

# Prevalência de depressão na doença de Parkinson

Prevalence of depression in Parkinson's disease

TATIANA IURIKO KAWASAKI NAKABAYASHI<sup>1</sup>, MARCOS HORTES NISHIHARA CHAGAS<sup>2</sup>, ANA CAROLINA LEMOS CORRÊA<sup>3</sup>,  
VITOR TUMAS<sup>4</sup>, SONIA REGINA LOUREIRO<sup>5</sup>, JOSÉ ALEXANDRE S. CRIPPA<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Pós-graduanda em Saúde Mental do Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (FMRP-USP).

<sup>2</sup> Pós-graduando em Neurociências do Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica da FMRP-USP.

<sup>3</sup> Médica psiquiatra do Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica da FMRP-USP.

<sup>4</sup> Professor doutor da Divisão de Neurologia da FMRP-USP.

<sup>5</sup> Professor(a) doutor(a) da Divisão de Psiquiatria da FMRP-USP.

Recebido: 29/01/2008 – Aceito: 05/06/2008

## Resumo

**Contexto:** O reconhecimento da prevalência da depressão em pacientes com doença de Parkinson (DP) é necessário para o desenvolvimento de práticas direcionadas ao tratamento da depressão e a melhora na qualidade de vida deles. **Objetivo:** Identificar na literatura indexada estudos relacionados à prevalência de depressão na DP, visto que normalmente há sub-reconhecimento e subdiagnóstico da comorbidade. **Métodos:** Levantamento de artigos no PubMed, LILACS e SciELO que cumpriram com as palavras-chave: *prevalence, depression* e Parkinson. Critérios para inclusão: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol, sem limite de tempo. Excluíram-se artigos relacionados ao tratamento da DP e validação de escalas. **Resultados:** Selecionaram-se 20 artigos com taxas de prevalência de depressão de 1,8% a 68,1%. Seis estudos foram casos-controle, dois foram coortes, um, longitudinal prospectivo e 13, transversais. Quanto à técnica de avaliação, oito empregaram entrevista clínica, nove utilizaram apenas instrumentos de auto-avaliação, um empregou entrevista clínica e instrumentos de auto-avaliação e quatro consultaram bancos de dados. **Conclusões:** A prevalência de depressão variou de acordo com a metodologia, porém, em geral, as taxas foram bastante elevadas. Evidenciou-se a necessidade de definições mais precisas sobre depressão na DP para se estabelecer uma taxa de prevalência mais acurada.

*Nakabayashi TIK, et al. / Rev Psiq Clín. 2008;35(6):219-27*

**Palavras-chave:** Prevalência, depressão, Parkinson.

## Abstract

**Background:** The recognition of depression prevalence in Parkinson's disease (PD) is necessary for the development of treatment techniques as well as the improvement in the patient's quality of life. **Objective:** To identify in the literature studies related to the prevalence of depression in PD. **Methods:** The search for articles was based on PubMed, LILACS and SciELO matching the key-words prevalence, depression and Parkinson. Inclusion criteria of articles were: papers in English, Portuguese and Spanish; without time limitation. Articles related to the treatment of PD and to the validation of scales were excluded. **Results:** A total of 20 studies were selected, including six case-control studies, 3 longitudinal (2 cohort) studies, and 43 non-sectional studies. Prevalence rates ranged from 1.8% to 68.1%. Concerning the evaluation of techniques employed, eight studies used clinical interviews, nine used just self-report instruments, one utilized clinical interviews and self-report instruments and four consulted data bases. **Discussion:** The prevalence of depression varied according to the methodology, however, in general, rates proved

to be considerably elevated. The analysis reveals the necessity of more precise and consensual definitions regarding depression in PD so that more accurate prevalence rates can be obtained.

*Nakabayashi TIK, et al. / Rev Psiq Clín. 2008;35(6):219-27*

**Key-words:** Prevalence, depression, Parkinson.

## Introdução

A doença de Parkinson (DP) é uma doença progressiva e crônica do sistema nervoso, envolvendo os gânglios da base e resultando em perturbações no tônus muscular, posturas anormais e movimentos involuntários<sup>1</sup>. Pode ser considerada a segunda doença neurodegenerativa senil mais comum, acometendo cerca de 1% a 2% da população acima dos 65 anos de idade<sup>2</sup>.

Os sintomas motores mais comuns entre os pacientes acometidos pela doença são rigidez muscular, tremor de repouso, instabilidade postural e bradicinesia, e o diagnóstico clínico é feito por exclusão.

Os sintomas depressivos são as manifestações não-motoras mais freqüentes entre os pacientes acometidos pela DP<sup>3</sup>. Porém, o diagnóstico da depressão como transtorno de humor em pacientes com DP é dificultado pela sobreposição de sintomas depressivos com os referentes à doença motora. Sintomas como alterações no sono e apetite, perda de peso, perda de interesse e concentração, comprometimento da memória e redução da libido são comuns tanto em pacientes com depressão quanto em pacientes com DP<sup>4</sup>.

De acordo com O'Sullivan e Schmitz<sup>5</sup>, há cinco classificações da DP: parkinsonismo idiopático, cuja etiologia é desconhecida e refere-se aos pacientes portadores da DP verdadeira (seu diagnóstico é essencialmente clínico, portanto, antes de ser feito, deve-se excluir tremor essencial até 20 vezes mais freqüente e outras causas de parkinsonismo<sup>6</sup>; parkinsonismo pós-infeccioso (ou pós-encefálico), cuja causa é atribuída à encefalite viral; parkinsonismo tóxico, cujos sintomas que caracterizam a doença ocorrem em indivíduos expostos a agentes químicos, venenos industriais e algumas drogas; parkinsonismo arteriosclerótico (ou vascular), cujos sintomas podem estar diretamente relacionados a lesões no tronco cerebral, envolvendo a substância negra, os tratos nigroestriais ou gânglios da base; parkinsonismo atípico, que representa um grupo de várias patologias, cuja DP aparece associada a outras anormalidades neurológicas.

Segundo Starkstein e Mayberg<sup>7</sup> (1993 *apud* Marsh, 2000, p. 18), mais de 90% dos pacientes com DP idiopática sofrem ou já sofreram de complicações psiquiátricas, entre elas, depressão maior.

Na revisão de estudos sobre prevalência de depressão na DP realizada por Cummings<sup>3</sup>, verificou-se que as taxas de prevalência de depressão variaram de 4% a 70%.

Segundo o autor, tal diversidade de valores pode relacionar-se às características da população estudada, aos critérios diagnósticos utilizados tanto para depressão quanto para a DP, aos instrumentos não padronizados de avaliação e aos tipos de transtornos depressivos incluídos nos estudos.

O objetivo da revisão foi identificar na literatura indexada estudos relacionados à prevalência de depressão na doença de Parkinson (DP), pois a depressão como comorbidade psiquiátrica se mostra subdiagnosticada, principalmente pela sobreposição dos próprios sintomas da DP. Assim, considera-se que o reconhecimento da real prevalência da depressão e de suas relações com os sintomas motores, idade de início da DP e tempo de doença em pacientes com DP pode possibilitar o desenvolvimento de práticas direcionadas ao tratamento da depressão e à melhora na qualidade de vida de tais pacientes.

## Métodos

Procedeu-se à pesquisa sistemática nos indexadores eletrônicos PubMed, LILACS e SciELO, visando à identificação de artigos indexados com as seguintes palavras-chave: *prevalence*, *depression* e Parkinson. Os critérios estabelecidos para a inclusão dos artigos foram: estudos relativos à prevalência de depressão na DP; nos idiomas inglês, português e espanhol; e sem limite de tempo. Excluíram-se os artigos relacionados exclusivamente ao tratamento da DP e que objetivaram a validação de escalas de depressão na DP.

## Resultados

Com o cruzamento das palavras-chave, foram encontradas, no PubMed, 269 referências, oito no LILACS e quatro no SciELO, totalizando 281 estudos. Após a identificação dos artigos, procedeu-se à leitura dos resumos para a seleção dos estudos a ser analisados. Aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão, selecionaram-se 20 artigos a respeito da prevalência da depressão na DP. Tais produções foram publicadas entre junho de 1981 e março de 2007 e os estudos foram desenvolvidos em diversos países, com destaque para os Estados Unidos, Espanha e Holanda.

Estão organizadas, a seguir, as peculiaridades dos estudos quanto: a) aos delineamentos adotados; b) às fontes e aos instrumentos de coleta das informações; e c) aos principais resultados obtidos.

## Delineamento dos estudos

Em relação aos delineamentos empregados nos estudos, identificaram-se três tipos: estudos transversais, casos-controle (Tabela 1) e coorte.

### *Estudos transversais*

Identificaram-se 13 estudos transversais com prevalência de depressão variando entre 2,7%<sup>8</sup> e 68,1%<sup>9</sup>. A mediana encontrada foi de 35,6%.

Em relação aos estudos, observa-se grande variação nos resultados encontrados e isso, possivelmente, se deve aos diferentes tipos de instrumentos utilizados, e nos estudos foram utilizados instrumentos de auto-avaliação, heteroavaliação e entrevistas clínicas.

### *Estudos casos-controle*

Encontraram-se seis estudos casos-controle com taxa de prevalência variando entre 1,8%<sup>8</sup> e 47,2%<sup>10</sup> e mediana de 26,8%, e, com exceção do estudo de Hantz *et al.*, as taxas de prevalências foram maiores que as taxas de depressão encontradas nos controles. Os grupos controle utilizados nos estudos foram: sujeitos saudáveis<sup>8,10-12</sup>, sujeitos com osteoartrite<sup>13</sup> e sujeitos com diabetes melito<sup>14</sup>.

### *Estudos coortes*

Entre os estudos selecionados, encontraram-se dois estudos coortes, e nos dois casos, um maior risco relativo de desenvolver DP em pacientes que apresentavam sintomas depressivos. O risco relativo de pacientes com sintomas depressivos desenvolverem depressão foi de 2,4 e 3,13<sup>15,16</sup>.

O estudo de Rojo *et al.*<sup>17</sup>, apesar de ser colocado nessa categoria, é um estudo longitudinal prospectivo. Nesse estudo, 352 pacientes com DP foram avaliados em dois pontos no tempo com diferença média de 2,7 anos (desvio-padrão de 1,6) entre as avaliações, e entre os achados destacam-se: a) não houve diferenças estatísticas entre os sintomas depressivos presentes na primeira e segunda visitas; b) 25% dos sujeitos sem sintomas depressivos na primeira visita passaram a apresentá-los na segunda visita; c) 9% dos pacientes com sintomas depressivos pioraram na segunda visita.

Por esses estudos avaliarem risco relativo e não a prevalência da depressão, não foram incluídos na tabela 1, referente aos delineamentos dos estudos encontrados na revisão.

### Fontes de dados e instrumentos de coleta de informações

Em relação à estratégia de avaliação e/ou obtenção de informações a respeito da presença de depressão nos pacientes com DP (Tabelas 2 e 3), os estudos foram organizados de acordo com o emprego de: a) entrevista clínica<sup>8,13,14,18-22</sup>; b) instrumentos estruturados de auto-avaliação<sup>8-10,14,17,23-25</sup>;

c) entrevista clínica e instrumentos de auto-avaliação<sup>11</sup>; e d) consulta em banco de dados<sup>12,15,16,26</sup>.

## Principais resultados obtidos

### *Prevalência de depressão na DP*

Observando os dados relatados, verificou-se que não houve um consenso quanto à taxa de prevalência de depressão na DP, e esta variou de 1,8%<sup>8</sup> a 68,1%<sup>9</sup>, com mediana igual a 32,2%. A idade média dos participantes dos estudos variou de 45,2<sup>18</sup> a 78,6 anos<sup>14</sup>, com mediana igual a 68,1 anos e duração média da DP de 1,8<sup>11</sup> a 11,9 anos<sup>9</sup>, com mediana igual a 6,8 anos. As amostras variaram de 45<sup>18</sup> a 68.928 participantes<sup>16</sup>, com mediana igual a 106 participantes.

Como já citado, a sobreposição de sintomas entre a DP e a depressão é uma das grandes dificuldades encontradas para a identificação da depressão. O estudo de Hoogendijk *et al.*<sup>19</sup> utilizou dois métodos diagnósticos para calcular a prevalência de depressão maior. No método exclusivo, sintomas depressivos que estavam associados a mudanças nos sinais e sintomas da DP ou sintomas depressivos que respondiam à medicação dopaminérgica não foram considerados no momento do diagnóstico. No método inclusivo, todos os sintomas depressivos foram considerados. A prevalência no método exclusivo foi 13% e no método inclusivo, 23%.

### *Depressão, gênero e idade*

Em relação às associações existentes entre sexo e depressão na DP, em apenas dois estudos se verificou associação positiva entre o sexo feminino e a depressão em pacientes com DP<sup>17,27</sup>. A respeito da idade, Mayeux *et al.*<sup>10</sup> e Santamaria *et al.*<sup>11</sup> identificaram que os pacientes com DP com depressão eram mais jovens comparados aos pacientes com DP sem esse transtorno de humor. Esses autores também observaram que a manifestação da depressão poderia ocorrer anos antes do primeiro sintoma parkinsoniano.

### *Depressão e sintomas motores*

Dos estudos selecionados, 11<sup>10,11,13,14,17,18,21-24,27</sup> descrevem a relação entre a presença de depressão ou sintomas depressivos e os sintomas motores. Em todos os estudos, constatou-se correlação positiva entre piora do quadro motor, medida por escalas neurológicas específicas, e presença de depressão, corroborando a hipótese de que, ao comparar pacientes deprimidos e não deprimidos, o quadro motor é mais grave na presença de sintomas depressivos.

Ainda em relação ao quadro motor, Errea e Ara<sup>27</sup> descreveram correlação positiva entre a presença de flutuações motoras e sintomas depressivos. Outro aspecto abordado nesse estudo foi o lado de predominância da DP, e a presença de sintomas depressivos não se relacionou com o lado de início dos sintomas motores.

**Tabela 1.** Estudos a respeito da prevalência da depressão em pacientes com DP organizados de acordo com delineamento do estudo e dados a respeito da caracterização da amostra

Referência (ano)	Prevalência de depressão (%) (M/F)	Amostra n (M/F)	Característica da amostra	Idade média em anos (Desv P)	Duração média da DP em anos (Desv P)
<b>Delineamento caso-controle</b>					
Mayeux <i>et al.</i> (1981) <sup>10</sup>		86 (49/37)			
Caso	47,2 (ND)	55 (43/12)	Pacientes com DP sem demência e sem grave prejuízo de cognição, memória e percepção; esposos dos pacientes como controle	67,5 (8,7)	9,0 (9,7)
Controle	12,9 (ND)	31 (06/25)		64,8 (8,8)	–
Santamaria <i>et al.</i> (1986) <sup>11</sup>		57 (27/30)			
Caso	32 (36/64)	34 (17/17)	Pacientes com DP de início recente (até quatro anos de duração) e sem uso de drogas dopaminérgicas; esposos dos pacientes como controle	60,6 (9,0)	1,8 (1,0)
Controle	17 (25/75)	23 (10/13)		57,4 (8,3)	–
Hantz <i>et al.</i> (1994) <sup>8</sup>		112 (56/56)			
Entrevista clínica					
Caso	1,8* (ND)		Pacientes ambulatoriais com DP idiopática identificados na comunidade via registro em hospitais públicos, hospitais privados, clínicas e outros em doze anos; controle emparelhado por sexo, idade e escore obtido no BADLI. Escore mínimo de 20 no MMSE	70,0 (ND)	ND
Controle	1,8* (ND)	56 (28/28)		70,0 (ND)	–
GHQ					
Caso	26,8 (ND)	56 (28/28)			
Controle	14,3 (ND)				
Tandberg <i>et al.</i> (1996) <sup>14</sup>		403 (206/197)			
DP	24,1 (ND)	203 (104/99)	Pacientes com DP idiopática, diabetes melito e idosos considerados saudáveis da comunidade combinados por sexo e idade	72,4 (8,3)	ND
Diabetes melito	11,0 (ND)	100 (51/49)		72,7 (8,2)	–
Saudável	4,0 (ND)	100 (51/49)		72,8 (8,2)	–
Shiba <i>et al.</i> (2000) <sup>12</sup>		392 (242/150)			
Caso	24,0 (49/51)	196 (121/75)	Registros de pacientes com DP identificados no Rochester Epidemiology Project (Mayo Clinic e hospitais filiados) entre 1976 e 1995; controle obtido na mesma comunidade emparelhado por sexo e idade	ND	ND
Controle	14,8 (52/48)	196 (121/75)		ND	–
Barrero <i>et al.</i> (2005) <sup>13</sup>		89 (46/43)			
Caso	29,2 (36/64)	48 (25/23)	Pacientes com DP; controle selecionado aleatoriamente por sexo e idade e com doença osteoarticular sem sintomas neurológicos	70,1 (9,5)	9,8 (5,5)
Controle	12,2 (0/100)	41 (21/20)		70,4 (9,5)	–
<b>Transversais</b>					
Dooneief <i>et al.</i> (1992) <sup>26</sup>	7,0 (71/29)	129 (90/39)	Registros de pacientes com DP idiopático identificados no Columbia-Presbyterian Medical Center entre março de 1983 e setembro de 1984 com início da doença aos 40 anos ou mais	71,5 (9,3)	6,8 (4,2)
Kostic <i>et al.</i> (1994) <sup>20</sup>		169 (106/63)			
DP de início precoce	47,1** (70/30)	70 (51/19)	Pacientes consecutivos com DP idiopático	50,0 (8,9)	6,8 (4,7)
DP de início tardio	30,3** (53/47)	99 (55/44)		63,7 (5,8)	4,4 (2,8)
Hantz <i>et al.</i> (1994) <sup>8</sup>	2,7* (0/100)	73	Pacientes ambulatoriais com DP idiopático identificados na comunidade via registro em hospitais públicos, hospitais privados, clínicas e outros em doze anos. Escore mínimo de 20 no MMSE	68,0 (ND)	ND
Tandberg <i>et al.</i> (1996) <sup>14</sup>	7,7* (39/61)	235 (ND)	Pacientes com DP idiopático da comunidade	78,6 (7,4)	8,0 (7,6)
Hoogendijk <i>et al.</i> (1998) <sup>19</sup>					
Método inclusivo	23,0* (56/44)	100 (50/50)	Pacientes ambulatoriais com DP que obtiveram escore mínimo de 24 no MMSE	64,0 (8,2)	8,2 (6,1)
Método exclusivo	13,0* (54/46)				
Errea e Ara (1999) <sup>27</sup>	56,0 (39/61)	111 (58/53)	Todos os pacientes com DP de Comarca del Bajo, Teruel, Espanha	72,5 (8,9)	7,7 (5,3)
Schrag <i>et al.</i> (2001) <sup>23</sup>	55,7 (ND)	97 (50/47)	Registros de pacientes com diagnóstico ou suspeita de DP, com tremor iniciado depois dos 50 anos de idade, identificados em quinze centros médicos em Londres. Excluídos pacientes com DP atípico, vascular, farmacológico e demencial	73,0 (11,3)	5,8 (4,9)
Shulman <i>et al.</i> (2001) <sup>24</sup>	36,0 (ND)	99 (52/47)	Pacientes com DP e respondentes ao tratamento com levodopa e escore mínimo de 25 no MMSE	67,4 (8,0)	6,9 (5,7)
Shulman <i>et al.</i> (2002) <sup>25</sup>	44,0 (ND)	101 (49/52)	Pacientes com DP e respondentes ao tratamento com levodopa e escore mínimo de 25 no MMSE	68,1 (9,4)	7,8 (5,5)
Zach <i>et al.</i> (2004) <sup>9</sup>	68,1 (ND)	141 (78/63)	Pacientes com DP ambulatoriais com mínimo de cinco anos de duração da doença e estágio entre 2 e 3 no H-Y	68,1 (8,5)	11,9 (5,1)
Prado e Barbosa (2005) <sup>21</sup>	38,3 (ND)	60 (34/26)	Pacientes consecutivos com DP	64,8 (11,6)	4,4 (ND)
Wichowicz <i>et al.</i> (2006) <sup>22</sup>	35,0 (43/57)	100 (52/48)	Pacientes consecutivos com DP idiopático	66,0 (9,3)	6,7 (ND)
Bertucci <i>et al.</i> (2007) <sup>18</sup>	35,6 (62/38)	45 (28/17)	Pacientes com DP idiopática de início precoce respondentes ao tratamento com levodopa; pacientes sem diagnóstico de depressão como controle	46,2 (8,4)	10,2 (7,6)

M: masculino; F: feminino; Desv P: desvio-padrão; ND: nada a declarar.

\*Depressão maior; \*\*Depressão maior + depressão menor.

**Tabela 2.** Estudos a respeito da prevalência da depressão em pacientes com DP que empregaram somente entrevista clínica, somente auto-avaliação, entrevista clínica com auto-avaliação e obtenção de informações em banco de dados

Referência (ano)	Prevalência de depressão (%) (M/F)	Amostra n (M/F)	Depressão		Doença de Parkinson e cognição		
			Critério diagnóstico	Instrumentos	Critério diagnóstico	Instrumentos	
<b>Entrevista clínica</b>							
Hantz <i>et al.</i> (1994) <sup>8</sup>		185 (89/96)					
Estudo I	2,7* (0/100)	73 (33/40)					
Estudo II: Caso	1,8* (ND)	56 (28/28)	SCID-NP (DSM-III-R)	BADLI	Avaliação médica Presença de sinais motores típicos	CRSES H-Y MMSE	
Controle	1,8* (ND)	56 (28/28)					
Kostic <i>et al.</i> (1994) <sup>20</sup>		169 (106/63)					
DP de início precoce	47,1** (70/30)	70 (51/19)	RDC	HAM-D (21 itens) (ND)	Não citado	H-Y MMSE NWDS	
DP de início tardio	30,3** (53/47)	99 (55/44)					
Hoogendijk <i>et al.</i> (1998) <sup>19</sup>							
Método inclusivo	23,0* (56/44)	100 (50/50)	DSM-III-R (entrevista semi-estruturada)	HAM-D (17 itens) (ND)	Não citado	MMSE	
Método exclusivo	13,0* (54/46)						
Tandberg <i>et al.</i> (1996) <sup>14</sup>							
Estudo	7,7* (39/61)	235 (ND)	DSM-III-R (entrevista semi-estruturada)	MADRS (7-19) Leve (20-34) Moderado (34) Grave	Larsen <i>et al.</i> , 1994	MMSE UPDRS	
Barrero <i>et al.</i> (2005) <sup>13</sup>		89 (46/43)					
Caso	29,2 (36/64)	48 (25/23)	HAM-D (como indicativo)	HAM-D (ND)	UKPDSBB	H-Y UPDRS	
Controle	12,2 (0/100)	41 (21/20)					
Prado e Barbosa (2005) <sup>21</sup>							
Estudo	38,3 (ND)	60 (34/26)	CIS-R	HAM-D (17 itens) (7-17) Leve (18-24) Moderado (25 <) Grave	LBBDC	H-Y MMSE S-E UPDRS	
Wichowicz <i>et al.</i> (2006) <sup>22</sup>							
Estudo	35,0 (43/57)	100 (52/48)	DSM-IV (NE)	MADRS (20-28) Moderado (29 <) Grave	UKPDSBB	H-Y MMSE S-E UPDRS	
Bertucci <i>et al.</i> (2007) <sup>18</sup>		45 (28/17)					
Caso	35,6 (62/38)	16 (10/06)	DSM-IV (NE)	HAM-D (17 itens) (8-18) Leve (18-24) Moderado (24 <) Grave	Presença de, no mínimo, dois sintomas ou sinais motores típicos	H-Y MMSE S-E UPDRS	
Controle	–	29 (18/11)					
<b>Auto-avaliação</b>							
Mayeux <i>et al.</i> (1981) <sup>10</sup>		86 (49/37)					
Caso	47,2 (ND)	55 (43/12)	BDI (como indicativo)	ADL BDI (10-17) Leve (18-24) Moderado (25-30) Grave	Avaliação médica	BNT MMSE PDE WAIS	
Controle	12,9 (ND)	31 (06/25)					
Hantz <i>et al.</i> (1994) <sup>8</sup>		185 (89/96)					
Estudo I	34,2 (ND)	73 (33/40)					
Estudo II: Caso	26,8 (ND)	56 (28/28)	GHQ (como indicativo)	BADLI GHQ (5 <)	Avaliação médica	CRSES H-Y MMSE	
Controle	14,3 (ND)	56 (28/28)					
Tandberg <i>et al.</i> (1996) <sup>14</sup>		403 (206/197)					
DP	24,1 (ND)	203 (104/99)					
Diabetes melito	11,0 (ND)	100 (51/49)	BDI (como indicativo)	BDI (17 <)	Larsen <i>et al.</i> , 1994	Não foi empregado	
Saudável	4,0 (ND)	100 (51/49)					
Errea e Ara (1999) <sup>27</sup>							
Estudo	56,0 (39/61)	111 (58/53)	GDS (como indicativo)	GDS (10 <)	UKPDSBB	H-Y MMSE UPDRS	



**Tabela 2.** Estudos a respeito da prevalência da depressão em pacientes com DP que empregaram somente entrevista clínica, somente auto-avaliação, entrevista clínica com auto-avaliação e obtenção de informações em banco de dados (continuação)

Referência (ano)	Prevalência de depressão (%) (M/F)	Amostra n (M/F)	Depressão		Doença de Parkinson e cognição		
			Critério diagnóstico	Instrumentos	Critério diagnóstico	Instrumentos	
Schrage <i>et al.</i> (2001) <sup>23</sup>							
Estudo	55,7 (ND)	97 (50/47)	BDI (como indicativo)	BDI (18 <) Moderado	Gibbs <i>et al.</i> , 1989	H-Y MMSE PDQ-39 S-E UPDRS	
Shulman <i>et al.</i> (2001) <sup>24</sup>							
Estudo	36,0 (ND)	99 (52/47)	BDI (como indicativo)	BAI BDI (10 <) PSQI	Não citado	FSS H-Y MMSE S-E UPDRS	
Shulman <i>et al.</i> (2002) <sup>25</sup>							
Estudo	44,0 (ND)	101 (49/52)	BDI (como indicativo)	BAI BDI (10 <) PSQI	Avaliação médica	FSS H-Y MMSE S-E UPDRS	
Rojo <i>et al.</i> (2003) <sup>17</sup>							
Estudo I	56,9 (29/71)	353 (145/208)	GDS (como indicativo)	GDS (11-20) (20 <)	BBC	H-Y MMSE S-E UPDRS	
Estudo II: Avaliação A	59,2 (ND)	184 (74/110)					
Estudo II: Avaliação B	58,7 (ND)						
Zach <i>et al.</i> (2004) <sup>9</sup>							
Estudo	68,1 (ND)	141 (78/63)	PDQ-39 (como indicativo)	PDQ-39 (dimensão "bem-estar emocional")	UKPDSBB	H-Y PDQ-39 UPDRS	
<b>Entrevista clínica e auto-avaliação</b>							
Santamaria <i>et al.</i> (1986) <sup>11</sup>		57 (27/30)					
Caso	32 (36/64)	34 (17/17)	DSM-III (NE)	BDI (10-17) (18-24) (25-30)	Presença de, no mínimo, dois sintomas ou sinais motores típicos	CUS MMSE NWDS	
Controle	17 (25/75)	23 (10/13)					
<b>Banco de dados****</b>							
Dooneief <i>et al.</i> (1992) <sup>26</sup>							
Estudo	7,0 (71/29)	129 (90/39)	DSM-III-R (NE)	Não foi empregado	Não citado	Não foi empregado	
Shiba <i>et al.</i> (2000) <sup>12</sup>							
Caso	24,0 (49/51)	196 (121/75)	DSM-IV (NE)	Não foi empregado	H-ICDA	Não foi empregado	
Controle	14,8 (52/48)	196 (121/75)					
Schuurman <i>et al.</i> (2002) <sup>16</sup>							
Com depressão	1,4*** (ND)	1.358 (463/895)	ICHPPC-2	Não foi empregado	ICHPPC-2	Não foi empregado	
Sem depressão	—	67.570 (33.031/34.539)					
Leentjens <i>et al.</i> (2003) <sup>15</sup>							
Caso	9,2 (ND)	338 (162/176)	ICHPPC-2	Não foi empregado	ICHPPC-2	Não foi empregado	
Controle	4,0 (ND)	32.077 (ND)					

M: masculino; F: feminino; ND: nada a declarar; NE: não especificado.

ADL: Activities of Daily Living; BADL: Barthel Activities of Daily Living Index; BAI: Beck Anxiety Inventory; BBC: Brain Bank Criteria; BDI: Beck Depression Inventory; BNT: Boston Naming Test; CIS-R: Clinical Interview Schedule-Revised; CRSES: Columbia Rating Scale for Extraparallel Symptoms; CUS: Columbia University Parkinson Rating Scale; DSM-III-R: Diagnostic and Statistical Manual, Revised Third Edition; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual, Fourth Edition; FSS: Fatigue Severity Scale; GDS: Geriatric Depression Scale; GHQ: General Health Questionnaire; H-Y: Hoehn and Yahr Scale; H-ICDA: International Classification of Diseases Adapted Code for Hospitals; HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale; ICHPPC-2: International Classification of Health Problems in Primary Care; LBDDC: London Brain Bank Diagnosis Criteria; MADRS: Montgomery and Asberg Depression Rating Scale; MMSE: Mini-Mental State Examination; NWDS: Northwestern Disability Scale; PDE: Parkinson Disease Evaluation; PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; RDC: Research Diagnostic Criteria; SCID-NP: Structured Clinical Interview for DSM-III-R Non-Patient Version; S-E: Schwab and England Disability Scale; UKPDSBB: United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale.

\* Depressão maior.

\*\* Depressão maior + depressão menor.

\*\*\* Indivíduos com DP e depressão.

\*\*\*\* Consultaram-se os seguintes bancos de dados para a obtenção dos dados: Columbia-Presbyterian Medical Center (Dooneief *et al.*, 1992), Registration Network Family Practices (Schuurman *et al.*, 2002; Leentjens *et al.*, 2003) e Rochester Epidemiology Project (Shiba *et al.*, 2000).

**Tabela 3.** Métodos empregados para estudo da prevalência da depressão na DP, os critérios diagnósticos mais utilizados e os instrumentos mais aplicados nos estudos

Método empregado	Prevalência de depressão (%) (Med)	Depressão		Doença de Parkinson e cognição	
		Critério diagnóstico	Instrumentos	Critério diagnóstico	Instrumentos
Entrevista clínica	1,8-47,1 (29,2)	DSM-III-R (3/8) DSM-IV (2/8) CIS-R (1/8) HAM-D (1/8) RDC (1/8)	HAM-D (5/8) MADRS (2/8) BADLI (1/8)	Avaliação clínica (2/8) UKPDSBB (2/8) LBBDC (1/8) Outros critérios (1/8) Não citado (2/8)	MMSE (7/8) H-Y (6/8) UPDRS (5/8) Outros (3/8)
Instrumentos de auto-avaliação	24,1-68,1 (51,4)	BDI (5/9) GDS (2/9) GHQ (1/9) PDQ-39 (1/9)	BDI (5/9) BAI (2/9) GDS (2/9) PSQI (2/9) ADL (1/9) BADLI (1/9) GHQ (1/9) PDQ-39 (1/9)	Avaliação clínica (3/9) UKPDSBB (2/9) Outros critérios (2/9) BBC (1/9) Não citado (1/9)	MMSE (7/9) H-Y (6/9) UPDRS (6/9) S-E (4/9) FSS (2/9) PDQ-39 (2/9) BNT (1/9) CRSES (1/9) PDE (1/9) WAIS (1/9)
Entrevista clínica e instrumentos de auto-avaliação	32 (ND)	DSM-III	BDI	Avaliação clínica	MMSE CUS NWDS
Consulta de bancos de dados*	1,4-24,0 (8,1)	ICHPPC-2 (2/4) DSM-III-R (1/4) DSM-IV (1/4)	Não foi empregado	ICHPPC-2 (2/4) H-ICDA (1/4) Não citado (1/4)	Não foi empregado

Med: mediana; ND: nada a declarar.

ADL: Activities of Daily Living; BADLI: Barthel Activities of Daily Living Index; BAI: Beck Anxiety Inventory; BBC: Brain Bank Criteria; BDI: Beck Depression Inventory; BNT: Boston Naming Test; CIS-R: Clinical Interview Schedule-Revised; CRSES: Columbia Rating Scale for Extraparallel Symptoms; CUS: Columbia University Parkinson Rating Scale; DSM-III-R: Diagnostic and Statistical Manual, Revised Third Edition; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual, Fourth Edition; FSS: Fatigue Severity Scale; GDS: Geriatric Depression Scale; GHQ: General Health Questionnaire; H-Y: Hoehn and Yahr Scale; H-ICDA: International Classification of Diseases Adapted Code for Hospitals; HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale; ICHPPC-2: International Classification of Health Problems in Primary Care; LBBDC: London Brain Bank Diagnosis Criteria; MADRS: Montgomery and Asberg Depression Rating Scale; MMSE: Mini-Mental State Examination; NWDS: Northwestern Disability Scale; PDE: Parkinson Disease Evaluation; PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; RDC: Research Diagnostic Criteria; SCID-NP: Structured Clinical Interview for DSM-III-R Non-Patient Version; S-E: Schwab and England Disability Scale; UKPDSBB: United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale.

\* Consultaram-se os seguintes bancos de dados para a obtenção dos dados: Columbia-Presbyterian Medical Center (Dooneief et al., 1992), Registration Network Family Practices (Schuurman et al., 2002; Leentjens et al., 2003) e Rochester Epidemiology Project (Shiba et al., 2000).

Além disso, Schrag *et al.*<sup>23</sup> e Barrero *et al.*<sup>13</sup> verificaram maior prevalência de depressão em quadros acinéticos, quando há predomínio de rigidez motora, do que naqueles que predominavam tremores ou sintomas mistos. Wichowicz *et al.*<sup>22</sup> constataram que os pacientes com DP com depressão apresentaram maiores pontuações em uma escala para discinesias.

#### Depressão e idade de início da DP

Em relação à idade de início da DP, dez estudos analisaram essa variável, dos quais três<sup>11,14,20</sup> verificaram que os sujeitos com depressão apresentavam menor idade de início da DP; os demais estudos<sup>10,17,18,22,23,26,27</sup> não encontraram correlação estatística entre a idade de início da DP e depressão.

Vale ressaltar que, apesar de o estudo de Kostic *et al.*<sup>20</sup> ter verificado relação positiva entre DP de início precoce e depressão, quando essa variável era controlada pela duração da doença, essa relação estatística não era mais representativa.

#### Depressão e duração da DP

Entre os estudos selecionados, dez<sup>10,13,14,17,18,20,22,23,26,27</sup> avaliaram a relação entre depressão e duração da DP, destes apenas o estudo de Errea e Ara<sup>27</sup> verificou relação

estatística significativa entre a presença de sintomas depressivos e a duração da DP.

#### Depressão como fator de risco para DP

Poucos estudos abordam a depressão como fator para subsequente risco para DP. Em 2002, Schuurman *et al.*<sup>16</sup> realizaram um estudo de coorte retrospectivo e avaliaram, por meio de um banco de dados, 68.928 sujeitos de uma comunidade e observaram que o risco relativo de subsequente DP para sujeitos que apresentavam diagnóstico registrado no banco de dados de transtorno depressivo ou psicose afetiva era de 3,13, corrigido por idade, sexo e condição socioeconômica.

Em um estudo posterior, Leentjens *et al.*<sup>15</sup> avaliaram uma população de 105.416 pessoas e verificaram um risco relativo de subsequente desenvolvimento de DP em sujeitos com diagnóstico de transtorno depressivo de 2,4.

#### Outros achados relevantes

Segundo Santamaria *et al.*<sup>11</sup>, a depressão pode ser considerada um aspecto agravante para a qualidade de vida do paciente. Seguindo essa mesma vertente, Kostic *et al.*<sup>20</sup> sugeriram que a depressão, tanto no início precoce quanto no início tardio da DP, poderia estar relacionada ao prejuízo nas atividades diárias.

Prado e Barbosa<sup>21</sup> encontraram uma correlação positiva entre os sintomas depressivos e prejuízo cognitivo. Estudos de Mayeux *et al.*<sup>10</sup> e Rojo *et al.*<sup>17</sup> apontaram nessa mesma direção. Hantz *et al.*<sup>8</sup> constataram que a frequência da depressão era menor quando excluídos todos os itens do GHQ (*General Health Questionnaire*) relacionados ao desempenho físico dos pacientes.

Santamaria *et al.*<sup>11</sup> levantaram a hipótese de que a DP associada à depressão poderia ser um subgrupo específico da DP na qual a depressão não seria somente um sintoma. Segundo Hoogendijk *et al.*<sup>19</sup>, existiriam dois tipos de pacientes deprimidos com DP: a) comorbidade na qual o paciente com DP seria diagnosticado com depressão, de acordo com o método exclusivo de avaliação; b) “desordem de humor devido à condição médica geral”, de acordo com o DSM-IV, na qual os pacientes com DP teriam sintomas depressivos que flutuariam com os sintomas parkinsonianos e/ou responderiam à medicação dopaminérgica.

Wichowicz *et al.*<sup>22</sup> e Bertucci *et al.*<sup>18</sup> levantaram a possibilidade de a depressão estar associada a uma condição neuronal prejudicada, sendo um fator biológico importante na patogênese da depressão na DP. Barrero *et al.*<sup>13</sup> também encontraram evidências de que o desenvolvimento da depressão em tais pacientes poderia estar fortemente relacionado à presença de, pelo menos, um alelo de curta expansão do receptor canabinoide CB1. Nessa mesma vertente, Mayeux *et al.*<sup>10</sup> consideraram a depressão endógena na DP como uma hipótese a ser mais bem investigada, uma vez que os resultados obtidos não apontaram nenhuma relação entre gravidade da DP e de depressão e 43% dos pacientes da amostra estavam deprimidos antes do início clínico da doença.

## Discussão

Na presente revisão, pode-se observar que as taxas de prevalência de depressão na DP variaram muito (de 1,8% a 68,1%). Essa ampla variação pode ser atribuída a diversos aspectos, tais como: variedade de critérios diagnósticos e de definições utilizadas tanto para depressão quanto para DP, diferentes técnicas de avaliação da depressão e da DP e características da seleção amostral.

Em razão da sobreposição dos sintomas da DP com os de depressão, o diagnóstico da depressão em pacientes com DP foi apontado, na maioria dos estudos, como complexo. Hoogendijk *et al.*<sup>19</sup> demonstraram que, excluindo os sintomas depressivos que possivelmente se associavam à DP, a prevalência da depressão em pacientes com DP foi menor.

Estudos que avaliaram especificamente a depressão maior em pacientes com DP encontraram menores taxas de prevalência quando comparados com estudos que avaliaram sintomas depressivos clinicamente relevantes, distímia e depressão menor<sup>20</sup>.

Hoogendijk *et al.*<sup>19</sup> concluíram que o “humor depressivo” deveria ser considerado sintoma mandatório

para o diagnóstico de depressão maior no DSM-III-R e DSM-IV em pacientes com DP, uma vez que verificaram sobreposição de sintomas depressivos e da DP no que diz respeito aos aspectos referentes a agitação e/ou retardamento psicomotor, perda de interesse e perda de energia e/ou fadiga.

Em relação aos critérios diagnósticos e às definições utilizadas para a DP, segundo achados de Shulman *et al.*<sup>25</sup>, os neurologistas se mostraram propensos a não diagnosticar sintomas neurocomportamentais em avaliações rotineiras em atendimento clínico, falhando, até mesmo, na identificação da presença de depressão, ansiedade e fadiga em mais de 40% dos pacientes.

Diferentes técnicas de avaliação (entrevista clínica ou instrumentos estruturados de auto-avaliação, por exemplo) também contribuíram para a variação da prevalência de depressão em pacientes com DP. Estudos que empregaram entrevista clínica e DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV como critérios diagnósticos apresentaram prevalência de depressão entre 7,0% e 35,6%.

Notou-se certa tendência à elevação da prevalência quando as informações eram provenientes de instrumentos de auto-avaliação. Vale ressaltar que não se deve afirmar a existência do diagnóstico clínico de depressão maior apenas com o uso de instrumentos de auto-avaliação, uma vez que estes têm notas de corte que variam entre os diversos estudos e são muito subjetivas. Comparando os dois estudos desenvolvidos por Tandberg *et al.*<sup>14</sup>, observou-se que, na avaliação que se utilizou um instrumento de auto-avaliação, a prevalência de depressão foi maior. Nesse sentido, Schrag *et al.*<sup>23</sup> levantaram a hipótese de que a auto-avaliação da deterioração de capacidades motoras pelos pacientes com DP poderia influenciar na visão pessimista de suas condições de saúde física e mental. Além disso, as notas de corte ainda não foram bem estabelecidas para a população em questão. Como se pode observar na tabela 2, existem notas de corte diferentes nos estudos como indicativo de presença de depressão.

Outro aspecto que pode contribuir para a elevada variação entre os estudos é o emprego de instrumentos sem a devida especificidade de avaliar a presença da depressão como comorbidade. O estudo de Zach *et al.*<sup>9</sup>, por exemplo, aplicou uma das dimensões do PDQ-39 (bem-estar emocional), um instrumento de qualidade de vida, para avaliar sintomas depressivos em pacientes com DP, e verificou taxa de 68,1%, a mais elevada de todos os resultados encontrados na presente revisão.

Em relação à seleção amostral, critérios de inclusão e exclusão empregados nos estudos e falhas na consulta aos registros de pacientes em bancos de dados podem ter contribuído à subestimação da prevalência de depressão em pacientes com DP. No estudo de Tandberg *et al.*<sup>14</sup>, por exemplo, 22% dos pacientes com depressão maior estavam em tratamento com antidepressivos, o que pode ter gerado menor taxa de prevalência da depressão em sua amostra de pacientes. Já no estudo de



Dooneief *et al.*<sup>26</sup>, a possibilidade de subestimação dos resultados obtidos em relação à incidência de depressão na DP pode ter ocorrido pelo uso do banco de dados (informações perdidas ou não identificadas na revisão dos registros).

## Conclusões

A prevalência de depressão em pacientes com DP variou de acordo com a metodologia empregada, porém as taxas, de modo geral, mostraram-se bastante elevadas.

Em relação a sintomas motores, idade de início da DP e duração da DP, a maioria dos estudos concorda que existe correlação positiva entre depressão e gravidade dos sintomas motores, porém não há relação estatística entre início da DP e duração desta em relação à depressão.

Evidenciou-se a necessidade de definições mais precisas e compartilhadas acerca da depressão na DP para que se possa obter taxa de prevalência mais acurada. Fazem-se necessários estudos futuros que avaliem amostras selecionadas com critérios de inclusão e exclusão especificados e definidos de modo a constituir grupos balanceados quanto aos aspectos clínicos e demográficos, e, ainda, quanto aos instrumentos; a utilização de técnicas de avaliação padronizadas constitui-se condição essencial para a comparação dos dados.

Tais estudos poderão instrumentar práticas terapêuticas com os pacientes com DP, além de contribuir para o avanço do conhecimento no que diz respeito à sobreposição das manifestações depressivas e DP.

## Agradecimentos

Tatiana Iuriko Kawasaki Nakabayashi recebeu bolsa da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp). José Alexandre S. Crippa e Sonia Regina Loureiro receberam bolsa de Produtividade em Pesquisa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Este trabalho teve apoio parcial da Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência (Faepa) do Hospital das Clínicas da FMRP-USP.

## Referências

1. Edwards E, Kitt C, Oliver E, Finkelstein J, Wagster M, McDonald WM. Depression and Parkinson's disease: a new look at an old problem. *Depression and Anxiety*. 2002;16:39-48.
2. De Rijk MC, Tzourio C, Breteler MMB. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the Europarkinson collaborative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62:10-5.
3. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry*. 1992;149:443-54.
4. Rickards H. Depression in neurological disorders: Parkinson's disease, multiple sclerosis and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(1):48-52.
5. O'Sullivan SB, Schmitz TJ. *Fisioterapia: avaliação e tratamento*. 2ª ed. São Paulo: Manole; 1993.
6. Ferraz HB. *Doença de Parkinson: prática clínica e terapêutica*. 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2005.
7. Marsh L. Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease. *Psychosomatics*. 2000;41:15-23.
8. Hantz P, Caradoc-Davies G, Caradoc-Davies T, Weatherall M, Dixon G. Depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry*. 1994;151(7):1010-4.
9. Zach M, Friedman A, Slawek J, Derejko M. Quality of life in Polish patients with long-lasting Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2004;19(6):667-72.
10. Mayeux R, Stern Y, Rosen J, Leventhal J. Depression, intellectual impairment, and Parkinson disease. *Neurology*. 1981;31(6):645-50.
11. Santamaria J, Tolosa E, Valles A. Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology*. 1986;36(8):1130-3.
12. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord*. 2000;15(4):669-77.
13. Barrero FJ, Ampuero I, Morales B, Vives F, Del Castillo JDDL, Hoenicka J, et al. Depression in Parkinson's disease is related to a genetic polymorphism of the cannabinoid receptor gene (CNR1). *Pharmacogenomics Journal*. 2005;5(2):135-41.
14. Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Cummings JL. The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study. *Arch Neurol*. 1996;53(2):175-9.
15. Leentjens AF, Van Den Akker M, Metsemakers JF, Lousberg R, Verhey FR. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord*. 2003;18(4):414-8.
16. Schuurman AG, Van Den Akker M, Ensink KT, Metsemakers JF, Knottnerus JA, Leentjens AF, et al. Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology*. 2002;58(10):1501-4.
17. Rojo A, Aguilar M, Garolera MT, Cubo E, Navas I, Quintana S. Depression in Parkinson's disease: clinical correlates and outcome. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2003;10(1):23-8.
18. Bertucci Filho D, Teive HAG, Werneck LC. Early-onset Parkinson's disease and depression. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65(1):5-10.
19. Hoogendijk WJ, Sommer IE, Tissingh G, Deeg DJ, Wolters EC. Depression in Parkinson's disease: the impact of symptom overlap on prevalence. *Psychosomatics*. 1998;39(5):416-21.
20. Kostic VS, Filipovic SR, Lecic D, Momcilovic D, Sokic D, Sternic N. Effect of age at onset on frequency of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(10):1265-7.
21. Prado RC, Barbosa ER. Depression in Parkinson's disease: study of 60 cases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(3B):766-71.
22. Wichowicz HM, Slawek J, Derejko M, Cubala WJ. Factors associated with depression in Parkinson's disease: a cross-sectional study in a Polish population. *Eur Psychiatry*. 2006;21(8):516-20.
23. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn NP. What contributes to depression in Parkinson's disease?. *Psychological Medicine*. 2001;31(1):65-73.
24. Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ. Comorbidity of the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2001;16(3):507-10.
25. Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2002;8(3):193-7.
26. Dooneief G, Mirabello E, Bell K, Marder K, Stern Y, Mayeux R. An estimate of the incidence of depression in idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1992;49(3):305-7.
27. Errea JM, Ara JR. Depression and Parkinson disease. *Rev Neurol*. 1999;28(7):694-8.