, Hicks AA, Jonsson T, Petursson H, Gugmundsson G, Frigge ML, et al. Familial aggregation of Parkinson's disease in Iceland. *N Engl J Med.* 2000;343(24):1765-70.
- [118] The epidemiology of mental disorders: results from the Epidemiologic Catchment Area Study (ECA). *Psychopharmacol Bull.* 1982;18(3):222-5.
- [119] Angst J. Epidemiology of depression. *Psychopharmacology (Berl.).* 1992;106 Suppl:S71-4.
- [120] Ayuso-Mateos JL, Vazquez-Barquero JL, Dowrick C, Lehtinen V, Dalgard OS, Casey P, et al. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *Br J Psychiatry.* 2001;179:308-16.
- [121] Bhugra D, Mastrogianni A. Globalisation and mental disorders. Overview with relation to depression. *Br J Psychiatry.* 2004;184:10-20.

- [122] Gusmao RM, Xavier M, Heitor MJ, Bento A, Almeida JM. [Depressive disorder burden: global epidemiological issues and information needs in Portugal]. *Acta Med Port.* 2005;18(2):129-46.
- [123] Baba Y, Putzke JD, Whaley NR, Wszolek ZK, Uitti RJ. Gender and the Parkinson's disease phenotype. *J Neurol.* 2005;252(10):1201-5.
- [124] Leentjens AF, Lousberg R, Verhey FR. Markers for depression in Parkinson's disease. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;106(3):196-201.
- [125] Wichowicz HM, Slawek J, Derejko M, Cubala WJ. Factors associated with depression in Parkinson's disease: a cross-sectional study in a Polish population. *Eur Psychiatry.* 2006;21(8):516-20.
- [126] Rojo A, Aguilar M, Garolera MT, Cubo E, Navas I, Quintana S. Depression in Parkinson's disease: clinical correlates and outcome. *Parkinsonism Relat Disord.* 2003;10(1):23-8.
- [127] Holroyd S, Currie LJ, Wooten GF. Depression is associated with impairment of ADL, not motor function in Parkinson disease. *Neurology.* 2005;64(12):2134-5.
- [128] Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Laake K, Cummings JL. Risk factors for depression in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1997;54(5):625-30.
- [129] Menza MA, Mark MH. Parkinson's disease and depression: the relationship to disability and personality. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1994;6(2):165-9.
- [130] Hobson JP, Edwards NI, Meara RJ. The Parkinson's Disease Activities of Daily Living Scale: a new simple and brief subjective measure of disability in Parkinson's disease. *Clin Rehabil.* 2001;15(3):241-6.
- [131] Martinez-Martin P, Benito-Leon J, Alonso F, Catalan MJ, Pondal M, Tobias A, et al. Patients', doctors', and caregivers' assessment of disability using the UPDRS-ADL section: are these ratings interchangeable? *Mov Disord.* 2003;18(9):985-92.

- [132] Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology*. 1990;40(10):1529-34.
- [133] Ehrt U, Bronnick K, De Deyn PP, Emre M, Tekin S, Lane R, et al. Subthreshold depression in patients with Parkinson's disease and dementia--clinical and demographic correlates. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007.
- [134] Nuti A, Ceravolo R, Piccinni A, Dell'Agnello G, Bellini G, Gambaccini G, et al. Psychiatric comorbidity in a population of Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol*. 2004;11(5):315-20.
- [135] Kostic VS, Djuricic BM, Covickovic-Sternic N, Bumbasirevic L, Nikolic M, Mrsulja BB. Depression and Parkinson's disease: possible role of serotonergic mechanisms. *J Neurol*. 1987;234(2):94-6.
- [136] Ehmann TS, Beninger RJ, Gawel MJ, Riopelle RJ. Depressive symptoms in Parkinson's disease: a comparison with disabled control subjects. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1990;3(1):3-9.
- [137] Aarsland D, Cummings JL. Depression in Parkinson's disease. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;106(3):161-2.
- [138] Starkstein SE, Preziosi TJ, Bolduc PL, Robinson RG. Depression in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis*. 1990;178(1):27-31.
- [139] Narushima K, Kosier JT, Robinson RG. A reappraisal of poststroke depression, intra- and inter-hemispheric lesion location using meta-analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003;15(4):422-30.
- [140] Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, Rao K, Price TR. Mood disorders in stroke patients. Importance of location of lesion. *Brain*. 1984;107 ( Pt 1):81-93.

- [141] Robinson RG, Lipsey JR, Bolla-Wilson K, Bolduc PL, Pearlson GD, Rao K, et al. Mood disorders in left-handed stroke patients. *Am J Psychiatry*. 1985;142(12):1424-9.
- [142] Shimoda K, Robinson RG. The relationship between poststroke depression and lesion location in long-term follow-up. *Biol Psychiatry*. 1999;45(2):187-92.
- [143] Baxter LR, Jr., Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, et al. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(3):243-50.
- [144] Milak MS, Parsey RV, Keilp J, Oquendo MA, Malone KM, Mann JJ. Neuroanatomic correlates of psychopathologic components of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(4):397-408.
- [145] Fleminger S. Left-sided Parkinson's disease is associated with greater anxiety and depression. *Psychol Med*. 1991;21(3):629-38.
- [146] Kempster PA, Gibb WR, Stern GM, Lees AJ. Asymmetry of substantia nigra neuronal loss in Parkinson's disease and its relevance to the mechanism of levodopa related motor fluctuations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52(1):72-6.
- [147] Witt K, Daniels C, Herzog J, Lorenz D, Volkmann J, Reiff J, et al. Differential effects of L-dopa and subthalamic stimulation on depressive symptoms and hedonic tone in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006;18(3):397-401.
- [148] Tyrer P, Baldwin D. Generalised anxiety disorder. *Lancet*. 2006;368(9553):2156-66.
- [149] Hidalgo RB, Barnett SD, Davidson JR. Social anxiety disorder in review: two decades of progress. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2001;4(3):279-98.

- [150] Kessler RC, Chiu WT, Jin R, Ruscio AM, Shear K, Walters EE. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(4):415-24.
- [151] Von Korff MR, Eaton WW, Keyl PM. The epidemiology of panic attacks and panic disorder. Results of three community surveys. *Am J Epidemiol*. 1985;122(6):970-81.
- [152] Segui J, Salvador-Carulla L, Marquez M, Garcia L, Canet J, Ortiz M. Differential clinical features of late-onset panic disorder. *J Affect Disord*. 2000;57(1-3):115-24.
- [153] Bebbington PE. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*. 1998(35):2-6.
- [154] Harbishettar V, Pal PK, Janardhan Reddy YC, Thennarasu K. Is there a relationship between Parkinson's disease and obsessive-compulsive disorder? *Parkinsonism Relat Disord*. 2005;11(2):85-8.
- [155] Maia AF, Pinto AS, Barbosa ER, Menezes PR, Miguel EC. Obsessive-compulsive symptoms, obsessive-compulsive disorder, and related disorders in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003;15(3):371-4.
- [156] Alegret M, Junque C, Valdeoriola F, Vendrell P, Marti MJ, Tolosa E. Obsessive-compulsive symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(3):394-6.
- [157] Muller N, Putz A, Kathmann N, Lehle R, Gunther W, Straube A. Characteristics of obsessive-compulsive symptoms in Tourette's syndrome, obsessive-compulsive disorder, and Parkinson's disease. *Psychiatry Res*. 1997;70(2):105-14.

- [158] Tomer R LB, Weiner WJ. Obsessive-compulsive symptoms and motor asymmetries in Parkinson's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1993;6(1):26-30.
- [159] Henderson M, Mellers J. Psychosis in Parkinson's disease: 'between a rock and a hard place'. *Int Rev Psychiatry*. 2000;12(4):319-34.
- [160] Weintraub D, Morales KH, Duda JE, Moberg PJ, Stern MB. Frequency and correlates of co-morbid psychosis and depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006;12(7):427-31.
- [161] Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(4):492-6.
- [162] Thanvi BR, Lo TC, Harsh DP. Psychosis in Parkinson's disease. *Postgrad Med J*. 2005;81(960):644-6.
- [163] Wint DP, Okun MS, Fernandez HH. Psychosis in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2004;17(3):127-36.
- [164] Aarsland D, Larsen JP, Cummins JL, Laake K. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease: a community-based study. *Arch Neurol*. 1999;56(5):595-601.
- [165] Sanchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW. Visual hallucinations associated with Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1996;53(12):1265-8.
- [166] Merims D, Shabtai H, Korczyn AD, Peretz C, Weizman N, Giladi N. Antiparkinsonian medication is not a risk factor for the development of hallucinations in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2004;111(10-11):1447-53.
- [167] Robins AH. Depression in patients with Parkinsonism. *Br J Psychiatry*. 1976;128:141-5.

- [168] Kessler RC, Borges G, Walters EE. Prevalence of and risk factors for lifetime suicide attempts in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(7):617-26.
- [169] Ferreira M, Colombo ES, Guimarães PSA, Soeiro RE, Dalgarrondo P, Botega NJ. Suicide risk among inpatients at a university general hospital. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;Ahead of print.
- [170] Harris EC, Barraclough BM. Suicide as an outcome for medical disorders. *Medicine (Baltimore)*. 1994;73(6):281-96.



## 9. ANEXOS

### ANEXO 1

#### ROTEIRO DE AVALIAÇÃO

Nome do paciente:		Nº do prontuário:
Sexo:		Estado Civil:
Data de Nascimento:		Idade:
Escolaridade:		Profissão:
Endereço:		
Bairro:	CEP:	
Cidade:	Estado:	
Telefone:		
Data da Avaliação:		
Examinador:		

#### DIAGNÓSTICO CLÍNICO:

HMA:  Destro  Canhoto

- 1) Início dos sintomas:
- 2) Tempo de diagnóstico:
- 3) Variáveis relacionadas ao início da DP:
  - 3.1) Simetria:  D  E  D=E
  - 3.2) Sintoma(s) predominante(s):
 

Tremor  Rigidez  Bradicinesia  Instabilidade

Outros: \_\_\_\_\_
- 4) Quadro Atual (Principal Queixa):
 

\_\_\_\_\_
- 5) Medicamentos em uso relacionados à DP:
  - 5.1) Faz uso de L-dopa:  Sim  Não
 

Início do uso: \_\_\_\_\_

Dose: \_\_\_\_\_

Duração / Latência: \_\_\_\_\_

Efeitos Colaterais:  Sim  Não

Discinesias  Fenômeno On-Off  Flutuação  Wearing-Off

Outros \_\_\_\_\_
  - 5.2) Outros medicamentos:  Sim  Não
 

Quais: \_\_\_\_\_

Início do uso: \_\_\_\_\_

Dose: \_\_\_\_\_

Efeitos Colaterais:  Sim  Não \_\_\_\_\_

6) Quadros psiquiátricos relevantes: ( ) Sim ( ) Não

---

7) Distúrbios autonômicos relacionados à DP: ( ) Sim ( ) Não

( ) Hipotensão Ortostática ( ) Impotência Sexual ( ) Incontinência Urinária

( ) Outros \_\_\_\_\_

---

8) Presença de Quedas: ( ) Sim ( ) Não

Freqüência: ( ) Diariamente

( ) Semanalmente

Horário: ( ) Manhã ( ) Tarde ( ) Noite

9) Doenças associadas: ( ) Sim ( ) Não

---

Observações relevantes:

---

---

EXAME MENTAL:

Impressão Geral: \_\_\_\_\_

MINI-Plus:

Possíveis co-morbidades psiquiátricas:

Obs: \_\_\_\_\_

1) AVALIAÇÃO MOTORA

- UPDRS:

- Escala de Hoehn-Yahr:

- Escala de Schwab e England:

2) AVALIAÇÃO COGNITIVA:

- Mini-Exame do Estado Mental: \_\_\_\_\_

3) AVALIAÇÃO AFETIVA

-BDI:

-HAM-D:

## ANEXO 2

## ESCALA DE DEPRESSÃO DE HAMILTON (HAM-D):

Todos os itens devem ser preenchidos. Assinalar o número que melhor caracteriza o paciente na última semana.

**1. HUMOR DEPRIMIDO (Tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)**

- 0 ( ) Ausente.
- 1 ( ) Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido.
- 2 ( ) Sentimentos relatados espontaneamente com palavras.
- 3 ( ) Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro.
- 4 ( ) Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não-verbal do paciente.

**2. SENTIMENTOS DE CULPA**

- 0 ( ) Ausente
- 1 ( ) Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros.
- 2 ( ) Idéias de culpa ou ruminação sobre erros passados ou más ações.
- 3 ( ) A doença atual é um castigo.
- 4 ( ) Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

**3. SUICÍDIO**

- 0 ( ) Ausente.
- 1 ( ) Sente que a vida não vale a pena.
- 2 ( ) Desejaria estar morto ou pensa na probabilidade de sua própria morte.
- 3 ( ) Idéias ou gestos suicidas.
- 4 ( ) Tentativa de suicídio ( qualquer tentativa séria, marcar 4).

**4. INSÔNIA INICIAL**

- 0 ( ) Sem dificuldades para conciliar o sono.
- 1 ( ) Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora.
- 2 ( ) Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.

**5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA**

- 0 ( ) Sem dificuldades.
- 1 ( ) O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite.
- 2 ( ) Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2( exceto p/ urinar).

**6. INSÔNIA TARDIA**

- 0 ( ) Sem dificuldades.
- 1 ( ) Acorda de madrugada, mas volta a dormir
- 2 ( ) Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama.

**7. TRABALHO E ATIVIDADES**

- 0 ( ) Sem dificuldades.
- 1 ( ) Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos.
- 2 ( ) Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho) quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade).
- 3 ( ) Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempo).
- 4 ( ) Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.

**8. RETARDO (lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)**

- 0 ( ) Pensamento e fala normais.
- 1 ( ) Leve retardo à entrevista.
- 2 ( ) Retardo óbvio à entrevista.
- 3 ( ) Entrevista difícil.
- 4 ( ) Estupor completo.

**9. AGITAÇÃO**

- 0 ( ) Nenhuma.
- 1 ( ) Inquietude.
- 2 ( ) Brinca com as mãos, com os cabelos, etc.
- 3 ( ) Mexe-se, não consegue sentar quieto.
- 4 ( ) Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.

**10. ANSIEDADE PSÍQUICA**

- 0 ( ) Sem dificuldade.
- 1 ( ) Tensão e irritabilidade subjetivas.
- 2 ( ) Preocupação com trivialidades.

- 3 ( ) Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala.
- 4 ( ) Medos expressos sem serem inquiridos.

### **11. ANSIEDADE SOMÁTICA**

- 0 ( ) Ausente :
- 1 ( ) Leve
- 2 ( ) Moderada
- 3 ( ) Grave
- 4 ( ) Incapacitante

### **12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTRINTESTINAIS**

- 0 ( ) Nenhum
- 1 ( ) Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdomen
- 2 ( ) Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos.

### **13. SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL**

- 0 ( ) Nenhum
- 1 ( ) Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias. Perda de energia e cansaço.
- 2 ( ) Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2.

### **14. SINTOMAS GENITAIS (perda da libido, distúrbios menstruais)**

- 0 ( ) Ausentes
- 1 ( ) Leves
- 2 ( ) Intensos

### **15. HIPOCONDRIA**

- 0 ( ) Ausente
- 1 ( ) Auto-observação aumentada (com relação ao corpo)
- 2 ( ) Preocupação com a saúde
- 3 ( ) Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc.
- 4 ( ) Idéias delirantes hipocondríacas.

### **16. PERDA DE PESO (Marcar A ou B)**

- A - Quando avaliada pela história clínica
- 0 ( ) Sem perda de peso.

- 1 ( ) Provável perda de peso associada à moléstia atual.
- 2 ( ) Perda de peso definida ( de acordo com o paciente)
- 3 ( ) Não avaliada.

B - Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso

- 0 ( ) Menos de 0,5 Kg de perda por semana.
- 1 ( ) Mais de 0,5 Kg de perda por semana.
- 2 ( ) Mais de 1 Kg de perda por semana.
- 3 ( ) Não avaliada.

### **17. CRÍTICA**

- 0 ( ) Reconhece que está deprimido e doente.
- 1 ( ) Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc.
- 2 ( ) Nega estar doente.

### **18. VARIAÇÃO DIURNA**

A - Observar se os sintomas são piores pela manhã ou à tarde. Caso NÃO haja variação, marcar "nenhuma".

- 0 ( ) Nenhuma
- 1 ( ) Pior de manhã.
- 2 ( ) Pior à tarde.

B - Quando presente, marcar a gravidade da variação. Marcar "nenhuma" caso NÃO haja variação.

- 0 ( ) Nenhuma.
- 1 ( ) Leve
- 2 ( ) Grave

**NOTA:** Caso haja variação diurna, só a contagem referente à sua gravidade (1 ou 2 pontos no item 18B) é que deve ser incluída na contagem final. O item 18 A não deve ser computado.

### **19. DESPERSONALIZAÇÃO E PERDA DE NOÇÃO DE REALIDADE**

Tais como: sensações de irrealidade, idéias niilistas

- 0 ( ) Ausente
- 1 ( ) Leve.
- 2 ( ) Moderadas.
- 3 ( ) Graves.

4 ( ) Incapacitantes.

## **20. SINTOMAS PARANÓIDES**

0 ( ) Nenhum.

1 ( ) Desconfiança.

2 ( ) Idéias de referência.

3 ( ) Delírio de referência e perseguição.

## **21. SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS**

0 ( ) Nenhum.

1 ( ) Leves.

2 ( ) Graves.

## **22. DESAMPARO**

0 ( ) Ausente.

1 ( ) Sentimentos subjetivos extraídos apenas pela entrevista.

2 ( ) Paciente relata espontaneamente sentimentos de desamparo.

3 ( ) Necessita de insistência, orientação e reassseguramento para completar tarefas.

4 ( ) Requer assistência para se vestir, comer ou realizar higiene pessoal.

## **23. DESESPERANÇA**

0 ( ) Ausente.

1 ( ) Dúvida intermitente de que “as coisas irão melhorar”, mas pode ser reasssegurado.

2 ( ) Persistentemente se sente desesperançado, mas aceita reassseguramentos.

3 ( ) Expressa sentimentos de desencorajamento, desespero, e pessimismo quanto ao futuro que não podem ser desfeitos.

4 ( ) Espontânea e inapropriadamente persevera “nunca vou melhorar” ou equivalente.

## **24. BAIXA AUTO-ESTIMA**

0 ( ) Ausente.

1 ( ) Indica sentimentos de inutilidade (perda da auto-estima) apenas quando perguntado.

2 ( ) Paciente indica espontaneamente sentimentos de inutilidade.

3 ( ) Difere de (2) acima por grau: paciente relata espontaneamente que é “ruim”, “inferior”.

4 ( ) Delírios de inutilidade.

**ESCORE TOTAL DA HAM-D DE 24 ITENS: \_\_\_\_\_ (Faixa de variação: 0-70)**

## ANEXO 3

## INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI):

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como você tem se sentido nesta semana, incluindo hoje. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

<p><b>1.</b> 0 Não me sinto triste. 1 Eu me sinto triste. 2 Estou sempre triste e não consigo sair disso. 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.</p> <p><b>2.</b> 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro. 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro. 2 Acho que nada tenho a esperar. 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.</p> <p><b>3.</b> 0 Não me sinto um fracasso. 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum. 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos. 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.</p> <p><b>4.</b> 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes. 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes. 2 Não encontro um prazer real em mais nada. 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.</p> <p><b>5.</b> 0 Não me sinto especialmente culpado. 1 Eu me sinto culpado às vezes. 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo. 3 Eu me sinto sempre culpado.</p> <p><b>6.</b> 0 Não acho que esteja sendo punido. 1 Acho que posso ser punido. 2 Creio que vou ser punido. 3 Acho que estou sendo punido.</p>	<p><b>7.</b> 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo. 1 Estou decepcionado comigo mesmo. 2 Estou enojado de mim. 3 Eu me odeio.</p> <p><b>8.</b> 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros. 1 Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros. 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas. 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.</p> <p><b>9.</b> 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar. 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria. 2 Gostaria de me matar. 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.</p> <p><b>10.</b> 0 Não choro mais que o habitual. 1 Choro mais agora do que costumava. 2 Agora, choro o tempo todo. 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.</p> <p><b>11.</b> 0 Não sou mais irritado agora do que já fui. 1 Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava. 2 Atualmente me sinto irritado o tempo todo. 3 Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.</p>
--	--



<p><b>12.</b> 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.  1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.  2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.  3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.</p> <p><b>13.</b> 0 Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.  1 Adio minhas decisões mais do que costumava.  2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.  3 Não consigo mais tomar decisões.</p> <p><b>14.</b> 0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.  1 Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.  2 Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.  3 Considero-me feio.</p> <p><b>15.</b> 0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.  1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.  2 Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.  3 Não consigo fazer nenhum trabalho.</p> <p><b>16.</b> 0 Durmo tão bem quanto de hábito.  1 Não durmo tão bem quanto costumava.  2 Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.  3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.</p>	<p><b>17.</b> 0 Não fico mais cansado que de hábito.  1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava.  2 Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.  3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.</p> <p><b>18.</b> 0 Meu apetite não está pior do que de hábito.  1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.  2 Meu apetite está muito pior agora.  3 Não tenho mais nenhum apetite.</p> <p><b>19.</b> 0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.  1 Perdi mais de 2,5 Kg.  2 Perdi mais de 5,0 Kg.  3 Perdi mais de 7,5 Kg.  Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos:  SIM ( ) NÃO ( )</p> <p><b>20.</b> 0 Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.  1 Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.  2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.  3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.</p> <p><b>21.</b> 0 Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.  1 Estou menos interessado por sexo que costumava.  2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente.  3 Perdi completamente o interesse por sexo.</p> <p><b>OBSERVAÇÕES:</b></p>
--	---

## ANEXO 4

## UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE (UPDRS):

**I. ATIVIDADE MENTAL, COMPORTAMENTO E HUMOR****1) Deterioração Intelectual**

0 = Nenhum.

1 = Leve. Esquecimentos constantes com lembranças parciais de acontecimentos, porém sem outras dificuldades.

2 = Perda moderada da memória com desorientação e dificuldade moderada no manejo de situações problemáticas complexas. Deterioração funcional leve, ainda que evidente no domicílio, com necessidade de ajudas ocasionais.

3 = Perda grave da memória com desorientação temporal e, muitas vezes também espacial. Dificuldade severa para resolver problemas.

4 = Perda grave da memória com preservação da orientação apenas no que diz respeito a pessoas. Incapaz de emitir juízo de valor ou de resolver situações problemáticas. Requer muita ajuda nos cuidados pessoais. Não se pode deixá-lo sozinho.

**2) Transtornos de Pensamento (devido à demência ou a toxicidade medicamentosa)**

0 = Nenhum.

1 = Pesadelos.

2 = Alucinações "benignas" com conservação da introspecção.

3 = Alucinações ou delírios esporádicos ou freqüentes; perda da introspecção; pode ter dificuldades nas atividades cotidianas.

4 = Alucinações persistentes, delírios ou psicose "ativa". Não é capaz de cuidar de si mesmo.

**3) Depressão**

0 = Ausente.

1 = Períodos de tristeza ou culpabilidade superiores ao normal, nunca persistindo durante dias ou semanas.

2 = Depressão persistente (uma semana ou mais).

3 = Depressão persistente com sintomas vegetativos (insônia, anorexia, perda de peso, perda de interesse).

4 = Depressão persistente com sintomas vegetativos e pensamentos ou tentativas de suicídio.

**4) Motivação / Iniciativa**

0 = Normal.

1 = Com menos energia que o habitual, mais passivo.

2 = Perda de iniciativa ou desinteresse em atividades não rotineiras.

3 = Perda de iniciativa ou desinteresse em atividades diárias/rotineiras.

4 = Isolado, sem nenhuma motivação.

**II. ATIVIDADES DE VIDA DIÁRIA (ESPECIFICAR ON/OFF)****5) Linguagem falada**

0 = Normal.

1 = Levemente afetada. Sem dificuldades para ser compreendido.

2 = Alteração moderada. Em algumas ocasiões é necessário pedir para repetir o que disse.

3 = Alteração grave. Frequentemente é necessário pedir para repetir o que está falando.

4 = Ininteligível na maioria das vezes.

**6) Sialorréia**

0 = Normal.

1 = Aumento leve da saliva, mas evidente na boca; pode ocorrer baba noturna.

2 = Aumento moderado da saliva; pode ter uma baba mínima.

3 = Aumento marcante de saliva com alguma baba.

4 = Baba marcante que requer uso constante de lenços.

**7) Deglutição**

0 = Normal.

1 = Engasga raramente.

2 = Engasga de forma esporádica.

3 = Requer alimentos macios.

4 = Requer alimentação por sonda nasogástrica ou gastrostomia.

**8) Escrita**

0 = Normal.

1 = Ligeiramente lenta ou pequena.

2 = Moderadamente lenta ou pequena. Todas as palavras são legíveis.

3 = Alteração grave, nem todas as palavras são legíveis.

4 = A maioria das palavras são ilegíveis.

**9) Corte de alimentos e manejo de talheres**

0 = Normal.

1 = Um pouco lento e torpe, mas não precisa de ajuda.

2 = Pode cortar a maioria dos alimentos, ainda que de um modo torpe e lento; precisa de certa ajuda.

3 = Os alimentos devem ser cortados por outra pessoa, porém; pode alimentar-se lentamente.

4 = Necessita que o alimentem.

**10) Vestir-se**

0 = Normal.

1 = Um pouco lento, apesar de não necessitar de ajuda.

2 = Em algumas ocasiões necessita de ajuda para abotoar e colocar os braços nas mangas.

3 = Requer uma ajuda considerável, porém pode fazer algumas coisas sozinho.

4 = Precisa de ajuda completa.

**11) Higiene**

0 = Normal.

- 1 = Um pouco lento, mas não precisa de ajuda.  
 2 = Precisa de ajuda para se barbear ou tomar banho, ou é muito lento nos cuidados de higiene.  
 3 = Requer ajuda para lavar-se, escovar os dentes, pentear-se e ir ao banheiro.  
 4 = Precisa de cateter de Foley e outras medidas mecânicas.

**12) Dar a volta na cama ou arrumar os lençóis**

0 = Normal.

- 1 = Um pouco lento e torpe, mas não precisa de ajuda.  
 2 = Pode dar a volta sozinho ou arrumar os lençóis, ainda que com grande dificuldade.  
 3 = Pode tentar, mas não dá a volta nem arruma os lençóis sozinho.  
 4 = Ajuda total.

**13) Quedas**

0 = Nenhuma.

- 1 = Quedas infreqüentes.  
 2 = Quedas ocasionais, menos de uma vez por dia.  
 3 = Quedas uma vez por dia em media.  
 4 = Quedas mais de uma vez por dia.

**14) Bloqueio/congelamento durante a marcha**

0 = Nenhum.

- 1 = Bloqueio/congelamento pouco freqüente durante a marcha; pode experimentar uma hesitação ao começar a andar ("start-hesitation").  
 2 = Bloqueio/congelamento esporádico durante a marcha.  
 3 = Bloqueio/congelamento freqüente que ocasionalmente levam a quedas.  
 4 = Quedas freqüentes causadas por bloqueio/congelamento.

**15) Marcha**

0 = Normal.

- 1 = Dificuldade leve. Pode não ocorrer balanceio dos braços ou tender a arrastar uma perna.  
 2 = dificuldade moderada, porém necessita de pouco ou nenhuma ajuda.  
 3 = Alterações graves da marcha, com necessidade de ajuda.  
 4 = A marcha é impossível, ainda que com ajuda.

**16) Tremor**

0 = Ausente.

- 1 = Leve e pouco freqüente.  
 2 = Moderado, incômodo para o paciente.  
 3 = Grave, dificulta muitas atividades.  
 4 = Marcante, dificulta a maioria das atividades.

**17) Moléstias sensitivas relacionadas com o parkinsonismo**

0 = Nenhuma.

- 1 = Em algumas ocasiões, tem edema, formigamento ou dor leve.

2 = Freqüentemente tem edema, formigamento ou dor, não preocupantes.

3 = Freqüentes sensações dolorosas.

4 = Dor muito intensa.

**III. EXPLORAÇÃO MOTORA****18) Linguagem falada**

0 = Normal.

- 1 = Leve perda de expressão, dicção e/ou volume da voz.  
 2 = Monótona, arrastada, mas compreensível, alteração moderada.  
 3 = Alteração marcada, difícil de entender.  
 4 = Dor muito intensa.

**19) Expressão facial**

0 = Normal.

- 1 = Hipomimia mínima; poderia ser normal ("cara de jogador de poker")  
 2 = Diminuição leve, mas claramente anormal da expressão facial.  
 3 = Hipomimia moderada; lábios separados em algumas ocasiões.  
 4 = Face fixa ou em máscara, com perda grave ou total da expressão facial; lábios separados 0,6 cm ou mais.

**20) Tremor em repouso**

0 = Ausente.

- 1 = Leve e pouco freqüente.  
 2 = De pequena amplitude e contínuo ou de amplitude moderada e aparição intermitente.  
 3 = De amplitude moderada e presente quase continuamente.  
 4 = De amplitude marcada e presente quase continuamente.

**21) Tremor de ação ou postural das mãos**

0 = Ausente.

- 1 = Leve; presente durante a atividade.  
 2 = De amplitude moderada, presente durante a atividade.  
 3 = De amplitude moderada, presente ao manter uma postura assim como durante a atividade.  
 4 = De amplitude marcada, dificulta a alimentação.

**22) Rigidez (Avaliada através da mobilização passiva das articulações maiores, com o paciente sentado e relaxado. Não avaliar o fenômeno da roda dentada)**

0 = Ausente.

- 1 = Leve ou só percebida quando ativada por movimentos contralaterais ou outros movimentos.  
 2 = Leve a moderada.  
 3 = Marcada, mas permite alcançar facilmente a máxima amplitude de movimento.  
 4 = Grave, a máxima amplitude do movimento é alcançada com dificuldade.

**23) Destreza digital (O paciente bate o polegar contra o indicador rápido sucessivamente com a maior amplitude possível, cada mão separadamente)**

0 = Normal.

1 = Ligeiramente lento e/ou redução da amplitude.

2 = Alteração moderada. Fadiga clara e precoce. O movimento pode se deter ocasionalmente.

3 = Alteração grave. Freqüente indecisão ao iniciar o movimento ou paradas enquanto realiza o movimento.

4 = Apenas pode realizar o exercício.

**24) Movimento das mãos (O paciente abre e fecha as mãos rápido e sucessivamente com a maior amplitude possível, cada mão separadamente)**

0 = Normal.

1 = Lentidão leve e/ou redução da amplitude.

2 = Alteração moderada. Fadiga clara e precoce. O movimento pode se deter ocasionalmente.

3 = Alteração grave. Freqüente indecisão em iniciar o movimento ou paradas enquanto realiza o movimento.

4 = Apenas realiza o exercício.

**25) Movimentos das mãos rápidos e alternantes (Movimentos de pronação-supinação das mãos, vertical ou horizontalmente com a maior amplitude possível e ambas as mãos simultaneamente)**

0 = Normal.

1 = Lentidão leve e/ou redução da amplitude.

2 = Alteração moderada. Fadiga clara e precoce. O movimento pode se deter ocasionalmente.

3 = Alteração grave. Freqüente indecisão em iniciar o movimento ou paradas enquanto realiza o movimento.

4 = Apenas realiza o exercício.

**26) Agilidade das pernas (O paciente bate o calcanhar contra o solo em sucessão rápida, levantando a perna por completo. A amplitude deveria situar-se em 7 a 8 cm)**

0 = Normal.

1 = Lentidão leve e/ou redução da amplitude.

2 = Alteração moderada. Fadiga clara e precoce. O movimento pode se deter ocasionalmente.

3 = Alteração grave. Freqüente indecisão em iniciar o movimento ou paradas enquanto realiza o movimento.

4 = Apenas realiza o exercício.

**27) Levantar de uma cadeira (O paciente tenta levantar-se de uma cadeira de madeira ou metal de encosto vertical mantendo os braços cruzados sobre o tórax)**

0 = Normal.

1 = Lento ou necessita de mais de uma tentativa.

2 = Levanta-se com apoio nos braços da cadeira.

3 = Tende a cair para trás e pode tentar várias vezes ainda que se levante sem ajuda.

4 = Não pode se levantar sem ajuda.

**28) Postura**

0 = Erguido normalmente.

1 = Não totalmente erguido, levemente encurvado, pode ser normal em pessoas idosas.

2 = Postura moderadamente encurvada, claramente anormal; pode estar inclinado ligeiramente para um lado.

3 = Postura intensamente encurvada com cifose; pode estar inclinado moderadamente para um lado.

4 = Flexão marcada com extrema alteração postural.

**29) Marcha**

0 = Normal.

1 = A marcha é lenta, pode arrastar os pés e os passos podem ser curtos, mas não existe propulsão nem festinação.

2 = Caminha com dificuldade, mas necessita pouca ou nenhuma ajuda; pode existir certa festinação, passos curtos ou propulsão.

3 = Grave transtorno da marcha que exige ajuda.

4 = A marcha é impossível, ainda que com ajuda.

**30) Estabilidade postural (Observa-se a resposta a um deslocamento súbito para trás, provocado por um empurrão nos ombros, estando o paciente de pé com os olhos abertos e os pés ligeiramente separados. Avisar o paciente previamente)**

0 = Normal.

1 = Retropulsão, ainda que se recupera sem ajuda.

2 = Ausência de reflexo postural; poderia ter caído se o avaliador não impedisse.

3 = Muito instável; tendência a perder o equilíbrio espontaneamente.

4 = Incapaz de manter-se de pé sem ajuda.

**31) Bradicinesia e hipocinesia (Combinação de lentidão, indecisão, diminuição da oscilação dos braços, redução da amplitude dos movimentos e escassez de movimentos em geral)**

0 = Ausente.

1 = Lentidão mínima, dando ao movimento um caráter decidido; poderia ser normal em algumas pessoas. Amplitude possivelmente reduzida.

2 = Grau leve de lentidão e escassez de movimentos, evidentemente anormal. Pode haver diminuição da amplitude.

3 = Lentidão moderada, pobreza de movimentos ou amplitude reduzida dos mesmos.

4 = Lentidão marcada e pobreza de movimentos com amplitude reduzida dos mesmos.

**IV. COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO**

**A. DISCINESIAS**

**32) Duração: Qual a proporção do dia em que as discinesias estão presentes (Informações obtidas por história clínica)**

0 = Ausentes.

1 = 1 a 25% do dia.

2 = 26 a 50% do dia.

3 = 51 a 75% do dia.

4 = 76 a 100% do dia.

**33) Incapacidade: Qual o grau de incapacidade causado pelas discinesias? (Informação obtida pela história clínica, que pode se modificar durante o exame)**

- 0 = Não são incapacitantes.
- 1 = Ligeiramente incapacitantes.
- 2 = Moderadamente incapacitantes.
- 3 = Gravemente incapacitantes.
- 4 = Produzem incapacidade total.

**34) Discinesias dolorosas: Qual é a intensidade da dor?**

- 0 = Discinesia não dolorosa.
- 1 = Leve.
- 2 = Moderada.
- 3 = Grave.
- 4 = Intensa.

**35) Presença de distonia matinal (Informação obtida pela história clínica)**

- 1 = Não.
- 2 = Sim.

#### **B. FLUTUAÇÕES CLÍNICAS**

**36) Aparecem períodos “off” de forma previsível depois de uma dose de medicamento?**

- 1 = Não.
- 2 = Sim.

**37) Aparecem períodos “off” de forma imprevisível depois de uma dose de medicamento?**

- 1 = Não.
- 2 = Sim.

**38) Aparecem períodos “off” subitamente, por exemplo em poucos segundos?**

- 1 = Não.
- 2 = Sim.

**39) Que parte do dia o paciente passa em fase “off” em média?**

- 0 = Ausentes.
- 1 = 1 a 25% do dia.
- 2 = 26 a 50% do dia.
- 3 = 51 a 75% do dia.
- 4 = 76 a 100% do dia.

#### **C. OUTRAS COMPLICAÇÕES**

**40) O paciente sofre anorexia, náuseas ou vômitos?**

- 1 = Não.
- 2 = Sim.

**41) O paciente sofre algum transtorno de sono, por exemplo insônia ou hipersonia?**

- 1 = Não.
- 2 = Sim.

**42) O paciente tem sintomas de hipotensão postural?**

- 1 = Não.
- 2 = Sim.

**MEDIR PRESSÃO ARTERIAL, PULSO E PESO DO PACIENTE**

ANEXO 5  
ESCALA HOEHN E YAHR (HY):

0. Ausência de sinais patológicos.
1. Alteração unilateral.
- 1,5. Alteração unilateral com comprometimento axial.
2. Alteração bilateral, sem déficit de equilíbrio.
- 2,5. Alteração bilateral leve com recuperação na prova do empurrão (deslocamento).
3. Alteração bilateral leve a moderada, certa instabilidade postural, fisicamente independente.
4. Incapacidade grave, ainda capaz de caminhar ou permanecer de pé sem ajuda.
5. Confinado a cama ou cadeira de rodas a não ser que receba ajuda.

## ANEXO 6

## ESCALA SCHWAB E ENGLAND (SES):

100% Completamente independente. Capaz de realizar todas as atividades sem lentidão, dificuldade ou limitação. Praticamente normal. Não é consciente de nenhuma dificuldade.

90% Completamente independente. Capaz de realizar todas as atividades com certo grau de lentidão, dificuldade e limitação. Poderia necessitar um tempo duas vezes superior. Começa a ser consciente de suas limitações.

80% Completamente independente na maioria das tarefas. Requer um tempo duas vezes superior. Consciente de sua dificuldade e lentidão.

70% Não é completamente independente. Tem mais dificuldade em algumas tarefas. Para certas atividades requer um tempo de três a quatro vezes superior. Deve dedicar uma grande parte do dia às tarefas.

60% Certa dependência. Pode realizar a maioria das atividades ainda que muito lentamente e com grande esforço. Erros; algumas tarefas são impossíveis.

50% Maior dependência. Necessita de ajuda parcial, mais lento, etc. Dificuldade em todas as tarefas.

40% Muito dependente. Colabora na maior parte das atividades, mas realiza poucas sozinho.

30% Com esforço, às vezes realiza algumas tarefas sozinho ou as começa sozinho. Precisa de uma grande ajuda.

20% Não realiza nenhuma atividade sozinho. Pode ajudar ligeiramente em algumas atividades. Invalidez grave.

10% Totalmente dependente, inválido. Não consegue fazer nada.

0% As funções vegetativas do tipo deglutição, micção e defecação não se realizam normalmente. Permanece na cama.

## ANEXO 7

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Comorbidades psiquiátricas em pacientes com Doença de Parkinson

Pesquisador Responsável: ARTHUR MELO E KUMMER

Nome do voluntário: \_\_\_\_\_

**Introdução:** Antes de aceitar participar desta pesquisa clínica, é importante que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre os procedimentos propostos. Esta declaração descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e riscos do estudo, e o seu direito de sair do estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre o resultado do estudo. Estas informações estão sendo dadas para esclarecer quaisquer dúvidas sobre a pesquisa proposta, antes de obter o seu consentimento.

**Objetivo:** O objetivo deste estudo é avaliar a frequência de problemas psiquiátricos entre os pacientes portadores de Doença de Parkinson e que estão em tratamento no ambulatório de movimentos anormais do serviço de neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Se os questionários aplicados identificarem presença de sintomas psiquiátricos, seu médico assistente será comunicado pelo pesquisador sobre o resultado para que possa avaliar adequadamente os sintomas e o diagnóstico.

**Resumo:** A Doença de Parkinson é uma doença freqüente e que inflige grande sofrimento ao paciente e a seus cuidadores. Problemas psiquiátricos (depressão, ansiedade, alteração do sono, etc) e alterações cognitivas (do pensamento, da memória e da atenção) parecem ser mais freqüentes nos indivíduos que têm essa doença do que nas pessoas sem Doença de Parkinson. O reconhecimento da coexistência de transtornos psiquiátricos e cognitivos na Doença de Parkinson pode nos ajudar a melhor compreender a relação entre esses transtornos, possibilitar o tratamento dos transtornos psiquiátricos dessa população e melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

**Procedimentos:** Este estudo irá consistir de uma entrevista inicial para coletarmos algumas informações sobre dados sócio-demográficos (idade, sexo, escolaridade, emprego), sobre o desenvolvimento da doença, o estado atual da doença e do seu tratamento, doenças clínica, etc. Um psiquiatra aplicará diversos questionários para avaliação da presença ou ausência de transtornos psiquiátricos.

**Crítérios de inclusão:** idade acima de 18 anos; portador de Doença de Parkinson; ausência de outras doenças do sistema nervoso central, demências e neurocirurgias prévias.

**Benefícios:** A pesquisa não proverá benefício direto. Os participantes poderão beneficiar-se de forma indireta na medida em que as informações obtidas podem levar a uma melhor compreensão dos transtornos psiquiátricos na Doença de Parkinson.

**Confidencialidade:** Os registros de sua participação neste estudo serão mantidos confidencialmente até onde é permitido por lei e todas as informações estarão restritas à equipe responsável pelo projeto. No entanto, o pesquisador e sob certas circunstâncias, o Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG, poderão verificar e ter acesso aos dados confidenciais que o identificam pelo nome. Qualquer publicação dos dados não o



identificará. Ao assinar este formulário de consentimento, você autoriza o pesquisador a fornecer seus registros médicos para o Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG.

**Desligamento:** A sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa em participar ou seu desligamento do estudo não envolverá penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Você poderá cessar sua participação a qualquer momento sem afetar seu acompanhamento médico em andamento.

**Compensação:** Você não receberá qualquer compensação financeira por sua participação no estudo.

**Emergência / contato com a Comissão de Ética:** Durante o estudo, se você tiver qualquer dúvida ou apresentar qualquer problema médico, contate o Dr. Arthur Melo e Kummer no telefone 9222-9214 ou a Comissão de Ética no telefone 3248-9364

**Consentimento:** Li e entendi as informações precedentes. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando o meu consentimento para participar do estudo, até que eu decida o contrário.

Belo Horizonte, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Assinatura do paciente \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador \_\_\_\_\_