

DÉLCIO CARAN BERTUCCI FILHO

**ESTUDO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE
PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON DE
INÍCIO PRECOCE E DEPRESSÃO**

Dissertação apresentada como pré-requisito parcial à obtenção do grau de Mestre. Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Lineu César Werneck

CURITIBA
2006

AGRADECIMENTOS

Ao **Dr. Lourenço Malucelli Neto** que me pegou pela mão e orientou como estudar durante o curso de Medicina, para que eu pudesse ter uma formação médica integral. A ele devo o modelo de médico que eu sou hoje, valorizando sempre a história clínica acima de tudo.

Ao **Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive**, colega, amigo, grande amigo, que me acolheu no ambulatório de Distúrbios do Movimento durante o período da coleta dos dados, examinando todos os pacientes comigo. Obrigado pela sua presteza, orientação, e pela clareza das idéias que tornam você o meu porto seguro nos casos difíceis.

À **Yumi Teive** pelo apoio logístico que me proporcionou nas minhas idas semanais a Curitiba às segundas-feiras, durante um ano e meio.

Ao **Dr. Marcelo Derbli Schafranski**, colega e companheiro do mestrado, que me auxiliou na tarefa da análise estatística.

À **Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa** onde aprendi como acadêmico e depois, como parte do Corpo Clínico, tem me possibilitado exercer a prática médica durante esses vinte anos.

E ao **Dr. Lineu César Werneck** que, primeiro me orientou no aprendizado da Neurologia durante a Residência Médica, e, agora, como meu orientador do Mestrado, teve muita paciência e compreensão, além do seu reconhecido conhecimento e objetividade que foram tão importantes para a conclusão da tese.

Aos meus pais, Erlina (in memoriam) e Délcio, onde tudo
começou; à minha esposa, Gesélia, eterna
companheira na jornada da vida; e aos meus filhos,
Marina e Samuel, continuação e razão de toda a
minha existência.

ÍNDICE

Lista de figuras.....	vi
Lista de tabelas.....	vii.
Lista de anexos.....	viii
Lista de abreviaturas.....	ix
Resumo.....	x
Abstract.....	xi
1 Introdução.....	01
2 Revisão da literatura.....	03
2.1 Doença de Parkinson.....	03
2.2 Epidemiologia.....	03
2.3 Anatomia patológica.....	04
2.4 Manifestações clínicas e diagnóstico.....	06
2.5 Demência.....	09
2.6 Depressão.....	10
2.6.1 Fatores de risco.....	11
2.6.2 Sintomas.....	11
2.6.3 Etiologia.....	13
2.6.3.1 Fatores biológicos.....	13
2.6.3.2 Fatores externos.....	13
2.6.4 Diagnóstico.....	14
2.7 Doença de Parkinson de Início Precoce.....	14
2.7.1 Definição.....	14
2.7.2 Incidência.....	15
2.7.3 Características clínicas.....	15
2.7.4 Exames de imagem e patologia.....	17
2.7.5 Aspectos genéticos.....	18
2.7.5.1 Gene Parkin.....	19
2.7.6 Tratamento.....	19
2.7.7 Tratamento cirúrgico.....	21
3 Objetivos.....	23
4 Materiais e métodos.....	24
5 Resultados.....	31
6 Discussão.....	42
7 Conclusões.....	48
Referências.....	49
Anexos.....	61

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Locais de neurodegeneração e vias de neurotransmissores na Doença de Parkinson.....	05
Figura 2 – Distribuição dos pacientes conforme a idade de início dos sintomas	27
Figura 3 – Valores dos escores do Mini-Exame do Estado Mental.....	29
Figura 4 – Distribuição dos pacientes conforme a duração da doença.....	29
Figura 5 – Distribuição dos pacientes conforme a gravidade da depressão segundo a escala de Hamilton.....	31
Figura 6 – Médias das escalas de Hohen-Yahr nos grupos com e sem depressão.....	35
Figura 7 - Médias das escalas de UPDRS nos grupos com e sem depressão.....	35
Figura 8 – Médias das escalas de Schwab-England nos grupos com e sem depressão.....	36
Figura 9 – Distribuição dos pacientes conforme o número de drogas utilizadas.....	36
Figura 10 – Distribuição dos pacientes conforme o uso de cada medicação.....	37
Figura 11 - Distribuição dos pacientes conforme o tipo de discinesia	39
Figura 12 - Distribuição dos pacientes conforme o tipo de flutuação.....	39
Figura 13 – Frequência do tratamento cirúrgico nos grupos com e sem depressão.....	40
Figura 14 – Frequência de cada tipo de cirurgia realizada nos grupos com e sem depressão.....	40
Figura 15 – Distribuição dos pacientes conforme o número de cirurgias realizadas em cada paciente.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Genes que causam a Doença de Parkinson.....	18
Tabela 2 – Critérios para o diagnóstico de depressão conforme o DSM-IV.....	25
Tabela 3 – Características demográficas de 45 pacientes com Doença de Parkinson de Início Precoce.....	26
Tabela 4 – Antecedentes epidemiológicos de 45 pacientes com Doença de Parkinson de Início Precoce.....	27
Tabela 5 – Características clínicas no início da doença nos pacientes com Doença de Parkinson de Início Precoce.....	28
Tabela 6 – Achados clínicos nos pacientes com Doença de Parkinson de Início Precoce no momento da avaliação.....	28
Tabela 7 – Pontuações em cada item da escala de Hamilton dos pacientes com depressão.....	32
Tabela 8 – Correlações entre a escala de Hamilton e índices de gravidade da Doença de Parkinson de Início Precoce.....	33
Tabela 9 – Características clínicas e demográficas de 45 pacientes com Doença de Parkinson de Início Precoce.....	34
Tabela 10 – Tratamento, complicações e índices de gravidade em 45 pacientes com Doença de Parkinson de Início Precoce.....	38

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1 – Itens da escala de Hamilton com as pontuações máximas possíveis.....	61
Anexo 2 – Mini-Exame do Estado Mental (MEEM).....	68
Anexo 3 – Escala de estadiamento de Hohen-Yahr.....	70
Anexo 4 – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) – parte motora.....	72
Anexo 5 – Escala de atividades da vida diária de Schwab-England.....	75

LISTA DE ABREVIATURAS

- CNTC - Cortico-nigro-talamo-cortical
- DP - Doença de Parkinson
- DPIP - Doença de Parkinson de Início Precoce
- DPIT - Doença de Parkinson de Início Tardio
- DSM IV - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder
- Fourth Edition
- FDG PET- ^{18}F fluorodeoxiglicose positron emission tomography
- GPI - Globo pálido parte interna
- MEEM - Mini-Exame do Estado Mental
- MP4A - N- ^{11}C -methyl-4-piperidyl acetate
- NST - Núcleo sub-talâmico
- NVIM - Núcleo ventro intermediário do tálamo
- PET scan - Positron emission tomography scan
- PSP - Paralisia supranuclear progressiva
- VDRL - Venereal Disease Research Laboratory
- UPDRS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale

RESUMO

Os pacientes com doença de Parkinson cujo início dos sintomas ocorre até os 45 anos de idade são chamados de portadores de Doença de Parkinson de Início Precoce (DPIP) e apresentam características clínicas que a diferem da doença de início tardio. Estudos têm sugerido que os pacientes com DPIP têm maior incidência de depressão quando comparados aos de início tardio, mas sem definição de algum marcador específico da doença para depressão. Estudamos 45 pacientes com DPIP para definir a frequência da depressão e verificar possíveis diferenças clínicas entre os grupos com e sem depressão. A identificação da depressão nos pacientes com DP é dificultada devido à sobreposição dos sintomas clínicos das duas doenças. A depressão foi diagnosticada em 16 (35.5%) pacientes, estando acima da média da população geral, porém semelhante aos índices relatados pelos estudos de pacientes com DP de início tardio; 8 (50%) destes pacientes tinham depressão leve, 4 (25%) moderada e 4 (25%) estavam em remissão. Apenas 10 (62,5%) dos pacientes com depressão estavam em uso de tratamento antidepressivo, confirmando o dado que a depressão nos pacientes com DP é frequentemente sub-diagnosticada e sub-tratada. Não houve relação da depressão com nenhuma das características clínicas da doença, embora apresentem complicações mais precoces da terapia com levodopa, e sejam mais afetados nas escalas de Hoehn-Yahr, UPDRS e Schwab-England.

Palavras-chave: doença de Parkinson, doença de Parkinson de início precoce, depressão

ABSTRACT

Patients with Parkinson's disease in whom symptoms start before the age of 45 years (Early Onset Parkinson's Disease- EOPD) present different clinical characteristics from those with the late-onset form of the disease. The incidence of depression is believed to be greater in patients with EOPD than with the late-onset form of the disease, although there is no risk factor or marker for depression in patients with PD. We studied 45 patients with EOPD to define the frequency of depression and to identify possible differences between the groups with and without depression. Identification of depression in patients with PD is made difficult by the overlap of the clinical symptoms of the two diseases. Depression was diagnosed in 16 (35.5%) of the patients, a higher incidence than in the population at large but similar to the figure for late-onset Parkinson disease; 8 (50%) of the patients had mild depression, 4 (25%) moderate depression and 4 (25%) were in remission. Only 10 (62,5%) patients with depression were being treated with medication, showing that depression among our patients is also often underdiagnosed and untreated. There was no relationship between depression and any of the clinical characteristics of the disease, although the EOPD patients with depression presented earlier levodopa-related complications and were more affected on the Hoehn-Yahr, UPDRS and Schwab-England scales.

Key-words: Parkinson's disease, early onset Parkinson's disease, depression

1 Introdução

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, acometendo 1 a 2% da população acima dos 65 anos. Os pacientes que desenvolvem as manifestações clínicas da DP em idade mais jovem são chamados de portadores de DP de início precoce (DPIP), representando 5 a 10% do total de pacientes com a DP. Classicamente a idade determinada como ponto de corte pela maioria dos autores foi de 40 anos, que é aproximadamente dois desvios padrões abaixo da idade média de todos os pacientes. Existe um subgrupo destes pacientes nos quais os sintomas se iniciam antes dos 21 anos e que são denominados de parkinsonismo juvenil . Porém, estudos recentes demonstraram mutações genéticas numa proporção grande dos pacientes com DPIP, sendo então utilizada a idade de 45 ou 50 anos como limite.

Embora a DPIP tenha sido considerada como o limite inferior do espectro de idade da apresentação da DP, características clínicas como a presença de distonia no início da doença, o predomínio da forma clínica rígido-acinética na apresentação dos sintomas, a menor latência para o surgimento das complicações da terapia com levodopa e evolução mais lenta da doença sugerem que existam dois subtipos da doença. Acredita-se que os pacientes com DPIP têm maior incidência de depressão quando comparados aos de início tardio e a mesma reduz a qualidade de vida independentemente dos sintomas motores, existindo evidência de ser sub-diagnosticada e sub-tratada. A identificação da depressão nos pacientes com DP é dificultada devido à sobreposição dos sintomas clínicos das duas doenças. A etiologia da depressão na DP é complexa e provavelmente inclui fatores biológicos e externos. Estudos sugerem que além dos sistemas dopaminérgicos, os serotoninérgico, noradrenérgico e colinérgico também estão alterados na DP e que

podem contribuir para a disfunção cognitiva e comportamental nestes pacientes. Isto explicaria a falta de resposta dos sintomas não motores com a terapia dopaminérgica. Os pacientes com DP têm risco maior de desenvolver depressão quando comparados com outras doenças crônicas com grau semelhante de incapacidade e existe a hipótese que a depressão seja conseqüência do dano cerebral progressivo. Estudos têm indicado que a depressão na DP está associada à deterioração rápida cognitiva e motora, sugerindo ser um marcador de lesão mais extensa no tronco cerebral.

Neste trabalho pretendemos determinar a freqüência da depressão em pacientes com DPIP e verificar possíveis diferenças clínicas entre os grupos com e sem depressão.

2 Revisão da Literatura

2.1 Introdução

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, de causa desconhecida, caracterizada por tremor, rigidez muscular e lentidão dos movimentos, e associada à progressiva perda neuronal da substância negra e outras estruturas encefálicas. Foi inicialmente descrita por James Parkinson em 1817.

A projeção para 2040 é que as doenças neurodegenerativas (Doença de Parkinson, doença do neurônio motor e demências) sejam a segunda causa de morte em idosos, ultrapassando inclusive as neoplasias [LILIENFELD e PERL, 1993]. O impacto da doença de Parkinson é indicado pelo fato que a mortalidade nas pessoas afetadas é 2 a 5 vezes maior que nos controles da mesma idade [BENNETT et al. 1996; LOUIS et al., 1997]. Embora o tratamento atualmente melhore a qualidade de vida e aumente a sobrevida, a doença de Parkinson continua causando progressiva incapacidade e aumento da mortalidade [LEES et al., 2001; FALL et al., 2003].

2.2 Epidemiologia

A Doença de Parkinson acomete aproximadamente 1% a 2% da população acima dos 65 anos [De RIJK et al., 1997]. A idade é o fator de risco mais consistente e, com o aumento da expectativa de vida da população em geral, a prevalência da DP deverá se elevar consideravelmente nos próximos anos. Os primeiros sintomas da doença surgem entre 40 e 70 anos, tendo seu pico de início na 6ª década [De LONG et al., 2005]. A incidência é maior nos homens do que nas mulheres [WOOTEN et al., 2004; GOLDMAN et al., 2005]. A DP idiopática é observada em todas as raças e grupos étnicos [MARRAS et al., 2004]. Os fatores de risco mais estudados e que mostram correlação positiva com a DP são os antecedentes de exposição a agrotóxicos [BUTTERFIELD et al., 1993], vida rural, ingestão de água de poço e trauma de crânio

[STERN et al., 1991]. Em estudo prospectivo de ASCHERIO et al. [2006] a exposição a pesticidas aumentou em 70% o risco de desenvolver a DP. Meta-análise, realizada por HERNAN et al., [2002], mostrou forte evidência epidemiológica que os indivíduos fumantes e tomadores de café têm menor risco de desenvolver a DP. No estudo de GORELL et al. [1999] houve uma relação inversa entre o número de cigarros fumados por dia e a incidência da Doença de Parkinson. Estudos mais recentes sugerem que o consumo de leite [PARK et al., 2005] e a pouca ingestão de água durante a vida [UEKI et al., 2004] podem estar associados a maior risco de desenvolver a DP e que a ingestão de alta quantidade de ácidos graxos insaturados pode proteger contra a DP [De LAU et al., 2005]. Não existe atualmente evidência que o manganês ou o trabalho com solda sejam fatores de risco para a DP [JANKOVIK, 2005].

2.3 Anatomia patológica

A Doença de Parkinson é caracterizada pela morte progressiva de populações selecionadas, mas heterogêneas de neurônios, incluindo os neurônios dopaminérgicos da “pars compacta” da substância negra, neurônios dos núcleos aminérgicos do tronco cerebral (catecolaminérgicos e serotoninérgicos) e do núcleo basalis de Meynert (colinérgico). Neurônios hipotalâmicos, pequenos neurônios corticais (particularmente no giro cingulado e córtex entorrinal), assim como o bulbo olfatório, gânglios simpáticos e neurônios parassimpáticos no intestino também são acometidos. Nem todas as projeções dopaminérgicas são igualmente suscetíveis. Dentro da “pars compacta” da substância negra a perda neuronal tende a ser maior na região ventrolateral (é estimada uma perda de 60 a 70% das células no início dos sintomas) seguida das regiões ventromedial e dorsal. Este padrão de perda celular é específico da DP, sendo o oposto que acontece no envelhecimento normal e difere do padrão de outras doenças como na paralisia supranuclear progressiva (PSP). Isso resulta numa perda regional da dopamina que é mais acentuada nas

subdivisões dorsal e intermediária do putamen, um processo que se acredita ser o responsável pela acinesia e rigidez [LANG e LOZANO, 1998] (figura 1).

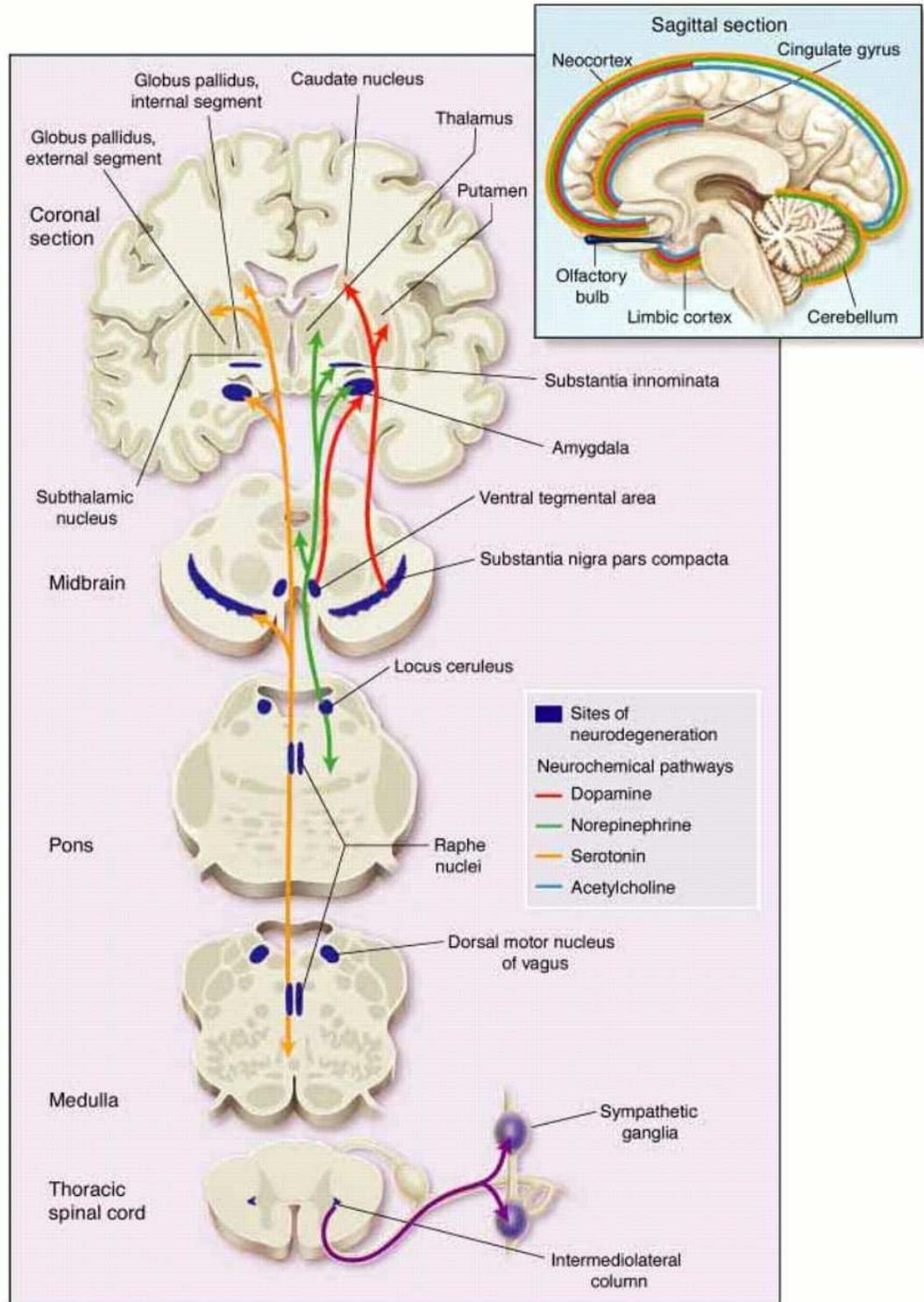


Figura 1 – Locais de neurodegeneração e vias de neurotransmissores na Doença de Parkinson. LANG AE, LOZANO AM (1998), com permissão dos autores.

Um dos achados patológicos característicos da DP é a presença dos corpúsculos de Lewy, que são inclusões intracelulares de sinucleína agregada. Embora a causa e a patogênese da perda seletiva de neurônios dopaminérgicos e do acúmulo da sinucleína na DP permaneça indefinida, corpo crescente de evidências provenientes do estudo dos fatores de risco ambientais e aspectos genéticos nos casos de início precoce apontam para uma convergência entre o metabolismo energético e o processamento das proteínas danificadas no desenvolvimento da DP. Esses dados sugerem que alterações na função mitocondrial e do sistema ubiquitina-proteasoma contribuem significativamente para a patogênese da DP [ERIKSEN et al., 2005]. Outros fatores que têm sido implicados na degeneração neuronal da DP são estresse oxidativo, ação de toxinas excitatórias e deficiência de fatores neurotróficos. [LANG e LOZANO, 1998].

2.4 Manifestações clínicas e diagnóstico

A tríade clássica dos sintomas da Doença de Parkinson é composta de tremor, rigidez e bradicinesia. Anormalidades posturais são freqüentemente incluídas na definição, mas geralmente ocorrem nas fases mais avançadas da doença e são inespecíficas, tendo menor importância clínica no início da doença [GELB et al., 1999]. O diagnóstico da Doença de Parkinson é baseado em critérios clínicos, já que não existe marcador biológico que possa confirmar o diagnóstico de forma inequívoca. O padrão-ouro para o diagnóstico da DP permanece sendo o exame anatomo-patológico. Estudos de autópsia mostraram que o diagnóstico de DP antes do óbito estava incorreto em 24% dos casos [RAJPUT et al., 1991; HUGHES et al., 1993]. Aproximadamente 25% dos pacientes que recebem inicialmente o diagnóstico de DP acabam tendo na evolução definição de outras causas de parkinsonismo [RAJPUT et al., 1991].

NUTT e WOOTEN [2005] definem quatro formas mais comuns de apresentação da doença de Parkinson: tremor, um membro com dificuldade motora, um membro rígido e doloroso, ou alteração na marcha. O tremor clássico na DP é de repouso em um dos membros, mais comumente uma das mãos, e que desaparece com movimentos voluntários. O tremor de repouso clássico de 4 a 6 hertz é virtualmente patognômico da doença de Parkinson, sendo infreqüente nas outras síndromes parkinsonianas, tornando-o muito importante no diagnóstico diferencial, embora o tremor possa estar ausente em um quarto dos casos de doença de Parkinson [HUGHES et al. 1993]. A bradicinesia da DP inicia-se unilateralmente em 75% dos pacientes [GELB et al, 1999], acometendo principalmente os movimentos mais finos e delicados, sendo que os pacientes freqüentemente referem como dificuldades iniciais o manejo de pequenos objetos ou abotoar/desabotoar roupas. Os movimentos repetitivos como escovar os dentes também podem estar afetados. A rigidez pode estar associada a dores vagas e desconforto em um dos membros, sugerindo uma doença músculo-esquelética [NUTT e WOOTEN, 2005].

Os sintomas motores da DP têm sido exaustivamente pesquisados, resultando tanto na melhoria da acurácia diagnóstica como no desenvolvimento de escalas bem definidas e estratégias de tratamento. Porém, vários estudos têm mostrado que os sintomas não-motores da DP, tais como depressão, psicose, quedas e distúrbios do sono, têm maior importância nas avaliações de qualidade de vida, índices de institucionalização e impacto econômico [CHAUDHURI et al., 2006].

A disfunção olfatória é comum e freqüentemente grave na DP. A identificação de olfação normal é rara na DP e deve sempre sugerir outros diagnósticos, a não ser que seja paciente do sexo feminino com doença predominantemente com tremor [HAWKES et al., 2003].

Queixas subjetivas de rigidez, tremores e desequilíbrio estão associados a um risco aumentado de desenvolver DP no futuro, e podem refletir efeitos precoces da depleção de dopamina numa fase na qual o exame neurológico não consegue demonstrar nenhum sintoma motor [De LAU et al., 2006].

O estudo de DARROW et al. [2006] sugere que a apatia possa ser um sintoma central na DP e que ocorre na ausência de depressão. Embora os pacientes demonstrem indiferença, o humor na apatia é neutro. Esta situação é diferente da depressão, sendo que nesta o humor é negativo e causa sofrimento emocional [RICHARD et al., 2006].

As características que provavelmente melhor diferenciam as outras causas de parkinsonismo da DP são quedas precoces no curso da doença, resposta pobre à levodopa, ausência de tremor, simetria das manifestações motoras, progressão rápida da doença (atingir o estágio 3 da escala de Hohen-Yahr em 3 anos) e disfunção autonômica precoce (urgência urinária, incontinência fecal, retenção urinária, disfunção erétil persistente e hipotensão ortostática sintomática). O teste terapêutico com a levodopa também é provavelmente útil no diagnóstico da DP entre as síndromes parkinsonianas [SUCHOWERSKY et al., 2006]. Resposta favorável ao uso de levodopa acontece em aproximadamente 90% dos pacientes [LANG e LOZANO, 1998]. Outras causas de parkinsonismo são as drogas bloqueadoras dopaminérgicas, doença vascular cerebral, doença de Wilson, paralisia supranuclear progressiva, degeneração cortico-basal, atrofia de múltiplos sistemas e demência com corpúsculos de Lewy.

Alguns estudos mostram que substâncias que se ligam ao transportador da dopamina e que são visíveis no PET (Positron Emission Tomography) scan propiciam uma maneira de mensuração da densidade dos terminais dopaminérgicos. Essa informação pode ser importante na decisão terapêutica quando os achados clínicos são discretos ou duvidosos [MARSHALL et al., 2003; JENNINGS et al., 2004]. Não existe, porém evidência

suficiente para indicar ou refutar o uso dos seguintes exames complementares para diferenciar a DP das outras síndromes parkinsonianas: estudo urodinâmico, testes de função autonômica, eletromiografia uretral ou anal, ressonância magnética encefálica e ^{18}F fluorodeoxiglicose PET (FDG-PET) [SUCHOWERSKY et al., 2006].

2.5 Demência

A demência tem sido cada vez mais reconhecida como parte importante da DP nos pacientes idosos. Um novo diagnóstico de demência ocorre 6.6 vezes mais freqüente em idosos com DP do que em idosos controles [MAYEUX et al., 1990]. Em outro estudo, de 224 pacientes com DP a prevalência da demência após 4 anos foi aproximadamente 3 vezes maior que o grupo sem DP. Mais que $\frac{3}{4}$ dessa casuística (78%) desenvolveram demência após 8 anos de acompanhamento. Alucinações precoces e doença predominantemente acinética foram associadas com maior risco de demência [AARSLAND, 2003]. HUGHES et al. [2000] mostraram em análise multivariada que a idade de entrada no estudo e a gravidade dos sintomas motores eram preditores de demência, mas não a duração da doença ou a idade de início. Grande estudo populacional na Noruega mostrou que 28% dos pacientes com DP tinham demência [AARSLAND et al., 2003]. Em outro estudo, 65% dos sobreviventes de uma coorte de pacientes com DP e que tinham acima de 85 anos estavam com demência [MAYEUX et al., 1990]. Pacientes com o subtipo motor com instabilidade postural apresentam declínio cognitivo mais rápido podendo ser considerado um fator de risco para desenvolver demência [BURN et al., 2006]. A presença de demência diminui a sobrevida dos pacientes com DP [LOUIS et al., 1997]. Enquanto pacientes com DP sem demência apresentam uma disfunção colinérgica moderada, os indivíduos demenciados têm déficit colinérgico acentuado em várias regiões corticais. O achado da redução de ligação da ^{18}F -fluorodopa (FDOPA) no

estriado e de N -[^{11}C]-methyl-4-piperidyl acetate (MP4A) no córtex sugere uma deficiência complexa de neurotransmissores na demência da DP [HILKER et al., 2005]. Em um grande grupo de pacientes com DP os fatores de risco para doença cérebro-vascular não foram associados com demência, indicando que as alterações degenerativas cerebrais relacionadas com a própria doença são as principais causas da demência na DP [HAUGARVOLL et al., 2005]. Mesmo na ausência de demência ou depressão, pacientes com DP avançada são propensos a apresentar alterações significantes nos testes neuropsicológicos sensíveis a disfunções das regiões pré-frontais que participam do circuito cognitivo nigro-talamo-cortical [GREEN et al., 2002].

2.6 Depressão

James Parkinson descreveu não só os sintomas motores na DP, mas também um estado de melancolia nos pacientes que afetava substancialmente suas vidas. A depressão é hoje reconhecida como o distúrbio neuropsiquiátrico mais comum na DP, embora a sua freqüência, características, curso, tratamento e substrato neurobiológico estejam ainda apenas parcialmente esclarecidos [MENTIS e DELALOT, 2005].

Existem duas categorias de distúrbios do humor nos pacientes com DP: os transtornos depressivos (depressão maior, distímia e depressão menor) que duram de semanas a anos e que ocorrem em qualquer fase da doença, e as flutuações do humor que têm sido relatadas em até 2/3 dos pacientes com DP avançada que apresentam flutuações motoras. Essas flutuações podem ser freqüentes (várias vezes ao dia) e dramáticas (paciente pode mudar rapidamente de um estado disfórico e suicida para euforia) podendo ser mais incapacitante que as flutuações motoras [RICHARD et al., 2001].

2.6.1 Fatores de risco

Os pacientes com DP com história prévia de depressão têm mais risco de desenvolver depressão maior. Em contraste, a história familiar e a duração da doença não conferem risco aumentado de depressão [CUMMINGS, 1992]. A idade de início da DP é um fator de risco ainda controverso, com alguns estudos mostrando maior risco nos pacientes de início precoce [KOSTIC et al., 1994; WAGNER et al., 1996]. A maioria dos estudos não mostra relação entre a gravidade dos sintomas motores e depressão [STARKSTEIN et al., 1990]. Dois estudos sugerem que o paciente com a forma acinética da DP ou com instabilidade postural grave tem maior incidência de depressão [STARKSTEIN et al., 1989; JANKOVIC et al., 1990]. Os pacientes com DP têm risco maior de desenvolver depressão quando comparados à pacientes com outras doenças crônicas com grau semelhante de incapacidade, sugerindo a hipótese que a depressão seja conseqüência do dano cerebral progressivo [NILSON et al., 2002]. Estudos têm indicado que a depressão na DP está associada à deterioração rápida cognitiva e motora, sugerindo ser um marcador de lesão mais extensa no tronco cerebral [BURN, 2002]. Uma metanálise realizada por SILBERMAN et al. [2004] não permitiu concluir que a depressão tenha impacto sobre a cognição nos pacientes com DP, já que cinco artigos concluem afirmando essa hipótese e quatro não a confirmam.

2.6.2 Sintomas

Ainda não se conseguiu definir um padrão consistente de sintomas depressivos nos pacientes com DP e depressão [LEENTJENS, 2004]. Vários estudos têm mostrado achados diferentes.

MENTIS e DELALOT [2005] referem que os sintomas não-somáticos da escala de Hamilton correlacionam-se melhor com o diagnóstico de depressão que os itens

somáticos. Assim, na DP a depressão é expressa primariamente como tristeza, disforia, irritabilidade e pessimismo sobre o futuro, com menos culpa, baixa auto-estima e sensação de falha do que na depressão primária. Os sintomas de ansiedade são freqüentes e podem ser graves [MENTIS e DELALOT 2005]. No estudo de EHRT et al. [2006] os pacientes com depressão e DP tinham menos tristeza, anedonia, sentimentos de culpa, e perda de energia, entretanto mais problemas de concentração do que aqueles que tinham apenas depressão. PRADO e BARBOSA [2005] definiram nos pacientes do seu estudo uma síndrome depressiva com características específicas: distúrbio do sono, ansiedade, falta de concentração, preocupação excessiva, irritabilidade e pânico; não foram observadas culpa, alucinação ou ideação suicida. Na casuística de ANGUENOT et al. [2002] verificaram-se duas formas clínicas de depressão: uma associada a maior número de queixas somáticas (distúrbios do sono, fadiga matutina), correspondendo à depressão mais severa; outra exibindo menos manifestações somáticas, sendo freqüente apatia e lentificação.

A incidência dos transtornos de ansiedade nos pacientes com DP tem sido maior do que em indivíduos com outras doenças médicas ou neurológicas [RICHARD, 2005]. Um estudo mostrou que 92% dos pacientes com DP que tinham ansiedade também tinham depressão, e que 67% dos que tinham depressão também tinham um transtorno de ansiedade [MENZA et al., 1993]. STENAGER et al. [1994] não encontrou maior incidência de suicídio do que na população em geral, embora os pacientes com DP tivessem mais freqüentemente ideação suicida. A depressão reduz a qualidade de vida independentemente dos sintomas motores, existindo evidência de ser sub-diagnosticada e sub-tratada [LEMKE et al., 2004; SCHULMAN et al., 2002].

2.6.3 Etiologia

A etiologia da depressão na DP é complexa e provavelmente inclui fatores biológicos e externos.

2.6.3.1 Marcadores biológicos

Pacientes com DP e depressão apresentam alteração de sinal na ressonância magnética das estruturas da linha média do tronco cerebral. Os núcleos dessa região incluem a área tegmentar ventral (neurônios dopaminérgicos), os núcleos da rafe mediana (neurônios serotoninérgicos), e “locus coeruleus” (neurônios noradrenérgicos). Devido a achados relevantes em animais que trouxeram maior conhecimento da depressão em pacientes não-parkinsonianos, esses núcleos e as regiões cerebrais moduladas por esses neurotransmissores têm sido pesquisados como fatores causais da depressão na DP. Assim, a redução da dopamina, serotonina, noradrenalina e acetilcolina na alça cortico-nigro-talamo-cortical (CNTC) e nos núcleos da base é importante no surgimento dos sintomas depressivos, cognitivos e motores da DP. Talvez cada neurotransmissor esteja associado mais a alguns sintomas que a outros. Por exemplo, a dopamina, com psicose e sintomas motores; serotonina, com depressão; noradrenalina, com ansiedade, e acetilcolina, com cognição [MENTIS e DELALOT, 2005]. A falta de resposta dos sintomas não motores à terapia dopaminérgica sugere que esses outros neurotransmissores sejam realmente importantes na patogênese da DP [ZGALJARDIC, et al., 2004].

2.6.3.2 Fatores externos

Os pacientes com DP enfrentam vários tipos de problemas causados pela sua doença: dificuldades físicas impostas pelos sintomas motores, perda cognitiva (memória, atenção e concentração), perda social (trabalho, casamento) e a perspectiva

de uma doença incurável e progressiva. Portanto, tristeza em resposta a essas perdas é esperada, podendo evoluir para depressão. Porém, o fato de que a depressão pode ocorrer antes dos sintomas motores ou cognitivos, que não há correlação entre a depressão e o déficit motor ou cognitivo, e que outras doenças com incapacidade semelhante têm menor incidência de depressão, sugerem que uma reação aos sintomas pode ser suficiente para causar depressão em alguns pacientes, mas não é necessária para que a depressão ocorra [MENTIS e DELALOT, 2005].

2.6.4 Diagnóstico

A identificação da depressão nos pacientes com DP é dificultada devido à sobreposição dos sintomas clínicos das duas doenças [LEENTJES 2004]. A maioria dos pacientes com DP parecem deprimidos à primeira vista. A hipomimia facial, a bradicinesia e a fadiga da DP dão uma aparência depressiva em pacientes eutímicos [PRADO e BARBOSA, 2005]. Questiona-se se as escalas atuais para diagnóstico e avaliação da gravidade da depressão são apropriadas [HOLROYD et al., 2005]. Porém, recente metanálise demonstrou que a escala de Hamilton de 17 itens e o Inventário de Beck são provavelmente úteis no rastreamento da depressão nos pacientes com DP [MIYIAKI et al., 2006].

2.7 Doença de Parkinson de Início Precoce

2.7.1 Definição

Os pacientes que desenvolvem as manifestações clínicas da DP em idade mais jovem são chamados de portadores de DP de início precoce (DPIP). Classicamente a idade determinada como ponto de corte pela maioria dos autores foi de 40 anos [De ANDRADE, 1996; QUINN et al., 1987; SCAFF et al., 1980; GOMEZ-AREVALO et al., 1997]. GERSHANIK e LEIST

[1986] justificaram a escolha dessa idade como sendo equivalente a aproximadamente dois desvios padrões abaixo da idade média de todos os pacientes da sua série (61,3 \pm 11,8). Existe um subgrupo desses pacientes nos quais os sintomas se iniciam antes dos 21 anos e que são denominados de Parkinson juvenil [QUINN et al., 1987], provavelmente reunindo um grupo heterogêneo de doenças. Porém, estudos recentes demonstraram mutações genéticas numa proporção grande dos pacientes com DPIP, sendo nessas séries utilizada a idade de 45 [LUCKING et al., 2000; PERIQUET et al., 2003] ou 50 [BONIFATI et al., 2005; HEDRICH et al., 2004] anos como limite.

2.7.2 Incidência

A incidência de DPIP é aproximadamente de 3 em 100.000 por ano [BOWER et al., 1999]. Nos países ocidentais 5 a 10% dos pacientes com DP iniciam os sintomas antes dos 40 anos [GOLBE, 1991]. Estudo recente prospectivo de 1875 pacientes com DP mostrou que 17% tinham iniciado a doença até os 50 anos de idade [GOLDMAN et al., 2005].

2.7.3 Características clínicas

Embora a DPIP tenha sido considerada como o limite inferior do espectro de idade da apresentação da DP, algumas características clínicas, a progressão da doença, a latência para o surgimento das complicações do tratamento com levodopa e o prognóstico sugerem que existam dois subtipos da doença [DIAMOND et al., 1989; FRIEDMAN, 1994; HELY et al., 1995; JANKOVIC et al., 1990; SCHRAG et al., 1988; ALVES et al., 2005; SCHRAG et al., 2003].

GIBB et al [1988] compararam 46 pacientes com início antes dos 45 anos e 52 após os 70 anos. Os pacientes de início precoce apresentaram mais freqüentemente a rigidez muscular como sintoma inicial (43%), e os de início tardio, a dificuldade para deambular.

DIAMOND et al [1989], estudando o efeito da idade de início na progressão da doença e mortalidade em 54 pacientes divididos em 3 grupos (<50, 50-59, >60) e acompanhados por 6 anos, mostrou que os de início antes dos 50 anos tinham prognóstico mais favorável.

JANKOVIC et al. [1990] demonstraram que os pacientes com DPIP alcançavam os mesmos escores que os de início tardio num tempo mais prolongado (2,9 X 1,7 anos), sugerindo que a doença evolui mais lentamente no primeiro grupo.

Em um estudo de 125 pacientes com DP concluiu-se que a idade de início é o fator mais determinante no curso da doença e resposta ao tratamento [HELY et al., 1995].

FRIEDMAN [1994], comparando 44 pacientes cujo início foi antes dos 47 anos com 46 pacientes de início tardio (definido como acima de 70 anos) de um total de 261 pacientes, verificou que naqueles com DPIP a bradicinesia foi o sintoma inicial mais comum em contraste com o grupo de DPIT no qual o tremor foi tanto o sintoma inicial mais comum como o mais predominante da doença.

GOMEZ-AREVALO et al. [1997] estudaram 34 pacientes com DPIP e 34 com início após os 60 anos em relação à resposta a uma dose aguda de levodopa. Observaram que a magnitude da resposta foi maior, porém menos duradoura nos indivíduos com DPIP, sugerindo diferenças na farmacodinâmica, farmacocinética central e nos sistemas não dopaminérgicos relacionados com a idade de início. Em nosso país, De ANDRADE [1996] descreveu sua casuística de 58 pacientes com DPIP; concluiu que quanto mais jovem a idade de início, maior a chance de outros familiares serem acometidos da mesma doença e que as discinesias e flutuações são mais precoces e invariavelmente presentes. SCHRAG et al. [1988] estudaram 139 pacientes com DP com início até os 40 anos. Vinte e dois pacientes (16%) tinham pelo menos um familiar de primeiro ou segundo grau acometido, o que é concordante com a literatura. A forma de

apresentação mais freqüente foi a rígida-acinética (69%). A distonia estava presente como sintoma inicial em 14%, proporção maior do que a reportada nos pacientes com DPIT. Um dado que chama muito a atenção é que 40% dos pacientes desenvolveram complicações do tratamento com levodopa dentro de seis meses. A mortalidade foi o dobro do que a população em geral, mas similar aos pacientes com DPIT. Após 10 anos de doença apenas 5% apresentava quedas e 30% "freezing", mas todos os pacientes tinham algum tipo de flutuação e discinesia.

Em resumo, os pacientes com DPIP tendem a ter uma evolução mais lenta da doença, particularmente em relação a quedas e "freezing", associam-se com menor declínio cognitivo, apresentam complicações motoras mais precoces tais como discinesias que podem se tornar violentas e incapacitantes e flutuações motoras, muitas vezes imprevisíveis e graves. O início da doença pode ser com distonia, que muitas vezes é paroxística e exercício-induzida [BOZI e BATHIA, 2003].

2.7.4 Estudos de imagem e patologia

Os resultados dos exames de imagem são tipicamente normais; já os estudos funcionais revelam achados similares à DP clássica com disfunção pré-sináptica dos neurônios dopaminérgicos nigroestriatais [THOBOIS et al., 2003]. Nos casos em que não se consegue clinicamente diferenciar a DP do parkinsonismo induzido por droga ou distonia levodopa-responsiva, os resultados da imagem do transportador da dopamina podem ser úteis, pois são normais nas duas últimas situações [HUANG et al., 2002].

Os estudos de patologia mostram na maioria dos doentes com DPIP os achados clássicos da DP, porém o grau de perda das células nigrais parece ser maior que nos pacientes com DPIT [GIBB e LEES, 1988].

2.7.5 Aspectos genéticos

Várias mutações genéticas causam parkinsonismo de início precoce. As mutações no gene Parkin (PARK2) causam uma proporção substancial de parkinsonismo juvenil e DPIP, particularmente se a história familiar é positiva. Vários outros genes causam a DP, especialmente a DPIP, e novos *loci* estão sendo identificados [SCHRAG e SCHOTT, 2006] (tabela 1).

TABELA 1 – Genes que causam a Doença de Parkinson.

Gene/locus	Localização	Herança	Início	Características clínicas	Corpúsculos de Lewy
Parkin	6q25	AR	Precoce-juvenil	Freqüente discinesia/distonia Progressão lenta	Não
DJ-1	1p36	AR	Precoce	Distonia focal Progressão lenta Sintomas psiquiátricos	–
<i>PARK6</i>	1p35–36	AR	Precoce	Progressão lenta	–
<i>PARK9</i>	1p36	AR	Juvenil	Espasticidade Demência Oftalmoparesia supranuclear	–
α -Sinucleína	4q421	AD	Tardio	Tremor pouco prevalente Progressão mais rápida	Sim
UCH-L1	4p14	AD	Tardio	Nenhuma	–
NR4A2	2q22–23	AD	Tardio	Nenhuma	–
<i>PARK3</i>	2p13	AD	Tardio	Demência em alguns pacientes	Sim
<i>PARK4</i>	4p14–16.3	AD	Tardio	Tremor postural em alguns parentes Disfunção autonômica Demência Perda de peso precoce	Sim
<i>PARK8</i>	12p11.2–q13	AD	Tardio	Nenhuma	Não
<i>PARK10</i>	1p32		Tardio	Nenhuma	–

Modificado de KHAN et al. 2003.

-AR: autossômico recessivo

-AD: autossômico dominante

2.7.5.1 Gene Parkin

A causa monogênica mais comum de parkinsonismo de início precoce é devida a mutações no gene Parkin no cromossomo 6q. Aproximadamente metade dos pacientes com DP familiar, cujo início da doença ocorreu antes dos 45 anos e com padrão de transmissão autossômica recessivo, apresentam mutações no gene Parkin, e elas causam em torno de 10-20% dos casos aparentemente esporádicos com início antes dos 45 anos [LUCKING et al., 2000; HEDRICH et al.,2002]. Clinicamente esses pacientes têm uma boa resposta aos anticolinérgicos e são muito sensíveis a pequenas doses de levodopa; pequenas doses podem provocar discinesias graves e, ocasionalmente, psicose [KHAN e et al., 2003]. A evolução da doença é lenta, mas podem ter flutuações e discinesias precocemente. Outros achados incluem instabilidade precoce, “freezing”, festinação ou retropulsão, disfunção autonômica, hiperreflexia e melhora com o sono. Distonia é freqüente e pode estar presente no início da doença [LOHMANN et al.,2003; KHAN et al., 2003]. O comprometimento cognitivo é raro, embora esses pacientes tenham altas taxas de distúrbios psiquiátricos: ansiedade, psicose, transtorno obsessivo-compulsivo e distúrbios de comportamento [KHAN et al., 2003]. A olfação, que está tipicamente reduzida na DP, é normal nesse grupo de pacientes, podendo, assim, ser sintoma discriminatório importante [KHAN et al., 2004].

2.7.6 Tratamento

A decisão sobre quando iniciar o tratamento medicamentoso e qual droga usar nos pacientes com DPIP depende de vários fatores incluindo a gravidade da doença, comprometimento funcional, co-morbidades, expectativas pessoais e questões de trabalho do paciente. Devido ao fato que esses pacientes terão uma doença progressiva durante o resto de suas vidas, e que, caracteristicamente,

apresentarão complicações motoras precoces, o início do uso da levodopa deverá ser sempre retardado o máximo de tempo possível. Assim como a dose a ser utilizada deverá ser a menor possível para obter os efeitos terapêuticos desejados. Tratamentos alternativos com drogas não-dopaminérgicas incluem selegilina e amantadina ou, quando o tremor for o sintoma problema, anticolinérgicos, lembrando sempre dos efeitos colaterais destes últimos, principalmente na esfera da cognição [MYIASAKI et al., 2006].

Quando a terapia dopaminérgica é necessária, os agonistas dopaminérgicos devem ser a primeira escolha, pois eles retardam o aparecimento de discinesias quando comparados com a levodopa [RASCOL et al., 2000]. No momento em que essa medida farmacológica não consegue mais controlar adequadamente a incapacidade, a terapia com levodopa (associada a um inibidor periférico da descarboxilase) deve ser instituída [Parkinson Study Group, 2000]. Ainda está em investigação se o uso precoce dos inibidores da catecol-O-metiltransferase retarda as complicações motoras. Quando surgem as complicações motoras, a adição e o manejo de doses adequadas de levodopa, agonistas dopaminérgicos e inibidores da monoamina-oxidase e catecol-O-metiltransferase trazem melhora dos sintomas incapacitantes. A levodopa de liberação controlada, tomada à noite ao deitar, pode ajudar no controle da acinesia ao despertar, e a amantadina auxilia nas discinesias [SCHRAG e SCHOTT, 2006].

A levodopa não parece acelerar a progressão da doença. Nenhum tratamento mostrou efeito neuroprotetor na DP. Não existe evidência que vitaminas ou complementos alimentares melhorem a função motora nos pacientes com DP. O exercício físico pode ter efeito benéfico nos sintomas motores [SUCHOWERSKY et al., 2006]. Revisão recente elaborada por PAHWA et al. [2006], sobre o tratamento da DP com flutuações e discinesias, concluiu que: 1. entacapone, pergolide, pramipexole, ropinirole, tolcapone, apomorfina, cabergoline e selegilina reduzem o período em “off”

dos pacientes; 2. a evidência atual não permite estabelecer superioridade de uma medicação sobre a outra na redução do tempo em “off”; levodopa/carbidopa de liberação controlada e bromocriptina devem ser desconsideradas para a redução do tempo em “off”; 3. amantadina pode ser considerada para redução das discinesias; 4. a estimulação cerebral profunda do núcleo sub-talâmico (NST) pode ser considerada para reduzir o tempo em “off”, as discinesias e o uso de medicação; não existe evidência suficiente para indicar ou refutar a eficácia da estimulação cerebral profunda do globo pálido “pars interna” (GPi) ou núcleo ventrointermediário (NVIM) do tálamo para reduzir o tempo em “off”, discinesias ou uso de medicação; 5. resposta à levodopa no pré-operatório prediz melhor resultado após estimulação profunda cerebral do NST [PAHWA et al., 2006].

2.7.7 Tratamento cirúrgico

A talamotomia e a estimulação talâmica através de eletrodos profundos são eficazes para tratar o tremor quando este é grave e não responde mais a medicações. A palidotomia e a estimulação profunda do NST podem melhorar os sintomas da DP quando surgem graves flutuações e discinesias complicando o tratamento medicamentoso [NUTT e WOOTEN, 2005].

Portanto, a DP é caracterizada por degeneração neuronal na substância nigra e também em outras estruturas encefálicas, provocando déficit não só de dopamina, mas de vários outros neurotransmissores. Provavelmente, estes são responsáveis pelos sintomas não-motores da doença que têm sido relatados como as principais causas de incapacidade nos pacientes com DP. Entre eles está a depressão, que é freqüente nesses pacientes, trazendo grande impacto negativo na qualidade de vida. Existe alguma evidência que os pacientes com DP de início precoce têm uma incidência maior de depressão que os de início tardio. Estudos têm tentado definir marcadores clínicos de depressão em pacientes com DP, o que nos motivou para a realização deste trabalho.

3 Objetivos

3.1 Determinar a frequência da depressão em um grupo de pacientes com Doença de Parkinson de Início Precoce.

3.2 Verificar possíveis diferenças clínicas da Doença de Parkinson de Início Precoce entre os grupos com e sem depressão.

3.3 Definir as características clínicas da depressão nos pacientes com Doença de Parkinson de Início Precoce.

4 Materiais e métodos

O estudo foi realizado no ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Foram estudados pacientes com diagnóstico de DP de início precoce, conforme critérios a seguir descritos: Critérios de inclusão: 1) diagnóstico de DP Idiopática (DPI) baseado na presença de pelo menos dois dos seguintes sinais ou sintomas: tremor, rigidez muscular, bradicinesia e instabilidade postural; 2) doença progressiva; 3) ausência de sinais clínicos característicos de outros diagnósticos alternativos; 4) ausência de alteração cognitiva precoce importante; 5) ausência de fator etiológico conhecido do parkinsonismo [WARD e GIBB, 1990; PERIQUET et al.,2003]; 6) assimetria dos sintomas no início da doença; 7) resposta favorável à levodopa; 8) início dos sintomas até os quarenta e cinco anos de idade. Critérios de exclusão: 1) uso de neuroléptico ou bloqueador dopaminérgico nos últimos seis meses; 2) isquemia cerebral; 3) encefalite; 4) intoxicação por alguma substância conhecidamente causadora de parkinsonismo; 5) história familiar de doença de Wilson ou Huntington; 6) doença congênita; 7) presença de oftalmoparesia supranuclear, reflexo cutâneo-plantar em extensão, espasticidade, hipereflexia, ataxia, apraxias, sinal do membro alienígena, demência precoce, instabilidade postural grave (até o primeiro ano do início dos sintomas), psicose não relacionada com a levodopa, anel de Kayser-Flesher; 8) tomografia computadorizada de crânio e/ou ressonância magnética encefálica sugestivas de hidrocefalia, lesões vasculares ou de outro tipo nos núcleos da base, ceruloplasmina sérica diminuída, presença de acantócitos no hemograma e VDRL positivo.

Foram considerados pacientes com depressão maior aqueles que tivessem 5 ou mais dos 9 sintomas estabelecidos nos critérios do Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fourth Edition (DSM-IV) (tabela 2) pelo período mínimo

de 2 semanas, incluindo obrigatoriamente anedonia ou humor deprimido [AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994].

Para a quantificação da gravidade da depressão foi utilizada a escala de Hamilton com 17 itens [HAMILTON, 1960], sendo considerada depressão em remissão escores abaixo de 8, leve com escores entre 8 e 18, moderada entre 18 e 24 e acentuada quando acima de 24 (anexo 1).

TABELA 2 – Critérios para o diagnóstico de depressão conforme o DSM-IV.

Humor deprimido	Humor deprimido na maior parte do dia, na maioria dos dias
Anedonia	Interesse diminuído ou falta de prazer na atividades
Alteração de peso	Perda ou ganho de peso substancial involuntários
Distúrbio do sono	Insônia ou hipersônia
Alteração psicomotora	Agitação ou lentificação psicomotora
Perda de energia	Fadiga ou perda de energia
Culpa	Sentimentos de culpa excessiva ou baixa auto-estima
Falta de concentração	Capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se
Ideação suicida	Pensamentos recorrentes de morte ou suicídio

Para o diagnóstico de demência foram utilizados os critérios do DSM-IV e o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) [FOLSTEIN et al., 1975] (anexo 2). Os níveis de corte do MEEM para o diagnóstico de demência foram 13 para os pacientes analfabetos, 18 para pacientes com 1 a 8 anos de escolaridade e 26 para os pacientes com mais de 8 anos, conforme estudo realizado em nosso país por BERTOLUCCI et al., [1994]. A quantificação da gravidade da DP foi feita através das escalas de Hoehn-Yahr (anexo 3), do exame motor da escala unificada de avaliação para doença de

Parkinson (UPDRS) (anexo 4) e de atividades da vida diária de Schwab e England [HORTA, 2003] (anexo 5). Os pacientes foram examinados no período de agosto de 2002 a março de 2004. Alguns pacientes foram examinados duas vezes ou mais, sendo utilizado para análise sempre o pior escore. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital de Clínicas da UFPR.

Preenchendo os critérios acima, encontramos 45 pacientes cujas características demográficas estão demonstradas na tabela 3, e seus antecedentes epidemiológicos na tabela 4. A maioria era do sexo masculino e da raça branca. A idade média no início dos sintomas foi de 36.67 ± 5.82 anos, sendo a maioria entre 36 e 40 anos (figura 2). A média de escolaridade foi de 7.24 ± 4.58 anos.

Tabela 3 – Características demográficas de 45 pacientes com Doença de Parkinson de Início Precoce.

	Número de pacientes (n)	%
Sexo		
Masculino	28	62,23%
Feminino	17	37,77%
Raça		
Branca	41	91,11%
Mulata	3	6,67%
Amarela	1	2,22%
Escolaridade		
Alta	20	44,44%
Média	7	15,56%
Baixa	14	31,11%
Analfabeto	4	8,89%

Tabela 4 – Antecedentes epidemiológicos de 45 pacientes com Doença de Parkinson de Início Precoce.

	Número de pacientes (n)	%
Ingestão de água de poço	36	80%
Vida rural	30	66,7%
Contato com agrotóxico	7	15,56%
Tabagismo	17	37,78%

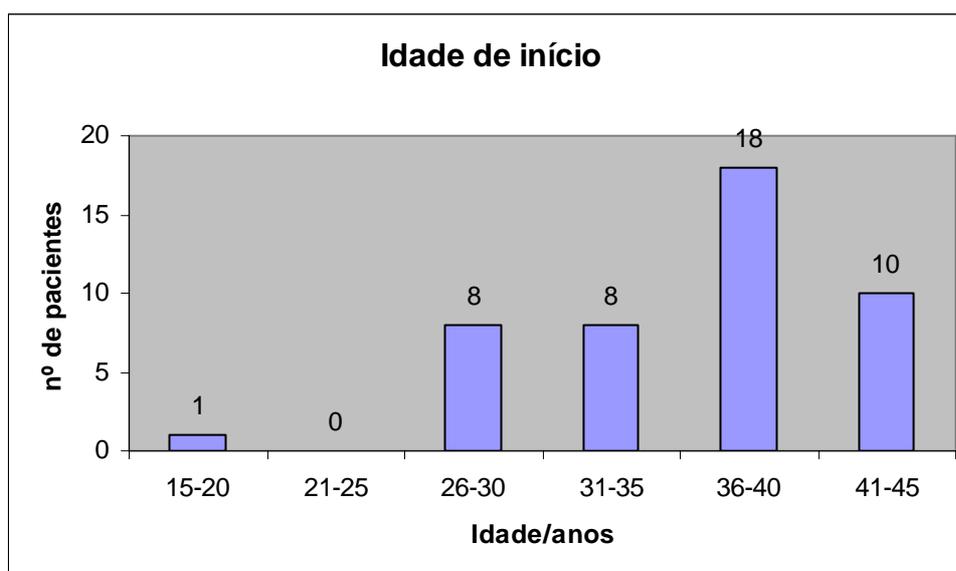


Figura 2 – Distribuição dos pacientes conforme a idade de início dos sintomas.

As características clínicas no início da doença estão demonstradas na tabela 5. A forma clínica que predominou no início da doença foi a rígido-acinética; a maioria dos pacientes teve o início dos sintomas no dimídio direito; e a distonia ocorreu em 25% dos pacientes, sempre nos membros inferiores.

Tabela 5 – Características clínicas no início da doença nos pacientes com Doença de Parkinson de Início Precoce.

	Número de pacientes (n)	%
Forma rígido-acinética	26	57,78%
Tremulante	14	31,11%
Instabilidade postural	5	11,11%
Dimídio direito	27	60%
esquerdo	18	40%

Na tabela 6 estão os achados clínicos dos pacientes na época da avaliação. A bradicinesia estava presente na quase totalidade dos pacientes. Entre os pacientes com tremor, predominou o de repouso, sendo que a maioria apresentava dois ou três tipos de tremor e nenhum paciente apresentava somente o tremor postural.

Tabela 6 – Achados clínicos nos pacientes com Doença de Parkinson de Início Precoce no momento da avaliação.

	Número de pacientes (n)	%
Bradicinesia	44	97,70%
Rigidez	38	84,40%
Tremor	37	82,22%
Repouso	33	73,33%
Postural	22	48,88%
Ação	21	46,66%
Um tipo de tremor	12	26,66%
Repouso	9	20%
Ação	3	6,66%
Dois ou três tipos	25	55,56%
Instabilidade postural	10	22,22%

A média do MEEM foi de 28.6 ± 2.7 não tendo paciente algum com diagnóstico de demência (figura 3). A duração média da doença foi de 8.9 ± 6.2 anos (figura 4) e o tempo de acompanhamento dos pacientes foi de $3,6 \pm 2,9$ anos.

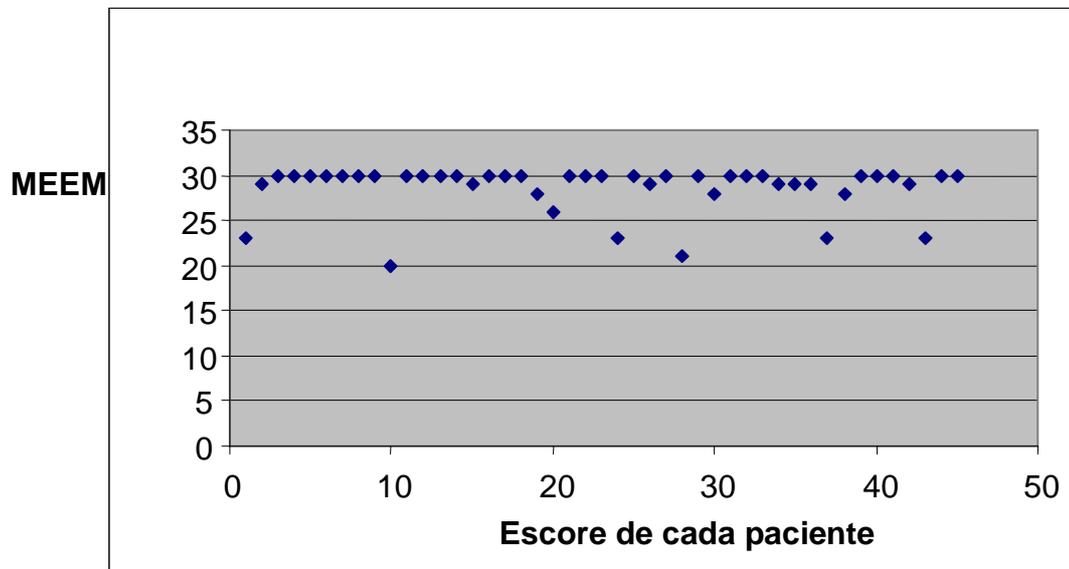


Figura 3 – Valores dos escores do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM).

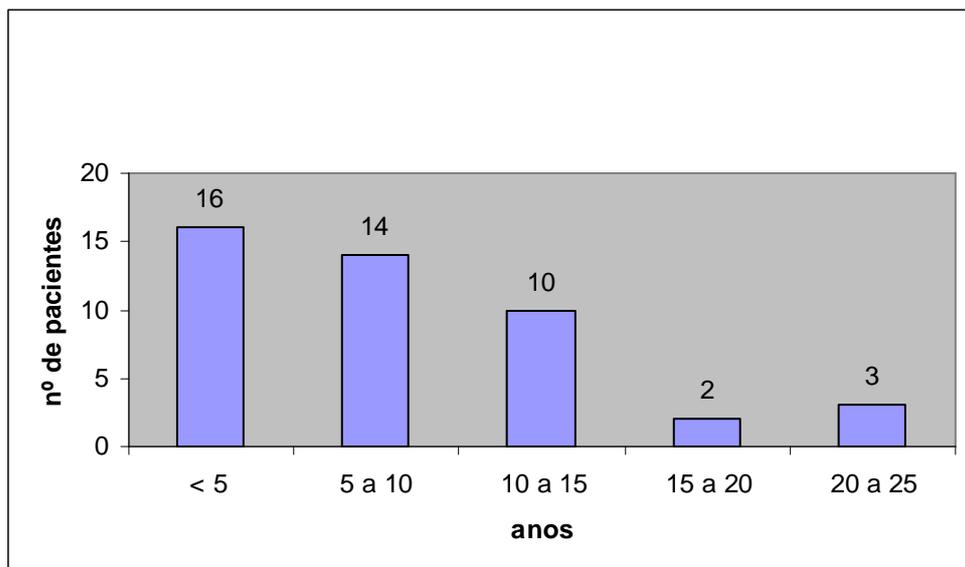


Figura 4 – Distribuição dos pacientes conforme a duração da doença.

Foram realizados 15 tratamentos cirúrgicos em 11 (24.4%) pacientes: 9 (60%) palidotomias, 5 (33.3%) talamotomias e 1 estimulação cerebral profunda (6.7%); sendo que 4 pacientes submeteram-se a 2 cirurgias.

Após a avaliação, os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo 1 que compreendia os casos com depressão e Grupo 2 os sem depressão.

Análise estatística: os dados foram testados quanto ao padrão de distribuição (normal ou não). As diferenças estatísticas entre os grupos foram determinadas utilizando-se o teste t de Student uni-caudal. Para determinação das correlações foram utilizados os coeficientes de Pearson e Spearman. Para diferenças entre valores encontrados e esperados foi utilizado o teste do qui-quadrado com correção de Yates ou o teste de Fisher quando necessário. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0.05$. A análise estatística foi realizada com o programa "Statística for Windows", versão 99.

5 Resultados

Dos 45 pacientes que preenchem os critérios, foram encontrados 16 com depressão (35,6%) e 29 (64,4%) sem a mesma, que serviram para comparação. Entre os 16 pacientes deprimidos a média da escala de Hamilton foi de 13.1 ± 6.2 sendo que metade dos pacientes tinham depressão leve (figura 5).

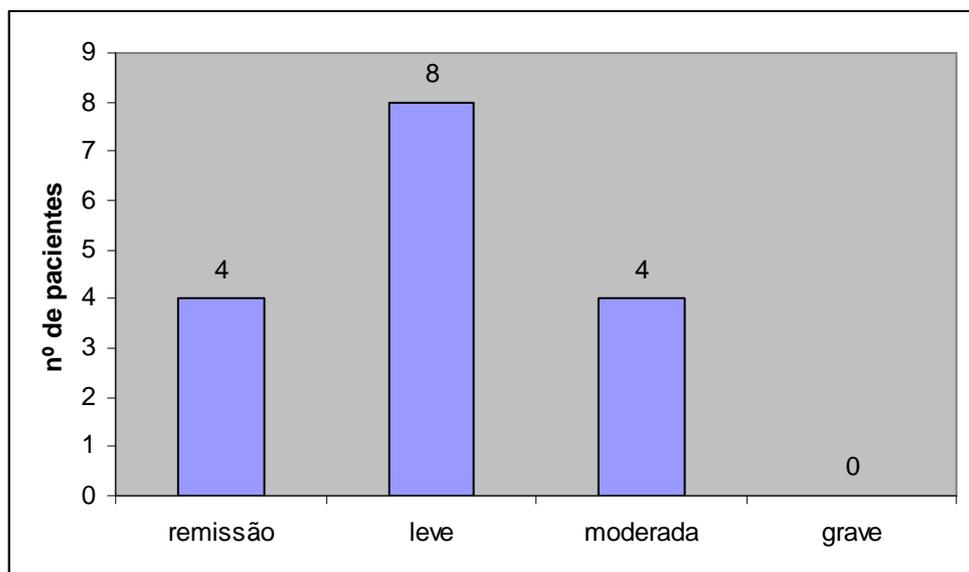


Figura 5 – Distribuição dos pacientes conforme a gravidade da depressão segundo a escala de Hamilton.

Entre os 17 itens da escala de Hamilton, os que tiveram pontuação em mais de 50% dos pacientes foram o humor, trabalho e atividades, retardo motor, ansiedade psíquica, insônia tardia, sintomas somáticos gerais, ansiedade somática, insônia intermediária e insônia inicial. A maior pontuação em relação ao máximo possível, denotando maior gravidade, foi no item trabalho e atividades seguida de insônia inicial e intermediária e sintomas somáticos gerais (tabela 7).

Tabela 7 – Pontuações em cada item da escala de Hamilton dos pacientes com depressão

Item da escala de Hamilton	nº de pacientes que pontuaram em cada item (%)	nº de pontos obtidos em cada item / nº total possível / (%)
1.Humor	16 (100%)	24 / 64 (37.5%)
2.Sentimento de culpa	4 (25%)	5 / 64 (7.81%)
3.Ideação suicida	3 (18.75%)	7 / 64 (10.94%)
4.Insônia inicial	10 (62.5%)	16 / 32 (50%)
5.Insônia intermediária	11 (68.75%)	16 / 32 (50%)
6.Insônia terminal	12 (75%)	13 / 32 (40.62%)
7.Trabalho e atividades	16 (100%)	33 / 64 (51.36%)
8.Retardo motor	13 (81.25%)	17 / 64 (26.56%)
9.Agitação motora	7 (43.75%)	7 / 64 (10.94%)
10.Ansiedade psíquica	13 (81.25%)	23 / 64 (35.94%)
11.Ansiedade somática	11 (68.75%)	14 / 64 (21.87%)
12.Sintomas somáticos gastrointestinais	4 (25%)	5 / 32 (15.62%)
13.Sintomas somáticos gerais	12 (75%)	14 / 32 (43.75%)
14.Sintomas genitais	7 (43.75%)	8 / 32 (25%)
15.Hipocondria	1 (6.25%)	1 / 64 (1.56%)
16.Perda de peso	3 (18.75%)	5 / 48 (10.42%)
17.Consciência	1 (6.25%)	1 / 32 (3.12%)

Não houve diferença nas médias da escala de Hamilton entre os 10 (62.5%) pacientes que tratavam a depressão (12.2 ± 6.2) e os 6 (37.5%) que não tratavam (14.5 ± 6.6), $p < 0.25$. Houve correlação entre a escala de Hamilton e o tempo total da doença, o tempo de uso da levodopa, a dose da levodopa, e os escores das escalas do UDRS, Hohen-Yahr, e Schwab-England (tabela 8).

Tabela 8 – Correlações entre a escala de Hamilton e os índices de gravidade da Doença de Parkinson de Início Precoce.

	r	p
Tempo total de doença	0.46	< 0.05
Tempo de uso levodopa	0.39	< 0.05
Dose de levodopa	0.31	< 0.05
Escala do UPDRS	0.43	< 0.05
Escala de Hohen-Yahr	0.45	< 0.05
Escala de Schwab-England	0.59	< 0.05

Predominou o sexo masculino em ambos os grupos, sendo que a idade atual, isto é, no momento da avaliação, e escolaridade eram semelhantes entre os dois grupos, sem diferença estatística. Os antecedentes de vida rural, ingestão de água de poço, exposição a agrotóxicos e a história de tabagismo foram semelhantes entre os grupos com e sem depressão. A história familiar de DP foi estatisticamente semelhante nos dois grupos (tabela 9).

Em relação aos aspectos clínicos, a idade de início, a duração da doença, a proporção da forma rígido-acinética e da tríade sintomática clássica (tremor, rigidez e bradicinesia), o lado de início dos sintomas, a distonia na fase precoce da doença, a escolaridade e o MEEM na avaliação inicial foram todos semelhantes em ambos os grupos, não havendo diferença estatisticamente significativa (tabela 9).

A média de gravidade na escala de Hoehn-Yahr (figura 6) e na escala motora do UPDRS (figura 7) foi maior no grupo com depressão, mostrando leve

tendência estatística, mas sem significância. A escala de Schwab-England foi maior no grupo sem depressão, mas também sem significância estatística (figura 8).

Tabela 9 – Características clínicas e demográficas de 45 pacientes com Doença de Parkinson de Início Precoce.

	Pacientes (n=45)	Com depressão (n=16)	Sem Depressão (n=29)	<i>p</i>
Idade atual (anos)	45.56 ±7.31 (31-67)	46.19±8.36 (36-67)	45.21±6.79 (31-59)	<0.34
Sexo				
Masculino	28	10	18	<0.76
Feminino	17	6	11	
Escolaridade (anos)	7.24 ±4.58 (0-15)	7.25±3.96 (0-15)	7.24±4.95 (0-15)	<0.50
Antecedente de DP familiar (n)	5	1	4	<0.43
Tabagismo				
Sim	17	7	10	<0.52
Não	28	9	19	
Idade/início (anos)	36.67±5.82 (19-45)	35.94±6.69 (19-44)	37.07±5.37 (28-45)	<0.28
MEEM	28.6±2.7 (20-30)	28.6±2.3 (23-30)	28.5±2.9 (20-30)	<0.43
Duração da doença (anos)	8.9±6.2 (1-25)	10.2±7.6 (1-25)	8.1±5.3 (1-22)	<0.17
Forma clínica inicial				
Rígido-Acinética	23 (51.10%)	6 (13.30%)	17 (37.80%)	<0.17
Tremor, rigidez, bradicinesia	22 (49.90%)	10 (22.22%)	12 (26.70%)	
Início dimídio				
direito	27	9	18	<0.70
esquerdo	18	7	11	
Distonia inicial	12	5	7	<0.62

MEEM: Mini-Exame do estado mental.

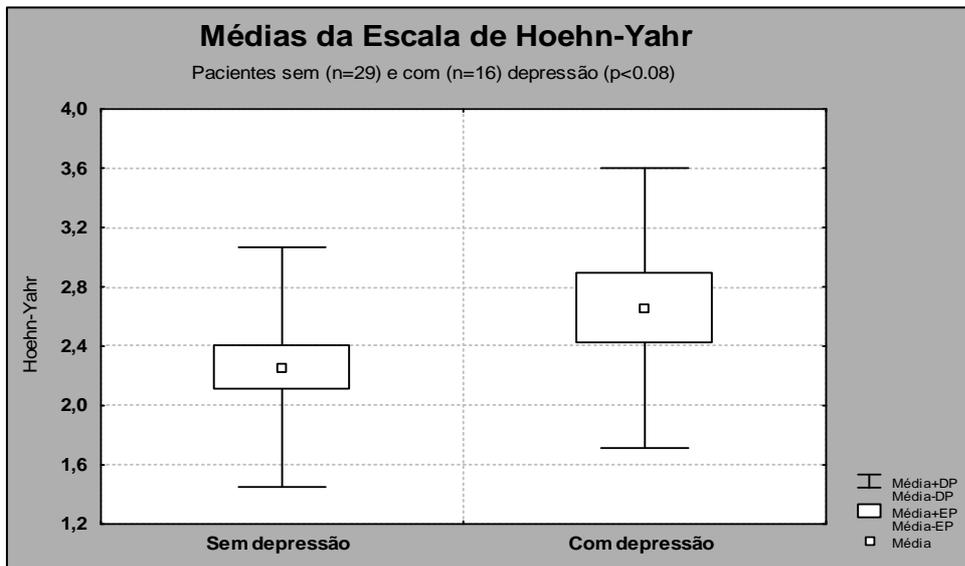


Figura 6 – Médias das escalas de Hohen-Yahr nos grupos com e sem depressão.

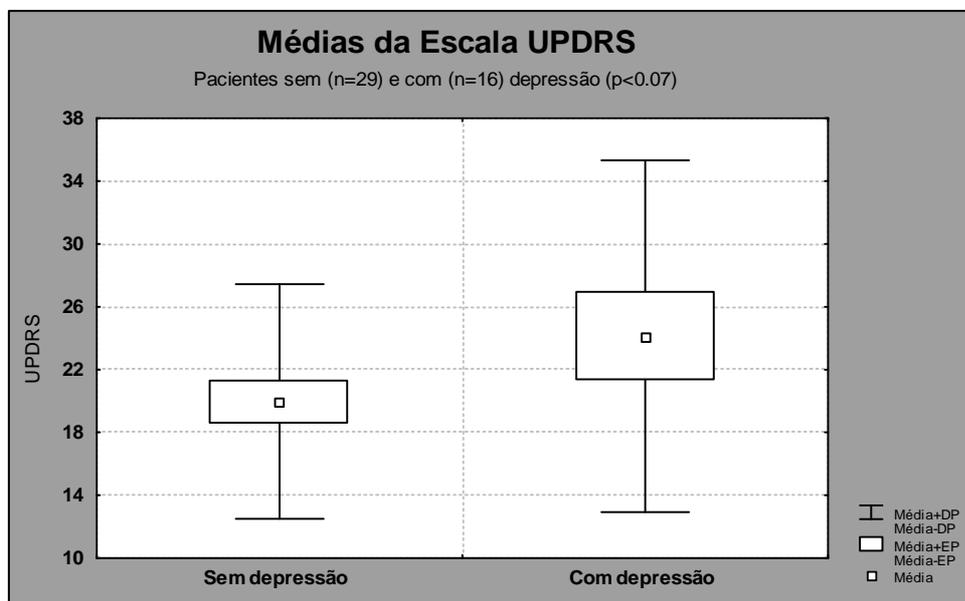


Figura 7 – Médias das escalas UPDRS nos grupos com e sem depressão.

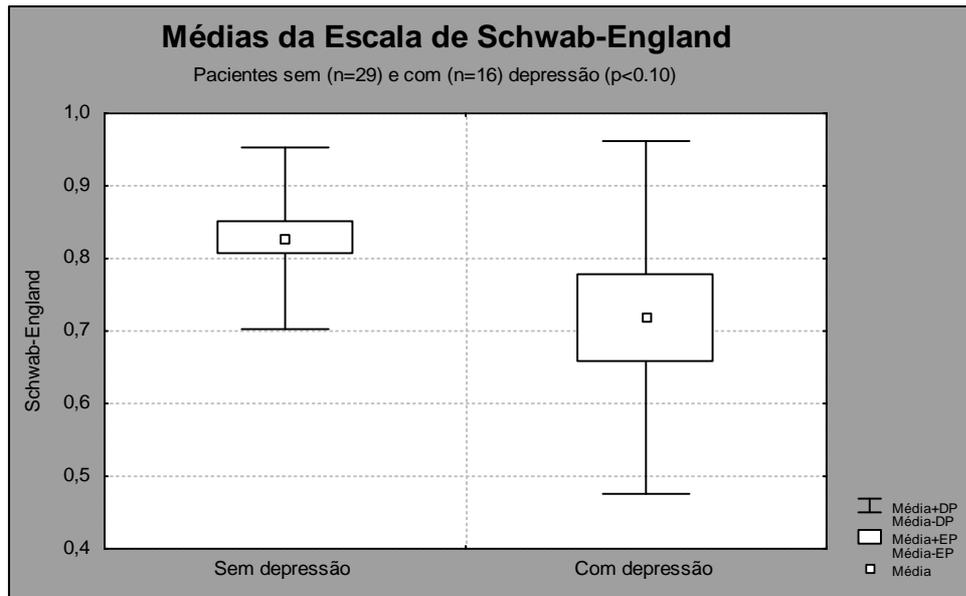


Figura 8 – Médias das escalas de Schwab-England nos grupos com e sem depressão.

O tratamento medicamentoso estava sendo realizado em 14 (87.5%) pacientes com depressão e em 27 (93.10%) sem depressão. O número de pacientes em uso de uma ou mais drogas e a frequência da utilização de cada uma delas estão demonstrados nas figuras 9 e 10.

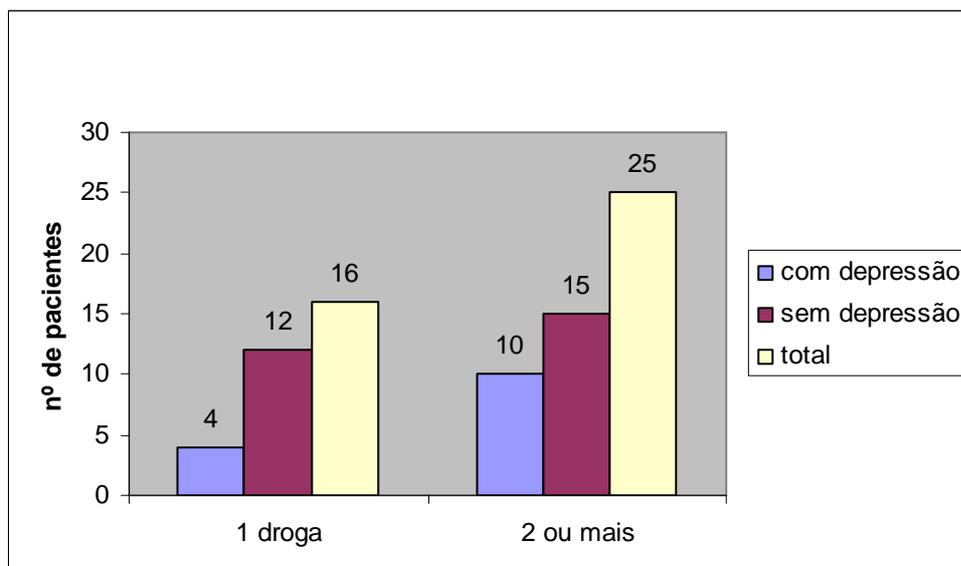


Figura 9 – Distribuição dos pacientes conforme o número de drogas utilizadas.

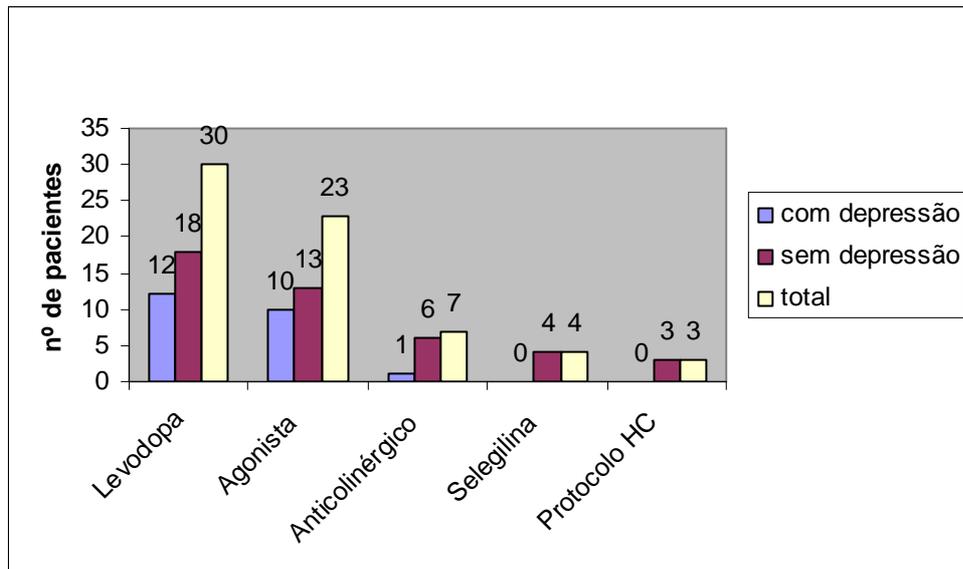


Figura 10 – Distribuição dos pacientes conforme o uso de cada medicação.

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à dose média diária de levodopa, complicações da levodopa e tempo de doença para o início das complicações, porém houve leve tendência estatística para o tempo de uso da levodopa até o início das complicações (tabela 9).

Entre os 30 pacientes que tinham utilizado a levodopa, 12 (40%) eram do grupo com depressão e 18 (60%) sem depressão. No grupo com depressão as complicações da terapia com levodopa estavam presentes em 10 (83.33%) dos 12 pacientes, sendo as flutuações presentes em todos os 10 (100%) casos e as discinesias em 8 (80%). Entre os 18 pacientes sem depressão 12 (66.66%) tinham complicações, flutuações em todos e discinesias em 10 (83.33%). Os tipos de flutuações e discinesias estão demonstrados nas figuras 11 e 12.

Tabela 10 – Tratamento, complicações e índices de gravidade em 45 pacientes com Doença de Parkinson de Início Precoce.

	Pacientes (n=45)	Com depressão (n=16)	Sem depressão (n=29)	p
Dose média diária levodopa (mg)	393±337 (200-1000)	434±346 (200-1000)	397,5±331 (200-1000)	<0.28
Complicações/levodopa(n)				
Sim	22	10	12	<0.31
Não	8	2	6	
Tempo doença início das complicações (anos)	7±3 (2-14)	6.3±2.2 (3.5-9)	7.5±3.5 (2-14)	<0.19
Tempo levodopa início das complicações(anos)	4.6 ±2.3 (1.5-10)	3.6±1.5 (1.5-5)	5.1±2.6 (1.5-10)	<0.06
Tratamento cirúrgico	11	6	5	<0.76
Escala de Hohen-Yahr	2.4±0.9 (1-5)	2.65±0.94 (1-4)	2.25±0.80 (1-5)	<0.08
Escala UPDRS / motor	21.4±9.06 (7-46)	24.1±11.2 (7-46)	19.6±7.46 (8-40)	<0.07
Escala Schwab-England	78%±18.11 (20-100)	71%±24.28 (20-100)	83%±25 (30-100)	<0.10

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

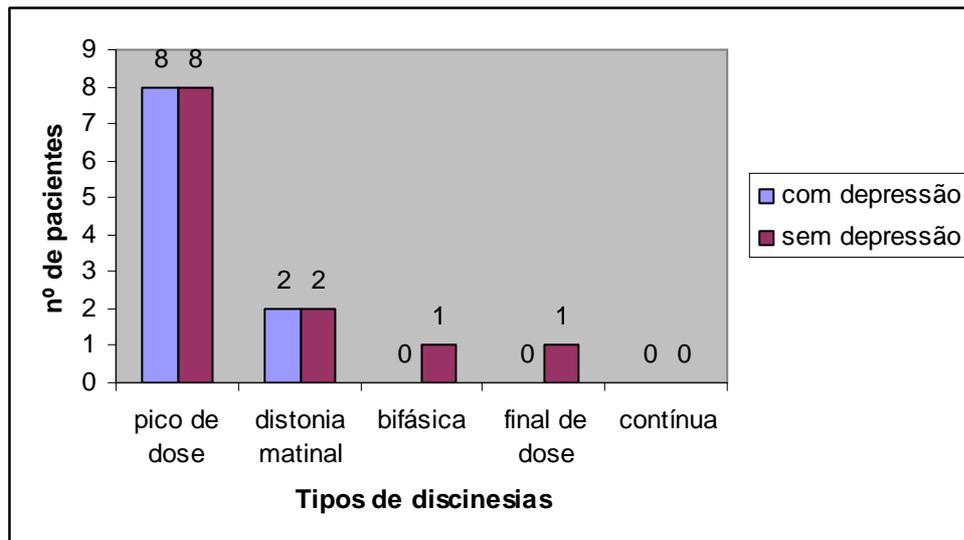


Figura 11 – Distribuição dos pacientes conforme o tipo de discinesias.

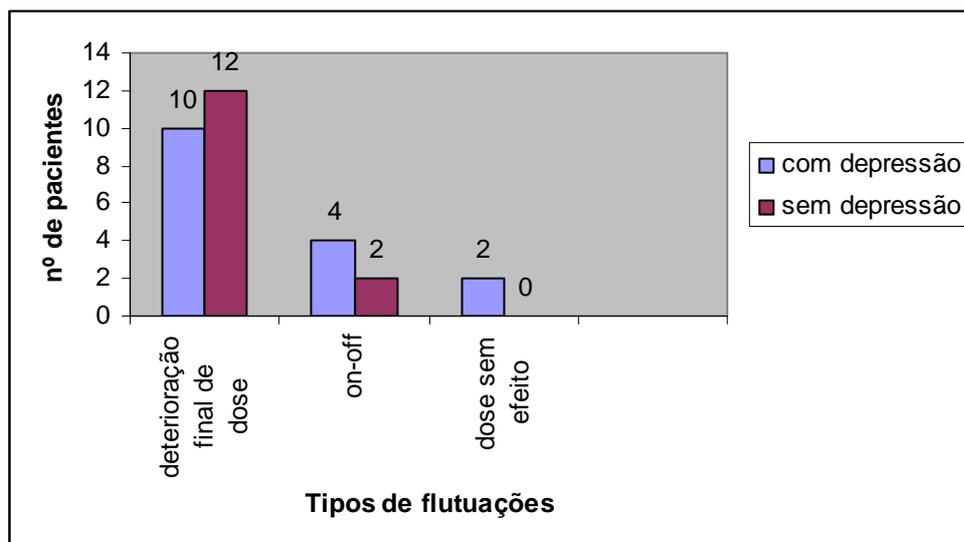


Figura 12 – Distribuição dos pacientes conforme o tipo de flutuação.

O tratamento cirúrgico foi semelhante nos grupos com e sem depressão (tabela 9). A frequência, o tipo e o número de cirurgias realizadas em cada paciente estão demonstrados nas figuras 13, 14 e 15.

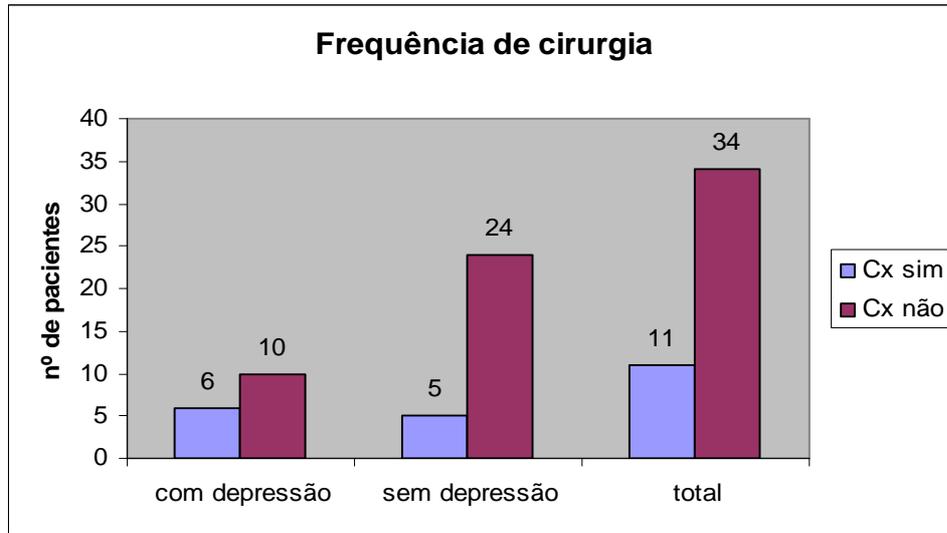


Figura 13 – Frequência do tratamento cirúrgico nos grupos com e sem depressão.

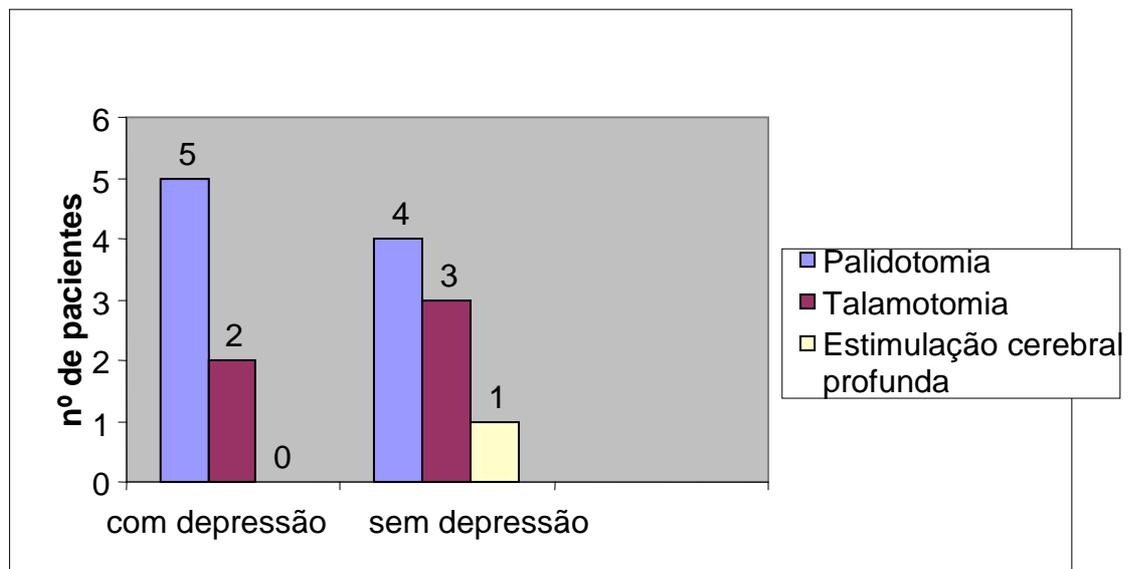


Figura 14 – Frequência de cada tipo de cirurgia realizada nos grupos com e sem depressão.

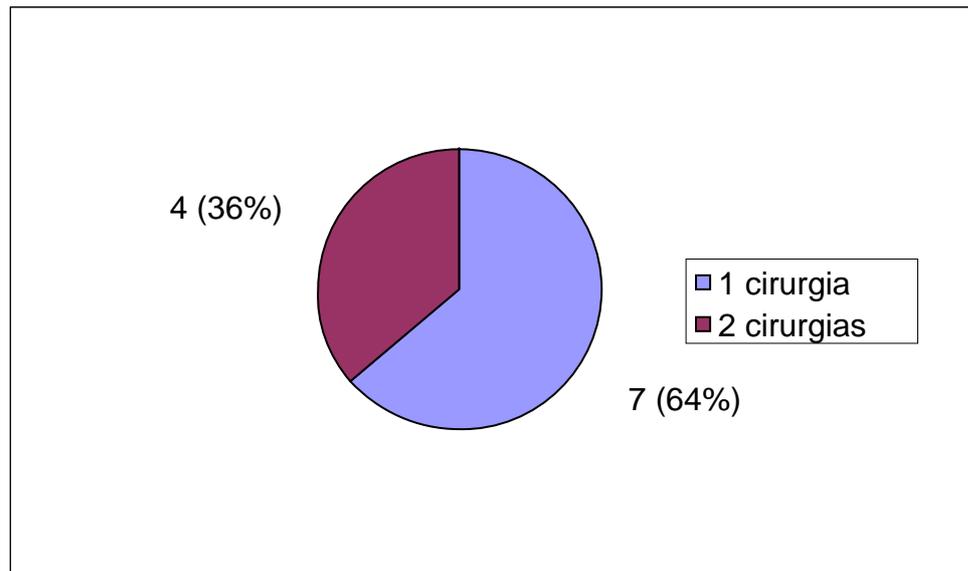


Figura 15 – Distribuição conforme o número de cirurgias realizadas em cada paciente.

Houve correlação entre o tempo de doença e a escala da vida diária no grupo com depressão ($r = -0.49$, $p < 0.056$) e sem depressão ($r = -0.42$, $p < 0.02$); com a gravidade da doença medida pela escala de H-Y nos grupos com depressão ($r = 0.66$, $p < 0.05$) e sem ($r = 0.64$, $p < 0.05$) e com a dose de levodopa nos pacientes com depressão ($r = 0.50$, $p < 0.05$) e sem depressão ($r = 0.73$, $p < 0.05$).

6 Discussão

A freqüência da depressão na DP de Início Precoce no nosso estudo foi maior do que na população em geral, cuja prevalência é de 5,4% a 8,9% [MANN, 2005], mas semelhante aos resultados dos estudos que incluem todos os pacientes com DP independente da idade de início [HOLROYD et al., 2005; LIEBERMAN et al., 1998; PRADO e BARBOSA, 2005]. Vários autores têm sugerido que a freqüência da depressão na DPIP é maior que nos pacientes com DP de início tardio [COLE et al., 1996; KOSTIC et al., 1994; WAGNER et al., 1996]. Numa série consecutiva de 169 pacientes com DP verificou-se que naqueles pacientes cuja doença teve início antes dos 50 anos a ocorrência de depressão maior foi de 36% versus 16% no grupo de início acima desta idade [KOSTIC et al., 1994]. WAGNER et al. [1996] estudando as complicações da doença e tratamento em 165 pacientes com DP divididos em início precoce (<60anos) e tardio, encontraram depressão em 73.2% e 36.8% respectivamente. O estudo de COLE et al. [1996], avaliando incapacidade em 31 pacientes com DP, concluiu que os pacientes com idade de início antes dos 55 anos tinham mais doenças do humor e ansiedade.

A dificuldade do diagnóstico da depressão nos pacientes com DP ficou evidente no estudo de SCHULMAN et al. [2002] que demonstrou que durante consultas de rotina os neurologistas deixaram de identificar a depressão em mais da metade dos 44% de pacientes com DP que estavam deprimidos. No nosso grupo com depressão apenas 10 (62.5%) pacientes estavam com tratamento medicamentoso, demonstrando que a depressão no nosso meio também é freqüentemente não diagnosticada ou não tratada [MANN, 2005]. A média dos escores das escalas de Hamilton foi semelhante entre o grupo que tratava e o que não tratava a depressão, sugerindo que a depressão estava sendo tratada de forma inadequada, isto é, sub-tratada.

O perfil da depressão neste estudo foi de pacientes com importante distúrbio de sono, ansiedade, queixas somáticas gerais e comprometimento da capacidade laborativa. Não existe consenso sobre a possibilidade de haver um padrão de sintomas na depressão relacionada à DP [EHRT et al., 2006; MENTIS e DELALOT, 2005; LEENTJENS, 2004]. Os achados da nossa casuística são concordantes com o estudo de ANGUENOT et al., [2002] que mostrou maior número de queixas somáticas e distúrbios do sono na depressão associada à DP, e concordante com PRADO e BARBOSA [2005] que encontraram depressão leve na maioria dos pacientes com depressão e DP.

Tanto a depressão como a ansiedade podem anteceder o início dos sintomas motores por muitos anos [BURN, 2002]; segundo LIEBERMAN [1998] isto ocorre em cerca de 25% dos parkinsonianos deprimidos. SCHIBA et al. [2000], num estudo de caso-controle, demonstraram que 15% dos pacientes com DP tinham depressão e ansiedade antes da doença, e a ansiedade precedeu a depressão em 72% dos pacientes com DP.

Embora tenhamos encontrado correlação positiva entre a duração da doença e os parâmetros que mensuram a gravidade da mesma (escalas de Hohen-Yahr, UPDRS e da atividade da vida diária) e com a dose diária de levodopa, não houve uma freqüência maior de depressão nos casos mais graves ou com maior tempo de doença, mesmo que a DP de Início Precoce acometa indivíduos numa fase ainda muito produtiva da vida. SCHRAG et al. [2003] estudaram 75 pacientes com DP de início até os 50 anos e 66 com DP de início tardio através de questionário auto-preenchido. O grupo de início precoce apresentou maior freqüência de discinesias relacionadas ao tratamento não diferindo na gravidade ou incapacidade pela doença. Concluíram que no grupo de DPIP os pacientes apresentaram mais

freqüentemente perda de emprego, ruptura do ambiente familiar e maior grau de estigmatização. Assim, além das complicações motoras mais importantes relacionadas ao tratamento, fatores sociais podem contribuir para uma pior qualidade de vida nesses pacientes [SCHRAG et al., 2003].

Revisão da literatura realizada por SILBERMAN et al. [2004] concluiu que a interação entre depressão e DP é bidirecional, isto é, a depressão é fator de risco para DP e a DP é fator de risco para depressão. No entanto, nenhuma definição foi possível no que se refere à depressão como fator de risco para transtornos cognitivos em parkinsonianos. Observou-se que os dados sobre a prevalência de depressão e déficit cognitivo na DP são inconclusivos, com grande margem percentual entre os autores [SILBERMAN et al., 2004]. Em estudo de 100 casos de DP realizado por HOLROYD et al. [2005] a depressão foi diagnosticada em apenas 15% dos pacientes, estando associada à baixa cognição e ao comprometimento na escala de vida diária, mas não na parte motora.

LEMKE et al. [2004] concluíram que os fatores de risco para depressão nos pacientes com DP foram os mesmos que na população geral e que o único marcador específico da doença para depressão foi o início dos sintomas no hemisfério direito. ANGUENOT et al. [2002] encontraram depressão em mais da metade de 135 parkinsonianos, sendo mais freqüente nos pacientes com a forma acinética da doença, assim como os sinais axiais (instabilidade postural e rigidez axial) foram mais graves nos deprimidos, sugerindo uma associação entre depressão e lesões não-dopaminérgicas da doença.

Neste estudo não houve diferença estatística entre os dois grupos em relação a sexo, idade de início, hemisfério onde surgiram os primeiros sintomas, dose de levodopa, presença de complicações da terapia com levodopa ou realização de

cirurgia estereotáxica. O nosso dado que a terapia com levodopa não tem relação com a depressão é consoante com observações anteriores reafirmando a hipótese de mecanismos não-dopaminérgicos na depressão parkinsoniana [CHOI et al., 2000]. A frequência dos dados clínicos que diferenciam a DPIP da DPIT, isto é, a presença de distonia no início da doença, o predomínio da forma clínica rígido-acinética na apresentação do quadro, e a menor latência para o surgimento das complicações da terapia com levodopa [SCHRAG et al., 1988], também foram semelhantes em ambos os grupos do estudo.

Uma possível explicação para a falta de correlação de algumas dessas variáveis com depressão pode ser o tamanho reduzido da nossa amostra, já que houve uma tendência à significância estatística com a escala de Hohen-Yahr e o tempo de uso da levodopa até o início das complicações.

O fato de não encontrarmos diferença estatística nos escores de gravidade da DP entre os grupos com ou sem depressão, levando-se em conta que a frequência da depressão na DP é maior do que na população geral e também maior do que em outras doenças com o mesmo grau de incapacidade [NILSON et al., 2002], sugere que o fator reacional ou externo não é tão importante como o biológico e resultante da lesão neuronal na patogênese da DP.

Nenhum dos pacientes do estudo com DPIP teve o diagnóstico de demência, e o escore do MEEM bem como a escolaridade não foram diferentes entre os grupos com e sem depressão. No estudo de SCHRAG et al. [1988], 19% dos pacientes com duração média da doença de 18 anos apresentavam demência, que foi presente em apenas 5% dos pacientes com duração da doença de 10 anos. A idade foi o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de demência [KOSTIC et al., 1994]. STARKSTEIN et al. [1990], estudando 70 pacientes com DP, sugerem duas formas de

DP: uma com depressão e declínio cognitivo rápido e outra sem depressão e com declínio cognitivo gradual. A análise de fatores de risco para demência, depressão e psicose em DP de longa duração (>5 anos) mostrou que a demência estava mais relacionada aos pacientes de início tardio e à idade; enquanto que a depressão estava associada aos pacientes com início precoce e demência. A depressão pareceu contribuir mais do que a demência para o surgimento de psicose [GILADI et al., 2000]. A média de idade baixa e o tempo total médio de doença reduzido podem ter colaborado para a ausência de demência nos nossos pacientes. Num estudo de 90 pacientes que foram acompanhados por 11 anos, a depressão e a demência foram fatores preditivos independentes de mortalidade, mas a idade de início e a gravidade dos sintomas não [HUGHES et al., 2004].

A maior frequência da doença no sexo masculino nos nossos pacientes é concordante com a literatura que assinala uma proporção aproximada de 2:1 a favor dos homens, não tendo uma explicação para o fato [GOLDMAN et al., 2005; DELONG et al., 2005]. Estudo recente que envolveu 1875 pacientes com DP mostrou que 2/3 dos casos eram do sexo masculino. Os fatores de risco mais estudados para a DP incluem história familiar positiva, trauma de crânio [STERN et al., 1991], exposição a agrotóxicos, ingestão de água de poço e vida em área rural [BUTTERFIELD et al., 1993]. O tabagismo tem sido demonstrado ser um fator protetor contra a DP principalmente naqueles indivíduos que continuam fumando, sendo proporcional à quantia de cigarros fumados por ano [CHECKOWAY et al., 2002]. A maioria dos nossos pacientes residiu em área rural, tinha antecedente de ingestão de água de poço, não trabalhou com agrotóxicos e não tinha história de tabagismo.

Mutações do gene Parkin são relatadas como uma causa importante de parkinsonismo de início precoce (idade de início < 45 anos) em famílias com

herança autossômica recessiva e nos casos esporádicos de parkinsonismo juvenil (idade de início < 21). A freqüência das mutações Parkin nos pacientes com DP diminui à medida que a idade de início vai aumentando [PERIQUET et al., 2003]. Por outro lado, estudos epidemiológicos indicam uma complexa interação entre vulnerabilidade genética e fatores ambientais nos pacientes com parkinsonismo de início precoce [DELONG, et al., 2005]. A ocorrência de doença da DP em familiares de 11% dos nossos pacientes corrobora o dado que quanto menor a idade de início da doença maior a chance de outros familiares serem acometidos pela DP [DE ANDRADE, 1996]. As mutações genéticas também são mais freqüentes nesses pacientes [HATTORI et al., 2004].

Portanto, a depressão foi um achado freqüente nos nossos pacientes com DPIIP, acima da média da população geral, porém semelhante aos índices relatados pelos estudos de pacientes com DP de início tardio, não se relacionando a nenhuma característica clínica da doença, ou seja, nenhum marcador de depressão nos pacientes com DPIIP.

7 Conclusões

Através do presente estudo tivemos as seguintes conclusões:

1. A depressão foi diagnosticada em 35,5% dos pacientes com Doença de Parkinson de Início Precoce.
2. Não houve relação de depressão com nenhuma das características clínicas estudadas, embora os pacientes com depressão tenham complicações mais precoces do uso da levodopa e são mais afetados nas escalas de gravidade.
- 3.1 O perfil da depressão do nosso grupo foi de comprometimento importante no trabalho e atividades, ansiedade, insônia e sintomas somáticos gerais.
- 3.2 A depressão leve predominou no nosso grupo.
- 3.3 A depressão é freqüentemente não diagnosticada, não tratada ou tratada de forma inadequada.

Referências

AARSLAND D, ANDERSEN K, LARSEN JP, LOLK A, KRAGH-SORENSEN P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003;60:387-392.

ALVES G, WENTZEL-LARSEN T, AARSLAND D, et al. Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease. A population-based study. *Neurology* 2005;65:1436-1441.

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, quarta edição, Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.

ASCHERIO A, CHEN H, WEISSKOPF MG, et al. Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2006;60:197-203.

ANGUENOT A, LOLL PY, NEAN JP, et al. Depression and Parkinson's Disease: study of a series of 135 Parkinson's patients. *Can J Neurol Sci* 2002;29:139-146.

BENNETT DA, BECKETT LA, MURRAY AM, et al. Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. *N Engl J Med* 1996;334:71-76.

BERTOLUCCI PHF, BRUCKI SMD, CAMPACCI SR, JULIANO Y. O mini-exame do estado mental em uma população geral-impacto da escolaridade. *Arq Neuropsiquiatr* 1994;52:1-7.

BONIFATI V, ROCHÉ CF, BREEDVELD GJ, et al. Early-onset parkinsonism associated with PINK1 mutations: Frequency, genotypes, and phenotypes. *Neurology* 2005;65:87-95.

BOWER JH, MARAGANORE DM, MCDONNELL SK, ROCCA WA. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology* 1999;52:1214-1220.

BOZI M, BHATIA KP. Paroxysmal exercise-induced dystonia as a presenting feature of young-onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:1545-1547.

BURN DJ. Beyond the iron mask: toward better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:445-454.

BURN DJ. Depression in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2002(suppl);9:S44-S54.

BURN DJ, ROWAN EN, ALLAN LM, MOLLOY S, O'BRIEN JT, MCKEITH IG. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2006;77:585-589.

BUTTERFIELD PG, VALANIS BG, SPENCER PS, LINDEMAN CA, NUTT JG. Environmental antecedents of young-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:1150-1158.

CHAUDHURI KR, HEALY DG, SCHAPIRA AHV. The clinical diagnosis of Parkinson's disease rests on the identification of the characteristics related to dopamine. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and Management. *Lancet Neurol* 2006;5:235-245.

CHECKOWAY H, POWERS K, SMITH-WELLER T, et al. Parkinson's Disease Risks Associated with Cigarette Smoking, Alcohol Consumption and Caffeine Intake. *Amer J Epidem* 2002;8:732-738.

CHOI C, SOHN YH, LEE JH, KIM J. The effect of long term levodopa therapy on depression level in de novo patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2000;172:12-16.

COLE SA, WOODARD JL, JUNCOS JL. et al. Depression and disability in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8:20-25.

CUMMINGS JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992;149:443-454.

DARROW LD, FERNANDEZ HF, MARSISKE M, OKUN M, BOWERS D. Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology* 2006;67:33-38.

De ANDRADE LA. Early onset Parkinson's disease. Critical review of the literature. *Arq Neuropsiquiatr* 1996;54:691-704.

De LAU LML, BORNEBROEK LM, WITTEMAN JCM, HOFMAN A, KOUDSTAAL PJ, BRETELER MMB. Dietary fatty acids and the risk of Parkinson disease The Rotterdam Study. *Neurology* 2005;64:2040-2045.

De LAU LML, KOUDSTAAL PJ, HOFMAN A, BRETELER MM. Subjective complaints precede Parkinson disease: the Rotterdam study. *Arch Neurol* 2006;63:362-365.

DELONG MR, JUNCOS JL. Parkinson's disease and Other Movement Disorders. In Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds). *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw Hill, 2005:2406-2418.

DE RIJK TC, BRETELER MM, DARTIGUES J F, et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1997;62:10-15.

DIAMOND SG, MARKHAM CH, HOEHN M, et al. Effect of age on progression and mortality in Parkinson's disease. *Neurology* 1989;39:1187-1190.

EHRT U, BRONNICK K, LEENTJENS AFG, LARSEN JP, AARSLAND D. Depressive symptom profile in Parkinson's disease: a comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21:252-258.

ERIKSEN JL, WSZOLEK Z, PETRUCCELLI L. Molecular Pathogenesis of Parkinson Disease. *Arch Neurol* 2005;62:353-357.

FALL PA, SALEH A, FREDRICKSON M, OLSSON JE, GRANERUS AK. Survival time, mortality, and cause of death in elderly patients with Parkinson's disease: a 9-year follow-up. *Mov Disord* 2003;18:1312-1316.

FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, MCHUGH PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the mental state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.

FRIEDMAN A. Old-onset Parkinson's disease compared with young-onset disease: clinical differences and similarities. *Acta Neurol Scand* 1994;89:258-261.

GELB DJ, OLIVER G, GILMAN S. Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1999;56:33-39.

GERSHANIK OS, LEIST A. Juvenile onset Parkinson's disease. In *Adv. Neurol.*, Vol 45 Ed. By Yahr, M D & Bergmann, K J, New York: Raven Press, 1986:213-216.

GIBB WRG, LEES AJ. A comparison of clinical and pathological features of young and old-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1988;38:1402-1406.

GILADI N, TREVES TA, PALEACU D, et al. Risk factors for dementia, depression and psychosis in long-standing Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2000;107:59-71.

GOLBE LI. Young-onset Parkinson's disease: A clinical review. *Neurology* 1991;41:168-173.

GOLDMAN SM, TANNER CM, OLANOW CW, et al. Occupation and parkinsonism in three movement disorders clinics. *Neurology* 2005;65:1430-1435.

GOMEZ-AREVALO G, JORGE R, GARCIA S, et al. Clinical and pharmacological differences in early-versus late-onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12:277-284.

GOREL JM, RYBICKI BA, JOHNSON CC, PETERSON EL. Smoking and Parkinson's disease. A dose-response relationship. *Neurology* 1999;52:115-119.

GREEN J, MCDONALD WM, VITEK JL, et al. Cognitive impairments in advanced PD without dementia. *Neurology* 2002;59:1320-1324.

HAMILTON M. A Rating Scale for Depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1960;23:56-62.

HATTORI N, MIZUNO Y. Pathogenetic mechanisms of parkin in Parkinson's disease. *Lancet* 2004;364:722-724.

HAUGARVOLL K, AARSLAND D, WENTZEL-LARSEN T, LARSEN JP. The influence of cerebrovascular risk factors on incident dementia in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2005;112:386-390.

HAWKES C. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Mov Disord* 2003;18:364-372.

HEDRICH K, ESKELSON C, WILMOT B, et al. Distribution, type, and origin of Parkin mutations: review and case studies. *Mov Disord* 2004;19:1146-1157.

HEDRICH K, MARDER K, HARRIS J, et al. Evaluation of 50 probands with early-onset Parkinson's disease for Parkin mutations. *Neurology* 2002;58:1239-1246.

HELY MA, MORRIS JG, REID WG, et al. Age at onset: the major determinant of outcome in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1995;92:455-463.

HERNAN MA, TAKKOUCHE B, CAAMANO-ISORNA F, GESTAL-OTERO JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002;52:276-284.

HILKER R, THOMAS AV, KLEIN JC, et al. Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology* 2005;65:1716-1722.

HOLROYD S, CURRIE LT, WOOTEN GF. Depression is associated with impairment of ADL, not motor function in Parkinson's disease. *Neurology* 2005;64:2134-2135.

HORTA W. Escalas Clínicas para Avaliação de Pacientes com Doença de Parkinson. In Meneses MS, Teive HAG (eds). *Doença de Parkinson*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2003:153-162.

HUANG CC, YEN TC, WENG YH, LU CS. Normal dopamine transporter binding in dopa responsive dystonia. *J Neurol* 2002;249:1016-1020.

HUGHES AJ, DANIEL SE, BLANKSON S, LEES AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993;50:140-148.

HUGHES TA, ROSS HF, MINDMAN RH, et al. Mortality in Parkinson's disease and its association with dementia and depression. *Acta Neurol Scand* 2004;110:118-123.

HUGHES TA, ROSS HF, MUSA S, et al. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;54:1596-1602.

JANKOVIC J. Searching for a relationship between manganese and welding and Parkinson's disease. *Neurology* 2005;64:2021-2028.

JANKOVIC J, McDERMOTT M, CARTER J, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology* 1990;40:1529-1534.

JENNINGS DL, SEIBYL JP, OAKES D, EBERLY S, MURPHY J, MAREK K. (123I) beta-CIT and single-photon emission computed tomographic imaging vs clinical evaluation in Parkinsonian syndrome: unmasking an early diagnosis. *Arch Neurol* 2004;61:1224-1229.

KHAN NL, GRAHAM E, CRITCHLEY P, et al. Parkin disease: a phenotypic study of a large case series. *Brain* 2003;126:1279-1292.

KHAN NL, KATZENSCHLAGER R, WATT H, et al. Olfaction differentiates parkin disease from early-onset parkinsonism and Parkinson disease. *Neurology* 2004;62:1224-1226.

KOSTIC VS, FILIPOVIC SR, LESIC D, et al. Effects of age in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1994;57:1265-1267.

LANG AE, LOZANO AM. Parkinson's Disease— First of Two Parts. *N Engl J Med* 1998;339:1044-1053.

LEENTJENS AFG. Depression in Parkinson's Disease: Conceptual Issues and Clinical Challenges. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004;17:120-126.

LEES AJ, KATZENSCHLAGER R, HEAD J, BEN-SHLOMO Y. Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD: a randomized trial. *Neurology* 2001;57:1687-1694.

LEMKE MR, FUCHS G, GEMENDE I. et al. Depression and Parkinson's disease. *J Neurol* 2004(suppl);6:S24-S27.

LIEBERMAN A. Managing the neuropsychiatric symptoms of the Parkinson's disease. *Neurology* 1998;50:33-38.

LILIENFELD DE, PERL DP. Projected neurodegenerative disease mortality in the United States, 1990–2040. *Neuroepidemiology* 1993;12:219-228.

LOHMANN E, PERIQUET M, BONIFATI V, et al. How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotype? *Ann Neurol* 2003;54:176-185.

LOUIS ED, MARDER K, COTE L, TANG M, MAYEUX R. Mortality from Parkinson disease. *Arch Neurol* 1997;54:260-264.

LUCKING CB, DURR A, BONIFATI V, et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med* 2000;342:1560-1567.

MANN JJ. The Medical Management of Depression. *N Engl J Med* 2005;353:18-19.

MARSHALL V, GROSSET D. Role of dopamine transporter imaging in routine clinical practice. *Mov Disord* 2003;18:1415-1423.

MARRAS C, TANNER CM. Epidemiology of Parkinson's disease. In: Watts RL, Koller WC, eds. *Movement disorders: neurologic principles & practice*. 2nd ed. New York:McGraw-Hill, 2004:177-195.

MAYEUX R, CHEN J, MIRABELLO E, et al. An estimate of the incidence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1990;40:1513-1517.

MENTIS MJ, DELALOT D. Depression in Parkinson's Disease. In *Adv Neurol* Ed by Lippincot, Williams & Wilkins: Hagerstown, 2005;96:26-41.

MENZA M, ROBERTSON-HOFFMAN D, BONAPACE A. Parkinson's disease and anxiety: comorbidity with depression. *Biol Psychiatry* 1993;34:465-470.

MIYASAKI JM, SHANNON K, VOON V, RAVINA B, KLEINER-FISMAN G, ANDERSON K, et al. Practice Parameter: Evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66:996-1002.

NILSON FM, KESSING LV, SORENSEN TM, et al. Major depressive disorders in Parkinson's disease: a register-based study. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:161-162.

NUTT JG, WOOTEN GF. Diagnosis and Initial Management of Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 2005;353:1021-1027.

PAHWA R, FACTOR S A, LYONS KE, et al. Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66:983-995.

PARK M, ROSS GW, PETROVITCH H, et al. Consumption of milk and calcium in midlife and the future risk of Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:1047-1051.

PARKINSON STUDY GROUP. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1931-1938.

PERIQUET M, LATOUCHE M, LOHMANN E, et al. Parkin mutations are frequent with isolated early-onset parkinsonism. *Brain* 2003;126:1271-1278.

PRADO RCP, BARBOSA ER. Depression in Parkinson's disease: study of 60 cases. *Arq NeuroPsychiatr* 2005;63:766-771.

QUINN N, CRITCHLEY P, MARSDEN CD. Young onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 1987;2:73-91.

RAJPUT AH, ROZDILSKY B, RAJPUT A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism - a prospective study. *Can J Neurol Sci* 1991;18:275-278.

RASCOL O, BROOKS DJ, KORCZYN AD, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000;342:1484-1491.

RICHARD IH. Anxiety Disorders in Parkinson's Disease. In *Adv Neurol* Ed by Lippincott, Williams & Wilkins: Hagerstown, 2005;96:42-55.

RICHARD IH. Apathy does not equal depression in Parkinson disease Why we should care. *Neurology* 2006;67:10-11.

RICHARD IH, JUSTUS AW, KURLAN R. Relationship Between Mood and Motor Fluctuations in Parkinson's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13:35-41.

SCAFF M, BARBOSA ER, ASSIS JL, et al. Parkinsonismo juvenil; considerações a respeito de 10 casos. *Arq.-Neuropsiquiatr* 1980;38:385-390.

SCHIBA M, BOWER J, MARAGANORE D, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 2000;15:669-677.

SCHRAG A, BEN-SHLOMO Y, BROWN R, et al. Young-Onset Parkinson's Disease Revisited-Clinical Features, Natural History, and Mortality. *Mov Disord* 1988;13:885-894.

SCHRAG A, HOVRIS A, MORLEY D, et al. Young versus older-onset Parkinson's disease: impact of disease and psychosocial consequences. *Mov Disord* 2003;18:1250-1256.

SCHRAG A, SCHOTT JM. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *Lancet Neurol* 2006;5:355-363.

SCHULMAN LM, TABACK RL, RABINSTEIN AA, et al. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Related Disord* 2002;8:193-197.

SILBERMAN CD, LAKS J, RODRIGUES CS, et al. Review of depression as a risk factor in Parkinson's disease and the impact on cognition. *Rev Psiquiat Rio Gd Sul* 2004;26:52-60.

STARKSTEIN SE, BERTHIER ML, BOLDUC PL, PREZIOSI TJ, ROBINSON RG. Depression in patients with early versus late onset of Parkinson's disease. *Neurology* 1989;39:1441-1445.

STARKSTEIN SE, BOLDUC PL, MAYBERG HS, et al. Cognitive impairments and depression in Parkinson's disease: a follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1990;53:597-602.

STENAGER EN, WERMUTH L, STENAGER E, et al. Suicide in patients with Parkinson's disease. An epidemiologic study. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90:70-72.

STERN S, DULANEY E, GRUBER SB, et al. The epidemiology of Parkinson's disease. A case-control study of young-onset and old-onset patients. *Arch Neurol* 1991;48:903-907.

SUCHOWERSKY O, REICH S, PERLMUTTER J, ZESIEWICZ T, GRONSETH G, WEINER WJ. Practice Parameter: Diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review) -Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66:968-975.

SUCHOWERSKY O, GRONSETH G, PERLMUTTER J, REICH S, ZESIEWICZ T, WEINER WJ. Practice Parameter: Neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66:976-982.

THOBOIS S, RIBEIRO MJ, LOHMANN E, et al. Young-onset Parkinson disease with and without parkin gene mutations: a fluorodopa F 18 positron emission tomography study. *Arch Neurol* 2003;60:713-718.

UEKI A, OTSUKA M. Life style risks of Parkinson's disease: association between decreased water intake and constipation. *J Neurol* 2004(supl);7:S18-S23.

WAGNER ML, FEDAK MN, SAGE JI, et al. Complications of disease and therapy: a comparison of younger and older patients with Parkinson's disease. *Ann Clin Lab Sci* 1996;26:389-395.

WARD CD, GIBB WR. Research criteria for Parkinson's disease. In *Adv. Neurol.*, Vol 53. Ed by Streifler MB, Korczyn AD, Melamed E, Youdim MBH. New York: Raven Press, 1990:245-249.

WOOTEN GF, CURRIE LJ, BOYBJERG VE, LEE JK, PATRIE J. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2004;75: 637-639.

ZGALJARDIC DJ, FOLDI NS, BOROD JC. Cognitive and behavior dysfunction in Parkinson's disease: neurochemical and clinicopathological contributions. *J Neural Transm* 2004;111:1287-1301.

ANEXOS

**ANEXO 1 - ITENS DA ESCALA DE HAMILTON COM AS PONTUAÇÕES
MÁXIMAS POSSÍVEIS**

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, mas 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 dificuldade 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 dificuldade.
- 1. O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite.
- 2. Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2 (exceto para 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 relacionadas a atividades, trabalho ou passatempos.
2. Perda de interesse por atividades (passatempo 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 a doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas; 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 cabelos, morde os lábios.

10. ANSIEDADE PSÍQUICA

0. Ausente.
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

Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como:

Gastrointestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação;

Cardiovasculares: palpitações, cefaléia;

Respiratórios: hiperventilação, suspiros,

Autônômicos: frequência urinária, sudorese.

0. Ausente.
1. Leve.
2. moderada.
3. Grave.
4. Incapacitante

12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTROINTESTINAIS

0. Nenhum.
1. Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdômen
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 costelas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias.
2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2

14. SINTOMAS GENITAIS.

Sintomas como: 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.
3. Não avaliada.

B- Avaliada semanalmente pelo médico 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. CONSCIÊNCIA.

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.

ANEXO 2 - MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

(1-5) ORIENTAÇÃO TEMPORAL				
dia do mês			C	E
dia da semana			C	E
mês			C	E
ano			C	E
hora (sem olhar no relógio)			C	E
(6-10) ORIENTAÇÃO ESPACIAL				
local específico			C	E
local genérico			C	E
bairro ou rua próxima			C	E
cidade			C	E
estado			C	E
(11-13) MEMÓRIA IMEDIATA				
vaso			C	E
carro			C	E
tijolo			C	E
14-18 ATENÇÃO E CÁLCULO				
100 - 7 ou MUNDO ao contrário				
93	86	79	72	65
CE	CE	CE	CE	CE
(19-21) MEMÓRIA DE EVOCAÇÃO				
Vaso			C	E
Carro			C	E
Tijolo			C	E
(22-25) LINGUAGEM				
Nomeação	relógio	C	E	Caneta
				C
repetição da frase				C
"nem aqui, nem ali, nem lá"				C
Comando escrito" FECHER OS OLHOS"				C
(26-28) PRAXIA				
Comando em três estágios	Mão direita		C	E
	Dobrar		C	E
	Colocar no chão		C	E
(29) ESCRITA				
Frase com começo, meio e fim			C	E
(30) HABILIDADE CONSTRUTIVA				
Cópia dos 2 pentágonos interseccionados			C	E

C: Certo

E: Errado

ANEXO 3 - ESCALA DE ESTADIAMENTO DE HOEHN E YAHR

Estágio 0	Nenhum sinal da doença
Estágio 1	Doença unilateral
Estágio 1,5	Envolvimento unilateral e axial
Estágio 2	Doença bilateral, sem comprometer o equilíbrio.
Estágio 2,5	Doença bilateral leve, recuperando no teste de puxar o paciente pelas costas.
Estágio 3	Doença bilateral de leve a moderada; alguma instabilidade postural; fisicamente independente.
Estágio 4	Incapacidade grave; ainda capaz de andar e ficar ereto sem ajuda.
Estágio 5	Confinado à cadeira de rodas: necessita de ajuda.

**ANEXO 4 - UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE (UPDRS)-
PARTE MOTORA**

<p>Fala</p> <p>0 – Normal. 1 – Perda discreta da expressão, do volume ou dicção. 2 – Comprometimento moderado. Arrastado, monótono mas compreensível. 3 – Comprometimento grave, difícil de ser entendido. 4 – Incompreensível.</p>	<p>Expressão facial</p> <p>0 – Normal. 1 – Hipomímia mínima. 2 – Diminuição pequena, mas anormal da expressão facial. 3 – Hipomímia moderada, lábios caídos/afastados por algum tempo. 4 – Fásccies em máscara ou fixa, com perda grave ou total da expressão facial. Lábios afastados $\frac{1}{4}$ de polegada ou mais.</p>
<p>Tremor de repouso</p> <p>0 – Ausente. 1 – Presente, mas infreqüente ou leve. 2 – Persistente, mas de pouca amplitude ou moderado em amplitude mas presente de maneira intermitente. 3 – Moderado em amplitude tanto na ação como mantendo uma postura. 4 – Grande amplitude e presente a maior parte do tempo.</p>	<p>Tremor postural ou de ação das mãos</p> <p>0 – Ausente. 1 – Leve, presente com a ação. 2 – Moderado em amplitude, presente com a ação. 3 – Moderada em amplitude tanto na ação como mantendo uma postura. 4 – Grande amplitude, interferindo com a alimentação.</p>
<p>Rigidez</p> <p>0 – Ausente. 1 – Pequeno ou detectável somente quando ativado por movimentos em espelhos ou outros. 2 – Leve a moderado. 3 – Marcante, mas pode realizar movimento completo da articulação. 4 – Grave, e o movimento completo da articulação se consegue com grande dificuldade.</p>	<p>Bater dos dedos continuamente</p> <p>0 – Normal. 1 – Leve lentidão e/ou redução na amplitude. 2 – Comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento. 3 – Comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que esta realizando. 4 – Realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.</p>
<p>Movimentos das mãos (abrir e fechar rápido)</p> <p>0 – Normal. 1 – Lentidão leve e/ou redução em amplitude 2 – Comprometimento moderado. Fadiga precoce bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento. 3 – Comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que esta realizando. 4 – Realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.</p>	<p>Movimentos rápidos alternados das mãos</p> <p>0 – Normal. 1 – Lentidão leve e/ou redução em amplitude. 2 – Comprometimento moderado. Fadiga precoce bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento. 3 – Comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que esta realizando. 4 – Realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.</p>

<p>Agilidade da perna (calcanhar no chão)</p> <p>0 – Normal. 1 – Lentidão leve e/ou redução em amplitude. 2 – Comprometimento moderado. Fadiga precoce bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento. 3 – Comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que esta realizando. 4 – Realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.</p>	<p>Levantar de uma cadeira</p> <p>0 – Normal. 1 – Lento: ou pode precisar de mais de uma tentativa. 2 – Levanta-se apoiando os braços na cadeira. 3 – Tende a cair para trás e pode tentar se levantar mais de uma vez, mas consegue se levantar. 4 – Incapaz de levantar-se sem ajuda.</p>
<p>Postura</p> <p>0 – Normal em posição ereta. 1 – Não bem ereto, levemente curvado para frente: pode ser normal para pessoas mais velhas. 2 – Moderadamente curvado para frente, definitivamente anormal, pode inclinar-se um pouco para os lados. 3 – Acentuadamente curvado para frente com cifose, inclinação moderada para uns dos lados. 4 – Bem fletido com anormalidade acentuada da postura.</p>	<p>Marcha</p> <p>0 – Normal. 1 – Anda lentamente: pode arrastar os pés com pequenas passadas, mas não há festinação ou propulsão. 2 – Anda com dificuldade mas precisa de pouca ou nenhuma ajuda: pode apresentar alguma festinação, passos curtos ou propulsão. 3 – Comprometimento grave da marcha, necessitando de ajuda. 4 – Não consegue andar sozinho, mesmo com ajuda.</p>
<p>Estabilidade postural</p> <p>0 – Normal. 1 – Retropulsão, mas se recupera sem ajuda. 2 – Ausência de resposta postural: cairia se não fosse ajudado pelo examinador. 3 – Muito estável, tende a perder o equilíbrio espontaneamente. 4 – Incapaz de ficar ereto sem ajuda.</p>	<p>Bradicesia e hipocinesia corporal</p> <p>0 – Nenhum. 1 – Lentidão mínima. Pode ser normal em algumas pessoas: Possível redução na amplitude. 2 – Movimento definitivamente anormal. 3 – Lentidão moderada. Pobreza de movimentos ou com pequena amplitude. 4 – Lentidão acentuada. Pobreza de movimentos ou com pequena amplitude.</p>

ANEXO 5 - ESCALA DE ATIVIDADES DA VIDA DIÁRIA DE SCHWAB E ENGLAND

100%	Completamente independente. Capaz de realizar afazeres diários sem dificuldades ou lentidão. Não percebe qualquer dificuldade.
90%	Completamente independente. Capaz de realizar afazeres diários, mas com alguma dificuldade ou lentidão. Pode gastar o dobro do tempo. Começa a perceber dificuldades.
80%	Completamente independente na maioria dos afazeres. Gasta duas vezes mais tempo. Consciente da dificuldade e lentidão.
70%	Não completamente independente. Mais dificuldades com alguns afazeres. Três a quatro vezes mais lento em alguns afazeres. Gasta a maior parte do tempo fazendo as atividades diárias.
60%	Alguma dependência. Pode ainda realizar a maioria dos afazeres, mas extremamente lento e com muito esforço. Erros. Alguns afazeres impossíveis de serem realizados.
50%	Mais dependente. Precisa de ajuda com a maioria dos afazeres. Dificuldade para todas as atividades.
40%	Muito dependente. Necessita de ajuda para a maioria dos afazeres. Realiza muito pouco sozinho.
30%	Com esforço faz alguma coisa sozinho ou começa a fazer sozinho. Necessita de muita ajuda.
20%	Não realiza nada sozinho. Invalidez grave.
10%	Totalmente dependente. Completamente inválido.
0	Funções vegetativas não funcionam, tais como deglutir, urinar e defecar. Confinado ao leito.