Ellison Fernando Cardoso

**Avaliação do tratamento de
depressão em pacientes com
doença de Parkinson através de
ressonância magnética funcional**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Área de concentração: Radiologia
Orientador: Prof. Dr. Edson Amaro Júnior

São Paulo
2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Cardoso, Ellison Fernando

Avaliação do tratamento de depressão em pacientes com doença de Parkinson através de ressonância magnética funcional / Ellison Fernando Cardoso. -- São Paulo, 2008.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Radiologia.

Área de concentração: Radiologia.

Orientador: Edson Amaro Júnior.

Descritores: 1.Doença de Parkinson 2.Depressão/terapia 3.Imagem por ressonância magnética 4.Estimulação magnética transcraniana 5.Flouxetina

USP/FM/SBD-049/08

Dedico esta tese aos meus pais e a minha esposa.

Agradecimentos

As pessoas as quais gostaria de expressar minha profunda gratidão estão listadas abaixo em ordem alfabética:

- Adriana Lopes Vieira pela realização dos testes neuropsicológicos.
- Antônio Cezário da Cruz pela criatividade na busca de soluções inteligentes e suporte a qualquer horário ao grupo de Ressonância Magnética Funcional.
- Prof. Dr. Carlos Alberto Buchpiguel pela participação na banca de qualificação.
- Bárbara Cristiane Bonetti, pela organização, responsabilidade, sempre ativamente buscando soluções, organizando e tornando possível a coleta dos dados e realização deste trabalho.
- Profa. Dra. Claudia da Costa Leite, pelo incentivo a pesquisa no Setor de Ressonância Magnética, viabilização deste projeto, e apoio durante toda minha formação. E também pela disponibilidade de participar em minha banca de qualificação.
- Prof Dr Edson Amaro Jr., pelo exemplo de dedicação a pesquisa, apoio e orientação deste trabalho, e o constante aprendizado proporcionado pela sua amizade.
- Prof. Dr. Egberto Reis Barbosa, por seu entusiasmo e disponibilidade ao discutir neurologia em especial os aspectos da Doença de Parkinson.
- Prof. Dr. Felipe Fregni pela amizade, dedicação incondicional a pesquisa e orientação na realização deste projeto desde suas fases iniciais até a publicação.
- Dra. Fernanda Martins Maia pela responsabilidade no auxílio, seleção e recrutamento dos pacientes e na aplicação da Estimulação Magnética Transcraniana.

- Prof. Dr. João Ricardo Sato, matemático e brilhante professor, sempre disposto a tirar nossas dúvidas da área estatística.
- Dra. Karen Coracini, pelo auxílio na aplicação da Estimulação Magnética transcraniana.
- Dr. Luciano Magalhães Melo, pela aplicação das escalas de gravidade da doença de Parkinson durante todo este trabalho.
- Martin Luiz Myczkowski, pelo seu trabalho metódico e cuidadoso na aplicação das escalas psiquiátricas.
- Prof. Dr. Marco Antônio Marcolin pelo apoio irrestrito na realização desta pesquisa.
- Prof. Paulo Sérgio Boggio pela realização dos testes neuropsicológicos.
- Prof. Dr. Sérgio Paulo Rigonatti pelo entusiasmo e apoio irrestrito na pesquisa, viabilizando a realização deste trabalho no Laboratório de EMT.
- Prof. Dr. Ricardo Nitrini pela participação na banca de qualificação.
- Demais integrantes do Grupo de Ressonância Magnética Funcional em especial a Fábio Garcia Barros, Marcelo de Maria Felix, Maria da Graça Moreira Martin e Paula Arantes.
- A CAPES pelo suporte financeiro ao longo destes anos.
- Pacientes e familiares com Doença de Parkinson pelo comprometimento que tiveram com o tratamento desta pesquisa.

“O quadrado da hipotenusa é igual à soma dos quadrados dos catetos.”
Pitágoras (582 adC - 507 adC)

Normalização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª edição. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas
Lista de figuras
Lista de tabelas
Lista de gráficos
Resumo
Summary

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	4
3	REVISÃO DA LITERATURA	6
3.1	Doença de Parkinson	7
3.2	Sistemas Dopaminérgicos	13
3.3	Depressão na Doença de Parkinson	20
3.4	Percepção de Faces com diferentes valências emocionais ..	27
3.5	Ressonância magnética funcional	37
3.6	Tratamento da depressão na Doença de Parkinson	44
3.6.1	Terapia farmacológica	45
3.6.1.1	Agonistas dopaminérgicos.....	46
3.6.1.2	Antidepressivos tricíclicos	47
3.6.1.3	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina	47
3.6.1.4	Outros fármacos	48
3.6.2	Estimulação magnética transcraniana.....	48
3.6.3	Eletroconvulsoterapia	50
4	MÉTODOS	52
4.1	Desenho do Estudo	53
4.2	Casuística	54
4.2.1	Ética	54
4.2.2	Pacientes com doença de Parkinson e depressão	55
4.2.3	Pacientes com doença de Parkinson sem depressão	56
4.2.4	Avaliação clínica e psiquiátrica	58
4.3	Ressonância Magnética	59

4.3.1	Equipamento	59
4.3.2	Segurança	59
4.3.3	Posicionamento dos pacientes	60
4.3.4	Ressonância magnética estrutural	60
4.3.5	Ressonância Magnética funcional	62
4.3.5.1	Paradigma	62
4.3.5.2	Apresentação dos estímulos e avaliação de respostas comportamentais	63
4.3.5.3	Análise de Imagens de ressonância magnética funcional	65
4.4	Tratamento da Depressão	67
4.4.1	Estimulação Magnética Transcraniana	67
4.4.1.1	Segurança	67
4.4.1.2	Equipamento	67
4.4.1.3	Procedimento para Estimulação	68
4.4.2	Fluoxetina	69
5	RESULTADOS	70
5.1	Tratamento clínico da depressão	71
5.2	Comparação do padrão de atividade cerebral entre os pacientes com Doença de Parkinson com depressão e sem depressão	74
5.3	Avaliação das mudanças da atividade cerebral induzidas pelo tratamento da depressão com estimulação magnética transcraniana.....	76
5.4	Avaliação das mudanças da atividade cerebral induzidas pelo tratamento da depressão com fluoxetina	78
5.5	Comparação das mudanças da atividade cerebral induzidas pelo tratamento da depressão	80
6	DISCUSSÃO.....	83
6.1	Tratamento clínico da depressão	84

6.2	Comparação do padrão de atividade cerebral entre os pacientes com Doença de Parkinson com depressão e sem depressão	86
6.3	Avaliação das mudanças da atividade cerebral induzidas pelo tratamento da depressão com estimulação magnética transcraniana.....	87
6.4	Avaliação das mudanças da atividade cerebral induzidas pelo tratamento da depressão com fluoxetina	90
6.5	Comparação das mudanças da atividade cerebral induzidas pelo tratamento da depressão	91
7	CONCLUSÕES	93
8	ANEXOS	95
9	REFERÊNCIAS	124
10	APENDICES	135

Lista de Abreviaturas

ABAM	Mapa de ativação cerebral obtido através de análise de variância
ANOVA	Análise de Variância
arMPFC	Porção anterior e rostral do córtex pré frontal medial
ATV	Área tegmentar ventral
BA	Área de Broadmann
BDI	Inventário de Depressão de Beck
BOLD	“Blood Oxygen Level Dependent”
cAMP	Adenosina monofosfato cíclica
cm	Centímetro
DLPFC	Córtex pré-frontal dorsolateral
DP	Doença de Parkinson
ECT	Eletroconvulsoterapia
EMT	Estimulação magnética transcraniana
et. al.	e outros
FLAIR	<i>“Fluid-attenuated inversion recovery”</i>
FOV	Campo de aquisição
GLM	Modelo linear generalizado

HDRS	Escala de depressão de Hamilton
HY	Hoehn e Yahr
IMAO	Inibidor da monoamino-oxidase
ISRS	Inibidor seletivo da recaptação de serotonina
MMSE	Mini exame do estado mental
MPTP	1-metil-4-phenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
oMPFC	Córtex pré-frontal medial porção orbitária
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
prMPFC	Porção posterior e rostral do córtex pré-frontal medial
rCBF	Fluxo sanguíneo regional cerebral
RM	Ressonância Magnética
RMf	Ressonância Magnética Funcional
SE	Índice de atividade diária de Schwab e England
SPECT	Tomografia por emissão de fóton único
SPGR	<i>“spoiled gradient recalled”</i>
SPM	Statistical parametric mapping
SSQ	coeficiente residual da soma dos quadrados
TR	Tempo de repetição

TE	Tempo de eco
t	Tempo
TRODAT	Transportador tropano dopamina
TSH	Hormônio tireostimulante
UPDRS	Escala de gravidade unificada da doença de Parkinson
XBAM	“Brain Activation Mapping”

Lista de Figuras

Figura 01 – Fisiologia do sistema Ubiquitina	12
Figura 02 – Vias dopaminérgicas mesolímbicas	17
Figura 03 – Divisão funcional do córtex pré-frontal medial	33
Figura 04 – Curva da função de resposta hemodinâmica	40
Figura 05 – Desenho dos diferentes paradigmas para de aquisição de RMf.	41
Figura 06 – Diferentes estratégias para avaliação das áreas cerebrais	42
Figura 07 – Desenho do estudo: Avaliação das diferenças da percepção de faces entre pacientes com DP e depressão e sem depressão	53
Figura 08 – Desenho do Estudo: Avaliação dos efeitos do tratamento para depressão	54
Figura 09 – Faces de Eckmann	63
Figura 10 – Aparelho de EMT	67
Figura 11 – Bobina do aparelho de EMT	67
Figura 12 – Mapa de ativação das análises de variância ANOVA (ABAM) comparando a atividade cerebral dos pacientes deprimidos e não deprimidos.	75
Figura 13 – Mapas de ativação das análises de variância ANOVA (ABAM) comparando a atividade cerebral antes e depois do tratamento dos pacientes submetidos EMT	77
Figura 14 – Mapas de ativação das análises de variância ANOVA (ABAM) comparando a atividade cerebral antes e depois do tratamento dos pacientes que receberam fluoxetina	79

Figura 15 – Mapa de ativação cerebral de significativa interação entre a EMT e a fluoxetina no córtex pré-frontal medial ao longo do tempo

80

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Dados demográficos dos pacientes	72
Tabela 2 – Dados clínicos antes e após o tratamento analisados através de ANOVA de dois fatores	72
Tabela 3 – Diferenças de ativação cerebral na percepção de faces entre os pacientes portadores da doença de Parkinson com e sem depressão	75
Tabela 4 – Mudanças de ativação cerebral na percepção de faces induzidas pelo tratamento da depressão através de estimulação magnética transcraniana	79
Tabela 5 – Áreas de significativa interação na ativação cerebral na percepção de faces induzidas pelo tratamento da depressão através de estimulação magnética transcraniana e fluoxetina	80
Tabela 6 – Resumo das mudanças de ativação cerebral na percepção de faces induzidas pelo tratamento da depressão	82

Lista de Gráficos

Gráfico 1 – Gráfico dos inventários de depressão de Beck (BDI).	73
Gráfico 2 – Gráfico das escalas de depressão de Hamilton (HDRS).	73
Gráfico 3 – Gráfico da interação entre a fluoxetina e a EMT no córtex pré-frontal medial.	81

Resumo

Cardoso EF *Avaliação do tratamento de depressão em pacientes com doença de Parkinson através de Ressonância Magnética Funcional* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008.153p.

O circuito neuronal relacionado à depressão na doença de Parkinson (DP), assim como os efeitos da terapia antidepressiva nestes pacientes, não é bem estabelecido. Os métodos de neuroimagem podem levar ao melhor conhecimento da patogênese e também dos mecanismos de ação relacionados a um tipo específico de tratamento. Para avaliar as diferenças da atividade neuronal, comparamos 21 pacientes com DP e diagnóstico de depressão e 16 sem depressão através de ressonância magnética funcional (RMf) em uma tarefa cognitiva que inclui percepção emocional e escolha forçada com duas opções. Estes 21 pacientes deprimidos foram aleatorizados em dois grupos de tratamento por 4 semanas: estimulação magnética transcraniana (EMT) ativa sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (5 Hz EMT – 120% do limiar motor) com pílula placebo e EMT placebo com 20 mg diária de fluoxetina. Os pacientes foram submetidos a um experimento de RMf cujo paradigma foi relacionado a eventos apresentação visual de faces de conteúdo emocional. Os pacientes sem depressão realizaram RMf duas vezes (teste reteste) e os deprimidos quatro vezes (duas vezes antes e duas depois do tratamento). As imagens dos pacientes com DP e depressão demonstraram menor atividade no córtex pré-frontal medial quando comparados aos pacientes com DP sem depressão. Ambos os subgrupos de pacientes com DP e depressão apresentaram melhora significativa e similar dos sintomas da depressão. Após o tratamento com EMT ativa observou-se menor atividade do giro fusiforme esquerdo, do cerebelo e do córtex pré-frontal dorsolateral direito e maior atividade do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e do cíngulo anterior nas imagens de RMf quando comparados àquelas antes do tratamento. Por outro lado a fluoxetina determinou aumento da atividade do córtex pré-motor direito e do córtex pré-frontal medial direito em imagens de RMf realizadas após o tratamento. Observou-se efeito de interação entre os grupos (tempo (pré x pós) versus tipo de tratamento (fluoxetina x EMT)) no córtex pré-frontal medial esquerdo sendo maior o aumento no grupo tratado com EMT. Nossos achados mostraram: 1) padrão diferente de atividade cerebral em pacientes com DP com e sem depressão; 2) efeitos antidepressivos da EMT e da fluoxetina foram semelhantes e significativos; e 3) em pacientes com DP e depressão os efeitos da EMT e fluoxetina são associados a diferentes mudanças da atividade cerebral, e em ambas as áreas encontradas são parte da rede neural relacionada à depressão.

Summary

Cardoso EF *Evaluation of depression treatment in Parkinson's disease patients with functional magnetic resonance* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2008. 153p.

The neural circuitry underlying depression in patients with Parkinson's disease (PD) is unknown, let alone the treatment effects of antidepressant therapy. Neuroimaging methods can give insights into the pathogenesis of depression and also in the mechanisms of action related to specific treatment choice. In order to evaluate differences between PD patients with and without concomitant depression we studied 21 patients with PD and depression and 16 PD patients without depression using fMRI. All patients were examined using an event-related fMRI paradigm based on visual presentation of faces with emotional content in a two options forced choice task. Furthermore the twenty-one PD depressed patients were randomized in two active treatment groups for 4 weeks: active rTMS over left dorsolateral prefrontal cortex (5 Hz rTMS - 120% motor threshold) with placebo pill and sham rTMS with fluoxetine 20 mg/day. Event-related fMRI with emotional stimuli was performed before and after treatment - in two sessions (test and re-test) at each time point. The same test-retest approach was adopted in the group of non-depressed PD patients. The analysis showed significant differences between depressed and non-depressed PD patients in the medial pre-frontal cortex, with reduced activation as detected by BOLD effect in the later group. The two groups of depressed PD patients showed a had a significant treatment effect, and with similar mood improvement. After rTMS treatment, there were brain activity decreases in left fusiform gyrus, cerebellum and right dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and brain activity increases in left DLPFC and anterior cingulate gyrus as compared to baseline. In contrast, after fluoxetine treatment, there was brain activity increases in right premotor and right medial prefrontal cortex. There was a significant interaction effect between groups versus time in the left medial prefrontal cortex, suggesting that the activity in this area changed differently in the two treatment groups. Our findings show that medial prefrontal cortex is a critical area in the depression neural circuitry in PD. Antidepressant effects of rTMS and fluoxetine in PD are associated with changes in different areas of the depression-related neural network.

1 Introdução

Introdução

Descrita por James Parkinson há mais de 180 anos, a doença que leva seu nome é caracterizada clinicamente por tremor em repouso, rigidez, bradicinesia, distúrbio de marcha e instabilidade postural. Estima-se que aproximadamente um milhão de pessoas nos Estados Unidos sejam acometidas pela doença. Como a idade é o principal fator de risco para seu desenvolvimento, espera-se que sua prevalência venha a crescer com aumento da expectativa de vida da população.^{1,2}

Os sintomas motores podem ser efetivamente controlados através de agonistas dopaminérgicos por um período de 5 a 10 anos. A partir de então, a maioria dos pacientes desenvolvem efeitos adversos na forma de discinesia e flutuações da resposta motora e em fases mais tardias ocorre o desenvolvimento de demência, disfunção autonômica e instabilidade postural que não mais respondem à terapia.

Já na descrição da DP em 1870, depressão (descrita como "melancolia") era um dos sintomas caracterizados na doença. A depressão é a doença psiquiátrica mais freqüente em pacientes com Doença de Parkinson (DP) com grande impacto na qualidade de vida destes pacientes^{3,4}. A Pesquisa Global da Doença de Parkinson conduzida pela Organização Mundial de Saúde, encontrou uma prevalência de 50% de depressão nos pacientes com DP avaliada pela escala de depressão de Beck. Apesar da porcentagem de 50% dos pacientes com depressão, apenas 2% dos pacientes estavam cientes desse problema.⁵

Existem algumas características especiais que diferenciam a depressão nos pacientes com DP e pacientes com depressão maior. Os primeiros, geralmente, não apresentam idéias suicidas, sensação de culpa ou variação diurna. Enquanto que ansiedade, irritação, fadiga, cefaléia, insônia e anorexia são características comuns aos dois grupos.

Muitas vezes a depressão precede o aparecimento dos sintomas motores nos pacientes com DP sugerindo que as alterações degenerativas encontradas nestes pacientes possam estar relacionadas à gênese da depressão, achado este que também justificaria sua maior prevalência.^{4,6}

O arsenal terapêutico para tratamento da depressão baseia-se no modelo de monoaminas descrito há cerca de 50 anos quando se observou que uma droga utilizada para o tratamento da tuberculose (Isoproniazida) melhorou os sintomas de depressão. Nesta mesma época também foi notado que a imipramina tinha propriedades antidepressivas. O desenvolvimento de novas drogas sempre teve foco neste modelo e apesar dos avanços obtidos, os novos antidepressivos não são mais eficazes no tratamento da depressão, embora apresentem menor número de efeitos colaterais.⁷

Uma alternativa proposta para o tratamento da depressão, sem os efeitos colaterais e de interação medicamentosa dos antidepressivos, é a estimulação magnética transcraniana (EMT)⁸.

No início dos anos 90, pesquisadores, baseados em estudos de neuroimagem cujos resultados mostravam que na depressão há um menor metabolismo no córtex pré frontal dorsolateral esquerdo, testaram se a

estimulação desta área através da EMT e normalização de sua função poderiam tratar a depressão. Estes pesquisadores tiveram bons resultados.

Em geral os pacientes com DP recebem uma série de medicações tanto para própria DP como para outras doenças altamente prevalentes na população idosa (como hipertensão e diabetes, por exemplo) o que tornaria a EMT uma alternativa importante. Embora haja indícios de que a EMT seja efetiva no tratamento da depressão na DP ^{8, 9} pouco é conhecido sobre os seus mecanismos de ação.

Pacientes deprimidos apresentam um distúrbio no processamento dos estímulos congruentes com seu humor, de tal forma que eventos com valência emocional positiva ou neutra tendem a ser percebidos como estímulos negativos¹⁰. Em particular, pacientes deprimidos demonstram uma menor habilidade em diferenciar expressões faciais tristes e felizes.¹¹

A percepção de faces é uma tarefa fundamental na vida diária e tem um importante papel nas interações sociais. Evidências de estudos neurofisiológicos demonstram que a percepção de faces é mediada por um sistema especializado no cérebro humano ^{12, 13}. Este sistema modifica sua atividade após o tratamento da depressão.¹⁴

Dentro deste cenário, nós utilizamos a ressonância magnética funcional para investigar a repostas induzidas por faces com diferentes valências emocionais em pacientes com DP antes e após a depressão ter sido tratada com EMT e fluoxetina.

2 Objetivos

OBJETIVOS:

1. Avaliar os correlatos neurais da ressonância magnética funcional na percepção de faces com valência emocional em pacientes com doença de Parkinson com e sem depressão

2. Comparar os correlatos neurais detectados pela ressonância magnética funcional na percepção de faces com valência emocional em pacientes com doença de Parkinson e depressão antes e após o tratamento com fluoxetina.

3. Comparar os correlatos neurais detectados pela ressonância magnética funcional na percepção de faces com valência emocional em pacientes com doença de Parkinson e depressão antes e após o tratamento com EMT.

4. Avaliar diferenças da mudança da atividade das áreas cerebrais detectadas através da ressonância magnética funcional comparando pacientes com doença de Parkinson e depressão tratados com fluoxetina àqueles tratados com EMT.

3 Revisão da Literatura _____

3.1 Doença de Parkinson

A Doença de Parkinson é uma enfermidade neurodegenerativa de etiologia desconhecida e multifatorial de prevalência mundial acometendo 1% dos indivíduos acima dos 60 anos ¹⁵.

Os achados patológicos subjacentes à doença mostram a degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra *pars compacta* que se projetam para o striatum. As características clínicas da DP terão início quando 80% da dopamina estriatal e 50 % dos neurônios da substância negra são perdidos ¹⁶. A presença de corpúsculos de Lewy no interior dos neurônios é o achado mais característico. Estes corpúsculos não estão confinados a substância negra e podem ser observados no córtex, amígdala, locus ceruleus, núcleo dorsal do vago e em outras áreas¹⁷.

O diagnóstico definitivo da Doença de Parkinson só é possível na autópsia com a demonstração dos corpúsculos de Lewy. O diagnóstico clínico e presuntivo é baseado nos sintomas motores caracterizados por bradicinesia (lentidão da iniciação de movimentos voluntários com a progressiva redução na velocidade e amplitude em ações repetitivas), instabilidade postural (não causada por disfunção: visual primária, vestibular, cerebelar, ou propriocepção), rigidez e tremores (tipicamente de repouso e com frequência entre 4 a 6 Hz) (anexo 4).

A etiopatogenia da Doença de Parkinson persiste desconhecida, devendo ser resultado de múltiplos fatores agindo em conjunto como idade, exposição ambiental e predisposição genética.¹⁸

A idade constitui o principal fator de risco para esta doença, tendo sido demonstrado, em estudos de autópsia, redução progressiva da substância negra *pars compacta* com o envelhecimento¹⁹. Além disto, os corpúsculos de Lewy são relatados em até 16 % dos cérebros de pacientes idosos em autópsias¹⁷.

Fatores ambientais também têm sido implicados na etiopatogenia da doença. Em 1983, Langston et al. relataram uma série de pacientes que desenvolveram parkinsonismo (sintomas análogos ao da Doença de Parkinson) após a exposição ao 1-metil-4-phenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP)²⁰. Esta droga cruza livremente a barreira hematoencefálica e é convertida para MMP⁺ nos astrócitos²¹. MMP⁺ é seletivamente captado pelas células dopaminérgicas onde inibem o complexo 1 da cadeia respiratória na mitocôndria lesando seletivamente os neurônios dopaminérgicos (82). O MPTP é o único agente ambiental que foi claramente ligado à gênese de parkinsonismo.

Acredita-se que alguns compostos químicos tais como pesticidas, podem contribuir para o desenvolvimento da Doença de Parkinson²². Um dado interessante é que certas exposições ambientais parecem reduzir a chance de o indivíduo desenvolver a doença tais como: o hábito de fumar²³ e a ingestão de cafeína²⁴, embora os substratos fisiológicos para esta redução do risco sejam desconhecidas.

Os fatores genéticos também contribuem para a susceptibilidade individual de desenvolver a doença. Em familiares de primeiro grau dos pacientes há um risco levemente maior para o desenvolvimento da doença²⁵. Embora a maioria dos pacientes com DP não apresente história familiar, muito do que conhecemos hoje sobre a etiopatogenia da DP deriva dos estudos em pacientes com formas genéticas. Estas formas são raras e em sua maior parte têm início precoce dos sintomas. Apenas 15 % têm um parente de primeiro grau acometido sem um padrão claro de herança. Estudos com gêmeos monozigóticos também não mostraram maior concordância da doença.²⁶⁻²⁸

O primeiro gene isolado como responsável pela forma familiar da doença foi identificado em uma família italiana e codificava uma forma anômala da proteína chamada alfa-sinucleína. Este gene foi denominado como PARK1²⁹. Meses após a descrição deste gene, se identificou nas formas esporádicas da DP, que a alfa-sinucleína era o principal constituinte dos corpúsculos de Lewy³⁰.

A função da alfa-sinucleína ainda não é bem estabelecida, mas acredita-se que ela tenha um papel na regulação da síntese da dopamina, agindo para reduzir a atividade da tirosina-hidroxilase. Desta forma, acredita-se que caso haja redução da alfa-sinucleína solúvel pela redução de expressão ou agregação, haveria um aumento na síntese de dopamina e conseqüentemente aumentar seus metabólitos reativos. Isto de certa forma explicaria o acometimento preferencial das vias dopaminérgicas na DP³¹.

O segundo gene a ser identificado foi caracterizado em uma forma autônômica recessiva da doença e foi denominado PARK 2. Várias mutações deste gene foram descritas ³², e estima-se que suas mutações poderiam ser responsáveis por até 50 % das formas precoces e juvenis da DP³³. Nesta forma há uma perda dos neurônios da substância negra e *locus cereruleus*, mas tipicamente sem a deposição de corpúsculos de Lewy. Este gene codifica uma proteína denominada parkina ³⁴ que desempenha um papel de ligase dentro do sistema ubiquitina ³⁵ em que a ligação entre a alfa-sinucleína e a ubiquitina é catalisada pela parkina ³⁶. Este gene suporta a hipótese de que a falência do sistema ubiquitina-proteasomal é o denominador comum na patogênese da DP. O sistema ubiquitina-proteasomal é responsável em situações fisiológicas da degradação de proteínas. O mau funcionamento do sistema ubiquitina-proteasomal leva ao acúmulo de proteínas intracelulares em especial da alfa-sinucleína. A agregação das moléculas de alfa-sinucleína parece ser um fator crítico para degeneração dos neurônios dopaminérgicos³⁷, entretanto os precisos mecanismos pelos quais estes agregados protéicos levam a morte celular ainda precisam ser determinados.

Outros genes foram identificados também dando suporte a esta teoria. O terceiro gene ligado à doença (PARK 5) codifica a ubiquitina hidroxilase, uma proteína cuja função enzimática é hidroxilação das moléculas das ligações das moléculas de ubiquitina provendo os monômeros necessários que se ligarão as proteínas anormais para degradação.

O quarto gene (PARK 7) determina uma forma autonômica recessiva de início precoce da DP ³⁸. O gene codifica a proteína DJ1 cuja função não é bem estabelecida, mas acredita-se possa estar relacionada ao stress oxidativo.

O quinto gene (PARK 6) foi associada à mutações do PINK1, cuja proteína codificada se encontra localizada na mitocôndria e pode ter um papel protetor dentro do stress oxidativo ³⁹.

A disfunção do complexo 1 da mitocôndria pode levar a maior produção de radicais livres que leva a oxidação de proteínas intracelulares, por outro lado determina menor produção de energia necessária para a degradação de proteínas. Portanto a lesão mitocondrial, a deficiência do complexo 1, o stress oxidativo e a excitotoxicidade não são inconsistentes com a hipótese de disfunção do sistema ubiquitina-proteasomal na DP.

Figura 01 – Fisiologia do sistema Ubiquitina responsável pela degradação de proteínas anômalas dentro da célula. A disfunção deste sistema acaba levando ao acúmulo de proteínas intracelulares que por um mecanismo ainda não bem estabelecido determina a morte celular. (modificado de Sami et. al.¹⁵)

3.2 Sistemas Dopaminérgicos

Tendo em vista a etiopatogenia e os achados anátomo-patológicos a alteração predominante na DP é a degeneração dos neurônios dopaminérgicos. A dopamina é um neurotransmissor envolvido no controle das funções motoras, cognitivas e emocionais ⁴⁰. Os principais sistemas dopaminérgicos são as vias: nigroestriatal, mesolímbica, mesocortical e túbero-infundibular ⁴¹.

Via Nigroestriatal

Na via nigroestriatal, a dopamina é sintetizada em neurônios da *pars compacta* substância negra mesencefálica e armazenada em vesículas no terminal pré-sináptico de axônios que se encontram no corpo estriado ⁴¹.

A degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância *pars compacta* leva a disfunção do estriado que por duas vias distintas (direta e indireta) determinam um aumento da atividade do globo pálido interno e da *pars reticulata* da substância negra. Em função disto há uma redução da atividade dos núcleos motores do tálamo e do tronco cerebral que por sua vez diminuem a excitabilidade do córtex cerebral. (Figura 02) ^{1, 2}

Os achados de neuroimagem funcional também dão suporte ao modelo de sintomas acima proposto. Nestes estudos se observou uma menor atividade da área suplementar motora que é restaurada através da terapêutica dopaminérgica, palidotomia ventral póstero-lateral ou da estimulação do núcleo subtalâmico ⁴²⁻⁴⁵. Estudos com PET também

demonstraram uma maior atividade basal do estriado e globo pálido que estão correlacionados com o grau de bradicinesia ^{46, 47}.

Através de técnicas recentes de neuroimagem molecular é possível estudar o cérebro dos pacientes, e observar onde a degeneração progressiva destas vias está correlacionada com a piora dos sintomas motores. O transportador de dopamina é um receptor do terminal pré-sináptico e principal responsável pela recaptação da dopamina da fenda. Drogas como a cocaína e o agem neste receptor inibindo sua recaptação. O TRODAT (do inglês, "tropane dopamine transporter") é um complexo cuja estrutura molecular é semelhante a da cocaína com parte de sua permitindo a ligação com um elemento radioativo permitindo desta forma através da tomografia por emissão de fóton único (SPECT) demonstrar a distribuição dos receptores dopaminérgicos ⁴⁸.

Ming et. al. em um estudo realizado no Brasil, demonstraram que há uma redução significativa da densidade do transportador de dopamina no estriado bilateralmente em pacientes com DP quando comparados a voluntários sadios. Além disto, a estratificação dos pacientes de acordo com a escala de Hoehn e Yahr (HY - anexo 1) demonstrou concentração progressivamente menor nos pacientes mais graves correlacionando a piora da evolução clínica à degeneração das vias dopaminérgicas. O início dos sintomas da doença ocorre quando há uma redução entre 40 e 60 % na captação do radiofármaco e com a evolução da doença atinge até 90 % ⁴⁹.

Este grupo também demonstrou que em pacientes com a forma precoce da doença ocorre uma perda maior de neurônios dopaminérgicos

para o mesmo grau de acometimento motor ⁵⁰. Os mecanismos compensatórios dos sistemas motores e a maior plasticidade neuronal devem ser mais eficazes nos indivíduos jovens, sendo necessária maior perda neuronal para equivalência de sintomas.

Via Mesocortical e Mesolímbica

A existência de áreas no cérebro responsáveis por recompensa e prazer foi inicialmente sugerida através dos estudos em ratos na década de 50 realizados por Olds e Milner. A estimulação do hipotálamo lateral condicionava o comportamento dos ratos de forma que eles buscassem ativamente esta estimulação ⁵¹. A estimulação elétrica de áreas cerebrais relacionadas à recompensa se tornou uma ferramenta fundamental para identificar áreas responsáveis pela motivação e recompensa. Posteriormente a estimulação com injeção de drogas nestas áreas pode caracterizar bioquimicamente o sistema ⁵². Desta forma o conhecimento integrado gerado por estas duas ferramentas possibilitou o seu conhecimento anatômico e neuroquímico.

A convergência dos achados anatômicos e neuroquímicos demonstrou que o sistema dopaminérgico mesolímbico, em especial a via entre a área tegmentar ventral e o núcleo accumbens, tem um papel fundamental dentro do sistema de recompensa do cérebro.

Inúmeras drogas agonistas dopaminérgicas têm ação recompensadora quando injetadas no núcleo accumbens e determinam

mudanças de comportamento nos animais de experimentação como a auto-injeção e preferência de posição. A injeção de anfetamina, um inibidor do transportador de dopamina, que determina auto-injeção⁵³, preferência de posição⁵⁴ e a aumenta os efeitos da estimulação elétrica no hipotálamo lateral⁵⁵.

Através da injeção de outras drogas foi possível determinar como esta via é modulada. A injeção de drogas colinérgicas na área tegmentar ventral como o carbacol, um agonista nicotínico, e a neostigmina, um inibidor da acetilcolinesterase, também são recompensadoras e auto administradas na área tegmentar ventral⁵⁶. Acredita-se que a estimulação do hipotálamo lateral seja mediada através de mecanismos colinérgicos⁵⁷. A estimulação do hipotálamo lateral através de conexões pelo do fasículo prosencefálico medial com o núcleo do pedúnculo pontino e do núcleo do tegmento látero dorsal da ponte, determinará indiretamente a liberação de acetilcolina na área tegmentar ventral⁵².

As projeções glutamatérgicas do córtex pré-frontal medial para a área tegmentar ventral também tem importante papel na modulação desta via. A estimulação do córtex pré-frontal determina excitação dos neurônios da área tegmentar ventral. E a injeção de antagonistas glutamatérgicos também determina recompensa quando injetados no núcleo accumbens por reduzir o disparo dos neurônios gabaérgicos do estriado.

Desta forma postulou-se o modelo atual de como o sistema de recompensa do cérebro age. Os neurônios espinhosos médios do núcleo accumbens são a via final comum de saída do sistema, cuja inibição

desencadeia o fenômeno de recompensa. Sua função é modulada através por mecanismos dopaminérgicos inibitórios provenientes da área tegmentar ventral (ATV). A ATV, por sua vez, é modulada por mecanismos colinérgicos de núcleos do tronco cerebral e glutamatérgicos do córtex pré-frontal. Ainda não está claro se todos ou apenas uma parte dos neurônios espinhosos médios do núcleo *accumbens* contribui para a função de recompensa.⁵²

Figura 02 - Representação das vias dopaminérgicas mesolímbicas (em cérebro de rato) mostrando as relações anatômicas entre a substância negra, a área tegmentar ventral, os núcleos do tegmento pontino, o núcleo accumbens, e o córtex pré-frontal medial. Estas foram as principais áreas responsáveis pelo sistema de recompensa do cérebro. (modificado de Wise et. al.⁵²)

Sistema túbero-infundibular

O sistema túbero-infundibular tem um papel importante na regulação do eixo hipotálamo-hipofisário ⁵⁸ onde modula principalmente a secreção e proliferação das células produtoras de prolactina, através de receptores D₂.⁵⁹ O hipotálamo exerce uma inibição constante da produção de prolactina, sendo observado aumento da produção de prolactina através do bloqueio dopaminérgico.

Há indícios que na DP o funcionamento do sistema dopaminérgico túbero-infundibular também esteja alterado. Embora o nível sérico de prolactina em pacientes com DP seja normal, estudos com provas funcionais demonstram alterações deste sistema. Pacientes com DP e controles sadios foram comparados com um teste de administração de TSH (hormônio tireostimulante – que estimula a produção de prolactina) após a terem recebido bromocriptina (um agonista dopaminérgico que inibe a secreção de prolactina). O objetivo deste teste é avaliar o aumento da produção de prolactina em uma situação onde sua produção está parcialmente inibida. A injeção do TSH determinou um aumento da secreção de prolactina menor em pacientes com DP do que em controles sadios ^{60, 61}. No grupo de pacientes com parkinson juvenil o aumento da secreção de prolactina foi ainda menor ⁶².

Ainda que de forma sub-clínica observamos na DP disfunção desta via dopaminérgica. Este achado dá suporte de que na DP ocorra uma degeneração global das vias dopaminérgicas. Os mecanismos envolvidos na

degeneração preferencial de vias motoras ainda necessitam ser melhor esclarecidos.

3.3 Depressão na Doença de Parkinson

Depressão é a comorbidade psiquiátrica mais prevalente na Doença de Parkinson (DP) com grande impacto na qualidade de vida ^{3, 4}. A Pesquisa Global da Doença de Parkinson conduzida pela Organização Mundial de Saúde, encontrou prevalência de depressão em 50% dos pacientes com DP e apesar desta alta prevalência, apenas 2% dos pacientes estavam cientes do seu problema. ⁵

Algumas peculiaridades destes pacientes sugerem que as alterações degenerativas próprias da DP possam estar relacionadas à gênese da depressão, fato que também justificaria sua maior prevalência. ^{4, 6}

As características clínicas da depressão na DP apresentam algumas diferenças em relação à depressão na população geral ⁶³. Os primeiros, geralmente, não apresentam idéias suicidas, sensação de culpa ou variação diurna. Na doença de PD ao contrário da população geral, a depressão tem prevalência similar em ambos os sexos ⁶⁴. Há maior prevalência de depressão na DP, nos pacientes com predomínio dos sintomas de rigidez / bradicinesia do que naqueles com predomínio de tremor ⁶⁵.

Muitos dos sintomas de depressão se sobrepõem aos da própria DP, dificultando o diagnóstico da depressão. Pacientes com DP avançada em geral tem distúrbios do sono, cansaço, retardo psicomotor, dificuldade de concentração e diminuição da libido. Além disto, a própria expressão facial do paciente com DP tem aspecto melancólico.

Uma das mais importantes características clínicas da depressão maior é a anedonia sendo necessária e muitas vezes suficiente para seu

diagnóstico. Este sintoma é caracterizado pela perda do prazer em atividades ou estímulos que outrora eram prazerosos ⁶⁶.

Os progressos obtidos com os estudos de neuroimagem funcional estão ajudando a desvendar as vias neuronais que participam do sistema de recompensa do cérebro humano. Este sistema é importante no estudo de pacientes com depressão porque é provável que seu funcionamento esteja prejudicado, na medida em que sintomas de anedonia estão diretamente relacionados à falta de resposta positiva de um sistema de recompensa. Assim, este sistema é responsável pela sensação de prazer relacionada aos estímulos e atividades do dia a dia das pessoas de forma a orientar o comportamento. Em relação aos mecanismos neurotransmissores, evidências da literatura mostram que nos indivíduos normais a resposta eufórica induzida pela administração de dextro-anfetamina é correlacionada à liberação de dopamina no estriado ventral ⁶⁷. Desta forma, o estriado ventral deve ser parte do sistema de recompensa. Além disto, estudos de RMf demonstraram a participação do estriado ventral em tarefas que foram recompensadas monetariamente ^{68, 69}, em ouvir músicas agradáveis ⁷⁰ e ainda em ver belas faces ⁷¹.

Com a degeneração progressiva das vias dopaminérgicas na DP, as vias dopaminérgicas mesolímbicas também são acometidas ^{72, 73}, fato que levaria a disfunção do sistema de recompensa do cérebro e possivelmente explicaria a anedonia e a depressão altamente prevalentes na DP. Portanto, dentro deste modelo, a depressão na DP não seria apenas reacional aos

déficits neurológicos e a própria condição da doença, mas sim, decorrente dos processos neuro-degenerativos subjacentes à doença ^{74, 75}.

Alguns estudos suportam este modelo para gênese da depressão na do DP. Pacientes com DP e depressão não apresentam uma resposta eufórica após a administração de metilfenidato. O efeito produzido por deste fármaco depende da integridade do sistema dopaminérgico mesolímbico sugerindo que a degeneração destas vias está presente em pacientes com depressão e DP ⁷⁶.

Outro estudo que corrobora a degeneração deste sistema foi realizado por Remy et al. Pacientes acometidos pela DP com e sem depressão foram avaliados através de um estudo de tomografia por emissão de pósitrons com o marcador [¹¹C]RTI-31. Este marcador se liga especificamente aos transportadores pré-sinápticos de noradrenalina e dopamina. Observou-se significativa redução da ligação do radio fármaco no *locus coeruleus* e em uma série de regiões do sistema límbico incluindo o cíngulo anterior, o tálamo, a amígdala e o estriado ventral. Ainda, as escalas de ansiedade foram inversamente correlacionadas ao potencial de ligação com a maior parte destas áreas, e que a apatia foi inversa e especificamente correlacionada a ligação do rádio fármaco no estriado ventral. ⁷⁷ Weintraub et al. também demonstraram a correlação entre os sintomas de depressão e a ligação do rádio fármaco ao transportador dopaminérgico realizado em SPECT com TRODAT ⁷⁸.

O modelo atual da etiopatogenia da depressão em indivíduos sem outras doenças tem foco nas interações entre o córtex préfrontal, cíngulo,

hipocampo e tálamo e amígdala ⁷⁹. Dentro deste modelo, diversos fatores interagiriam de forma que na gênese da depressão haveria uma mudança da conectividade entre as áreas do cérebro. O uso de antidepressivos, através do aumento da concentração de monoaminas na fenda sináptica, principalmente a serotonina, desencadearia uma cascata bioquímica no interior da célula que aumentaria a produção de fatores neurotróficos, levaria a um maior turn over celular e por fim determinaria o restabelecimento da conectividade sináptica entre as áreas do cérebro ^{7, 80}.

Estudos recentes mostram que também há alterações do sistema dopaminérgico na depressão em indivíduos sem co-morbidades. Uma das características clínicas da depressão é a lentificação dos movimentos. Em um estudo com pacientes deprimidos com lentificação motora através de [¹¹C]raclopride demonstrou uma correlação entre a maior lentificação e a menor concentração de dopamina na fenda sináptica, sugerindo que estes pacientes apresentam disfunção na transmissão dopaminérgica.

A amígdala é uma área importante na modulação da resposta emocional e estudos de neuroimagem mostram que na depressão maior há uma hiperatividade da amígdala na percepção de faces com valência emocional negativa que se normaliza após o tratamento ^{14, 81}. A atividade da amígdala é facilitada pela transmissão dopaminérgica, provavelmente devido à inibição de interneurônios gabaérgicos ⁸². Harding et. al compararam pacientes com DP e controles normais e também compararam os pacientes com DP antes e após a ingestão de levodopa. Estes autores demonstraram que a amígdala apresentou maior atividade nos controles e a terapia com

levodopa restaurou parcialmente sua função nos pacientes com DP. A amígdala apresenta ainda alterações degenerativas da própria DP, onde foram identificados corpúsculos de Lewy principalmente no núcleo basolateral ⁸³. Estes dados sugerem que a depressão na DP envolva um circuito diferente da depressão maior, em que a atividade da amígdala está reduzida.

Mayberg e Solomon, baseados em achados de SPECT, propuseram um modelo para a fisiopatologia da depressão na DP. A degeneração dos neurônios dopaminérgicos da via mesolímbica determinaria uma disfunção nas áreas para as quais se projetam (o córtex orbitofrontal e préfrontal medial) que secundariamente afetariam os neurônios monoaminérgicos do núcleo dorsal da rafe e do locus ceruleus ⁸⁴, desta forma também afetando o sistema serotoninérgico.

Clinicamente também se observam variações de humor entre os períodos “ON” e “OFF” nos pacientes com DP. Acredita-se que estas variações do humor sejam decorrentes da modificação da atividade das vias dopaminérgicas mesolímbicas com a terapêutica, da mesma forma que ocorre com os sintomas motores. Para avaliar estas diferenças foi realizado um estudo com PET que comparou o fluxo sanguíneo regional cerebral (rCBF) em pacientes com flutuações do humor e sem flutuações do humor, emparelhados em relação à gravidade dos sintomas da DP ⁸⁵. Estes pacientes foram submetidos a dois exames: antes e após a ingestão de levodopa. Os achados mostraram que a comparação das diferenças entre rCBF detectadas nos períodos antes e depois da administração da levodopa,

foram maiores no grupo com flutuações no cíngulo posterior e no giro frontal médio, ou seja, no grupo com flutuações a levodopa induziu maior aumento da atividade do cíngulo posterior e do giro frontal médio. Baseados em estudos que demonstraram a hipoatividade do núcleo caudado, do cíngulo anterior e do córtex órbito-frontal ^{84, 86} em pacientes com DP e depressão, os autores especulam que distúrbios da inervação dopaminérgica podem produzir seus efeitos através do cíngulo posterior, uma área fortemente ligada à modulação do humor e amplamente conectada as regiões acima descritas.

O agonista dopaminérgico pramipexole mostrou ser eficaz no tratamento da depressão na DP. O pramipexole foi apresentado taxas de remissão maiores que o tratamento com sertralina, com melhora da função motora ^{87, 88}.

Outros sistemas neuronais, ainda pouco conhecidos, podem contribuir para a gênese da depressão na DP. O sistema canabinóide desempenha um papel modulatório do sistema monoaminérgico. O receptor canabinóide (CB1) é expresso nos neurônios do estriado. Estes receptores estão acoplados a atividade da proteína G assim como os receptores dopaminérgicos D2, sugerindo uma convergência da atividade. Os receptores D1 estão acoplados a adenilato-ciclase com aumento do cAMP intracelular. Um estudo recente correlacionou mudanças genéticas do receptor canabinóide (CNR1) a prevalência da depressão da DP. Avaliou-se o polimorfismo do triplet (AAT)n na extremidade 3' deste gene varia em número de repetições. A presença de alelos longos determina um formato

em Z do DNA que dificultam a transcrição do gene e, portanto, sua expressão é inversamente proporcional ao número de repetições. O alelo com longas repetições (acima de 5) foi considerado um fator de proteção na gênese da depressão na DP ⁸⁹.

Os achados descritos favorecem a possibilidade que a depressão na DP seja realmente decorrente do processo degenerativo subjacente à doença e não apenas reacionais aos déficits neurológicos com fisiopatologia distinta da depressão maior. Além disto, permitem que a depressão na DP seja vista como um modelo para o estudo de como o déficit dopaminérgico pode contribuir para gênese da depressão em indivíduos saudáveis.

3.4 Percepção de Faces e de estímulos Emocionais

A percepção de faces é provavelmente a mais desenvolvida habilidade perceptual nos seres humanos e tem um papel crítico nas interações sociais. Os primeiros relatos de que havia um sistema específico para percepção de faces vieram de estudos de pacientes com prosopagnosia. Estes pacientes apresentavam um déficit seletivo no reconhecimento de faces familiares, entretanto sua habilidade em reconhecer os demais objetos apresentava-se intacta⁹⁰. As lesões que provocam este tipo de déficit são encontradas no córtex temporo-occipital inferior e geralmente são bilaterais^{91, 92} embora haja relatos de alguns casos com lesão apenas no hemisfério direito^{93, 94}. Estudos em primatas não humanos com registro de neurônio único também demonstram responsividade seletiva a faces em neurônios do córtex temporal inferior e do sulco temporal superior⁹⁵.

Os estudos de RMf também indicam que o giro fusiforme está ativado nas tarefas de percepção de faces. Este achado tem sido altamente consistente em vários estudos e esta região foi denominada a área fusiforme da face⁹⁶⁻⁹⁸. Entretanto alguns autores acreditam que esta área seja responsável pela expertise da tarefa visual e não seja específica para a percepção de faces. Estes autores encontraram atividade que indivíduos especialistas em carros ou pássaros também ativavam esta área, embora em menor grau que na observação de faces^{99, 100}.

Além desta outras áreas participam desta tarefa. Regiões do córtex visual extra estriado também são ativadas: o giro occipital lateral e inferior e as porções posteriores do sulco temporal superior ^{96, 97}. O conjunto destas áreas é considerado como o sistema fundamental da percepção de faces. A organização funcional deste sistema inclui a representação de aspectos constantes que são a base para o reconhecimento de indivíduos, mediada fundamentalmente pelo giro fusiforme e a representação de aspectos variáveis como direção do olhar, expressão e os movimentos labiais que facilitam a comunicação social mediada pelo sulco temporal superior ⁹⁷.

Dentro de uma organização hierárquica há um sistema estendido que consiste de regiões de outros sistemas neuronais que agem em conjunto com o sistema fundamental de forma a extrair o significado das faces. O sulco temporal superior tem amplas conexões com sulco intra-parietal que é também responsável por dirigir a atenção espacial, facilitando o direcionamento da atenção para onde a outra pessoa está olhando ⁹⁷. Além disto, a proximidade do sulco temporal superior também tem íntima relação anatômica com as áreas auditivas, que dentro do contexto de percepção de faces facilitam a compreensão verbal através do reconhecimento dos movimentos labiais ¹⁰¹. O reconhecimento de um rosto familiar ou de pessoas famosas evoca ativação de regiões temporais anteriores, em especial das porções anteriores do giro temporal médio, que recrutaria memórias semânticas e informações autobiográficas a respeito da pessoa ^{102, 103}.

A expressão facial de um rosto evoca emoções nas pessoas que a observam. A habilidade de reconhecer rapidamente uma emoção é crítica para a sobrevivência e evoca um sistema neuronal responsável especificamente pelo processamento emocional que atua em paralelo com o sistema fundamental de percepção das faces ^{101, 104}.

De acordo com as teorias atuais, as áreas envolvidas no processamento da emoção podem ser divididas em dois sistemas: ventral e dorsal. O sistema ventral inclui a amígdala, a ínsula, o estriado ventral e regiões ventrais do cíngulo e o córtex préfrontal ventral medial e seria responsável pelo reconhecimento do estímulo e desencadeamento de respostas autonômicas ¹⁰⁴. O sistema dorsal, por sua vez é responsável pela regulação e controle da resposta emocional, pela orientação atencional e integração com outros processos cognitivos; é constituído pelo hipocampo, as regiões dorsais do cíngulo anterior e o córtex pré-frontal medial e dorsolateral.

Dentro do sistema ventral, a amígdala é a estrutura fundamental no reconhecimento da emoção e na gênese da resposta autonômica em especial na percepção de faces, e em situações que o estímulo pode sinalizar uma ameaça potencial. Foram identificadas células na amígdala que respondem seletivamente a faces e direção do olhar em estudos com primatas não humanos ¹⁰⁵. Estudos de neuroimagem funcional detectaram a participação da amígdala na percepção da direção do olhar ¹⁰⁶, de faces desconhecidas ¹⁰⁷, tristes ¹⁰⁸ e amedrontadoras ¹⁰⁹, além disto, foi também observada atividade da amígdala na apresentação visual de palavras

ameaçadoras¹¹⁰, vozes amedrontadoras¹¹¹, gostos¹¹² e cheiros desagradáveis¹¹³ e na percepção de informações com conteúdo emocional associado¹¹⁴. Estes achados sugerem um papel específico para a amígdala na modulação da atenção para estímulos com relevância emocional¹¹⁵. Isto pode ocorrer através de projeções do núcleo central da amígdala para neurônios colinérgicos que diminuem limiar de ativação neuronal e potencializam o poder de processamento cortical em áreas sensoriais primárias e secundárias¹⁰⁴.

A ínsula também desempenha um papel importante dentro do sistema ventral, na gênese dos estados afetivos. Morgan e LeDoux, produzindo lesões à ínsula anterior em ratos, observaram redução da reatividade ao medo em estímulos previamente condicionados¹¹⁶. Além disto, existe uma condição clínica observada em pacientes com lesão bilateral da ínsula conhecida como assimbolia para dor. Nesta síndrome ocorre preservação da sensação de dor com perda do componente afetivo, sugerindo um papel fundamental da ínsula no processamento do componente afetivo e desagradável da dor¹¹⁷. Estudos de neuroimagem funcional também demonstraram a participação da ínsula em tarefas envolvendo o processamento emocional de estímulos: na percepção de faces desagradáveis¹¹⁸, na gênese de emoções geradas pelo próprio indivíduo¹¹⁹ e em tarefas que envolviam experiências com sensações complexas como culpa e vergonha¹²⁰. A ínsula também está relacionada a percepção antecipatória de estímulos aversivos em indivíduos saudáveis¹²¹ e pode estar implicada na gênese de sintomas ansiosos. Indivíduos propensos a

sintomas ansiosos apresentaram maior atividade da ínsula na antecipação de estímulos aversivos ¹²². Os achados dos estudos citados mostram que há evidências no papel da ínsula na mediação do processamento emocional em especial de estímulos aversivos e desagradáveis, e na sensação desagradável relacionada à antecipação de estímulos desagradáveis.

Outra área importante dentro do sistema ventral é o córtex órbito-frontal. Esta área tem conexões diretas como núcleo basolateral da amígdala ¹¹⁵ e tem um papel fundamental na monitoração contínua do resultado de uma ação tendo em vista a recompensa desencadeada por ela. Suas porções mais laterais estão relacionadas à inibição de resposta de uma ação que previamente foi recompensadora ¹²³. Em macacos lesões do córtex órbito-frontal produzem mudanças comportamentais e emocionais que incluem redução da agressividade, mudanças alimentares, e dificuldade de romper uma associação previamente aprendida entre um estímulo e uma recompensa ¹²⁴.

O estriado ventral também participa do sistema ventral e está relacionado a sistemas de recompensa. Sua atividade está associada à antecipação de recompensas ⁶⁸ e em comportamentos complexos, como o “amor romântico” ¹²⁵. É considerado importante na gênese da resposta emocional, e em especial na modulação de estímulos prazerosos.

O cíngulo anterior tem um papel fundamental no processamento emocional e ao longo de seu eixo ântero-posterior e integra os sistemas ventral e dorsal. Suas porções inferiores, em especial a área subgenua, (BA

25) participam do sistema ventral e as porções póstero-superiores fazem parte do sistema dorsal (BA 32 e 24).

O cíngulo subgenual parece ter papel na resposta emocional que ocorre num nível inconsciente através de extensas conexões com a amígdala, substância cinzenta periaquedutal, núcleos talâmicos (médio-dorsal e anterior), estriado ventral ¹²⁶. Mclean e Newman observaram, em macacos, que lesões desta região determinam significativa redução de respostas autonômicas desencadeadas por estímulos condicionados, e alterações comportamentais tais como: agressividade reduzida, timidez, redução da motivação e mudanças na interação materno infantil¹²⁷. Em humanos a lesão desta área pode desencadear mudanças comportamentais que variam de apatia e depressão à desinibição e ansiedade ^{128, 129}. O cíngulo subgenual apresenta maior atividade metabólica em indivíduos com depressão maior. Baseados neste achado, Mayberg et al. propuseram a modulação da atividade do cíngulo subgenual através de estimulação cerebral profunda para tratamento de pacientes com depressão grave e não responsiva aos tratamentos habituais, obtendo sucesso que foi correlacionado à redução da atividade metabólica no período pós operatório ¹³⁰.

O sistema dorsal, por sua vez, integra as informações e modula a resposta emocional de forma a gerar uma resposta comportamental adequada. Em posição estratégica, as regiões dorsais do cíngulo anterior e o córtex pré-frontal medial são partes integrantes deste sistema que também inclui o córtex pré-frontal dorsolateral e o hipocampo. Nestas regiões os

processos cognitivos são integrados e podem ser viesados em função do estímulo emocional. Isto é importante para realização das funções executivas incluindo atenção seletiva, planejamento e regulação voluntária dos estados afetivos.

Figura 03: Divisão funcional do córtex pré-frontal medial: a porção mais ventral ligada ao córtex órbito-frontal (oMPFC), cuja função primordial é a monitoração do resultado da ação. A porção anterior e rostral do córtex pré-frontal medial (arMPFC) cuja função complexa tem implicações em tarefas de percepção de pessoas, mentalização e auto conhecimento. A porção posterior e rostral do córtex pré-frontal medial (prMPFC) tem papel fundamental na monitoração contínua da ação (Modificado de Amodio et al.¹²³.)

O córtex pré-frontal medial pode ser dividido em três divisões funcionais: a porção mais ventral (relacionadas às tarefas do córtex órbito-frontal - e parte integrante do sistema ventral como visto acima), a porção ântero-rostral (arMPFC) e a porção póstero-rostral (prMPFC). A porção

pósterorostral do córtex pré-frontal medial que inclui o cíngulo dorsal está relacionada a tarefas cognitivas, ao planejamento e monitoração da ação em oposição às regiões órbito-frontais que monitoram o resultado.

Em humanos, lesões da porção pósterorostral do córtex pré-frontal medial incluindo a divisão cognitiva do cíngulo anterior está relacionada a déficits atencionais e piora no desempenho de tarefas que necessitam monitoração da execução processo, incluindo a geração de novas seqüências ou seleção de uma ação não treinada sobre uma treinada¹³¹. Estudos de neuroimagem funcional demonstram a participação desta área em tarefas que necessitam monitoração contínua da ação, principalmente em tarefas que envolvem estímulos paradoxais e conflito decisório, como paradigmas que utilizam o teste de Stroop ¹³². Um exemplo interessante de como a percepção emocional e as tarefas cognitivas estão integradas vem dos estudos em dor. A dor controla nosso comportamento através da forma mais primitiva e ainda assim está sujeita a modulação descendente ("top-down"). Observou-se uma correlação entre que a redução da atividade da porção pósterorostral do córtex pré-frontal medial e a analgesia induzida pela hipnose e com tratamento placebo ¹³³⁻¹³⁵. Singer et. al conduziram um estudo sobre empatia em que mulheres foram submetidas a RMf e podiam observar seus maridos através de um jogo de espelhos. O estímulo alérgico foi aplicado às mulheres e aos maridos. Nos eventos em que o estímulo foi aplicado aos maridos houve maior ativação da porção pósterorostral do córtex pré-frontal medial, sugerindo que aspectos subjetivos e mais abstratos da dor estejam relacionados a atividade desta área ¹³⁶. Amodio e

Frith sugerem uma possível explicação para justificar a ativação da mesma área na percepção de aspectos subjetivos do estímulo álgico e na monitoração das ações. Uma característica importante da dor é o forte desejo de escapar ou reduzir-la. De forma análoga nós temos forte motivação para agir quando observamos um ente querido em dor. Influências descendentes ("top-down") que desvalorizem a dor como a hipnose e a analgesia induzida pelo placebo também deve desvalorizar nossa motivação em realizar uma ação.¹²³

A porção arMPFC, em posição estratégica entre o córtex órbito-frontal e a porção póstero-rostral do córtex pré-frontal medial, receberia aferências tanto da ação quanto do resultado, que nos permite refletir sobre os valores relacionados dos resultados e das ações, integrando os processos cognitivos e emocionais. Estas representações têm um papel fundamental nas interações sociais, pois permitem refletir sobre os valores que outras pessoas imprimem às ações e aos resultados¹²³.

O córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) é outra área importante dentro do sistema dorsal. Em um estudo conduzido por Leves et. al foi solicitado aos participantes que reagissem normalmente ou suprimissem a resposta emocional após a apresentação de faces tristes. Nas situações que os participantes tinham que suprimir a resposta emocional houve maior atividade do DLPFC, sugerindo que esta área participa na supressão emocional em indivíduos saudáveis.

O hipocampo também participa dentro do sistema dorsal na regulação do estado afetivo, envolvendo a inibição do sistema septohipocampal. Este

sistema tem a capacidade de facilitar e também inibir respostas comportamentais defensivas e ansiedade na resposta a ameaça de contextos ambientais ¹⁰⁴.

Desta forma o modelo atual da rede neuronal responsável pela percepção da emoção apresenta várias evidências convergentes e pode ser dividido em duas partes: a porção ventral responsável pela identificação do estímulo e gênese de resposta autonômica; e a porção dorsal responsável por sua vez pelo controle e regulação da resposta afetiva, integrá-lo as informações cognitivas, para determinar o comportamento mais bem adequado.

3.5 Ressonância Magnética Funcional

Com a introdução da ressonância magnética funcional (RMf) no início da década de 90 tornou-se real a possibilidade de avaliar a função cerebral em seres humanos normais de forma não invasiva e inócua a saúde. Este novo método impulsionou grande avanço em todos os campos na neurociência¹³⁷.

Antes de prosseguir, cabe uma observação genérica a respeito do principal objetivo dos métodos de neuroimagem funcional: mapear a atividade cerebral. Embora o padrão ouro para observar a atividade celular cerebral seja o registro dos potenciais de ação através de eletrodos intracelulares, tais métodos têm aplicação limitada para seres humanos: é necessário a exposição do tecido neural, o que é conseguido apenas durante o mapeamento intra-operatório e consequentemente apenas em pacientes com doenças neurológicas. As técnicas de neuroimagem baseiam-se em medidas indiretas da atividade elétrica, mas por outro lado são mais fáceis de serem utilizadas *in vivo* e em indivíduos sadios¹³⁸.

A RMf baseia-se em medidas da resposta hemodinâmica que indiretamente estão associadas a atividade elétrica. A associação entre o aumento da atividade elétrica e o aumento do fluxo sanguíneo em uma determinada área do cérebro descrito no século 19 por ROY e SHERINGTON¹³⁹. Apesar disto esta exata relação e seus mediadores ainda é um campo de pesquisa.

Numa determinada região ativada, ocorre considerável aumento do fluxo sangüíneo, comparado a pouco aumento do consumo de oxigênio. Como o oxigênio é transportado através da molécula de hemoglobina ocorre aumento da concentração de oxihemoglobina. A oxi-hemoglobina tem propriedades eletro-magnéticas diferentes da deoxi-hemoglobina. O aumento da concentração relativa de oxihemoglobina, com conseqüente aumento da relação oxi / deoxihemoglobina determina um aumento do sinal detectado pela RM em seqüências ponderadas em T2.

Baseado neste princípio, Ogawa et al. em 1990 descreveram a técnica de RM que avalia ao longo do tempo a concentração de oxigênio tissular (através da relação entre a oxi e deoxihemoglobina) inferindo-se desta forma as áreas do cérebro que estariam ativadas durante uma determinada tarefa¹⁴⁰. Esta técnica foi denominada BOLD (do inglês: *Blood oxygenation level dependent*).

Como esta técnica é sensível à concentração de oxigênio tissular ao longo do tempo, é necessário que tenhamos uma aquisição contínua das imagens enquanto o indivíduo alterna a realização da tarefa de interesse e da tarefa controle. Após a aquisição de uma série de imagens (em geral mais de 100) são realizados testes estatísticos para detecção das áreas que apresentaram um aumento do sinal concomitante com a execução da tarefa. Estes testes são necessários, pois o aumento do sinal durante a realização da tarefa é da ordem de 1,5% (0,5 a 3 % em aparelhos de 1,5 Tesla), sendo que o ruído do aparelho muitas vezes tem amplitude semelhante.

Por outro lado, para que seja estudada a função cerebral de interesse, é necessário planejar o experimento – e contrapor estados mentais. O desenho do estudo que define como será a alternância entre a tarefa de interesse e a tarefa controle dá-se o nome de paradigma. O paradigma pode ser construído em bloco ou relacionado a eventos¹⁴¹.

No paradigma em bloco a tarefa é realizada continuamente durante períodos e alternada com períodos controles (por exemplo, movimentação da mão por 30 segundos alternados com repouso pelo mesmo tempo). Este tipo de paradigma foi inicialmente utilizado, pois é o tipo de desenho utilizado nos estudos através de tomografia por emissão de pósitrons (PET).

O outro tipo de paradigma para a realização de estudos de RMf baseia-se em técnicas relacionadas a eventos. Nesta técnica o indivíduo realiza a tarefa repetidamente uma única vez (por exemplo, mexe a mão por 1 segundo e depois fica parado). A detecção das áreas cerebrais relacionadas a tarefa é realizada através de testes estatísticos que comparam a alteração do sinal observada ao longo do tempo com a função da resposta hemodinâmica esperada. Este tipo de paradigma só é possível de ser realizado em RMf e possibilita grande flexibilidade para o desenho do estudo. Além disso, esta técnica permite maior resolução temporal, menor contribuição de artefatos cognitivos de habituação ao paradigma e devido a movimentação da cabeça¹⁴².

Figura 04: Curva da função de resposta hemodinâmica. A evolução temporal da variação do sinal detectado por RM no córtex occipital demonstrada após um estímulo visual hipotético de 1 segundo de duração. Nos estudos relacionados a eventos os testes estatísticos são realizados para avaliar quais as áreas do cérebro apresentaram variação do sinal análoga à curva de resposta hemodinâmica. (Modificada de Amaro et al ¹⁴²)

O paradigma pode ainda ter um desenho misto em que o desenho é realizado em bloco é intercalado com eventos. Este tipo de técnica pode trazer informações durante sobre as áreas que são ativadas ao longo de toda tarefa (relacionadas ao bloco) e atividades transitórias (relacionadas aos eventos).

O desenho deste tipo de paradigma permite inclusive a realização de exames para avaliação de áreas cerebrais da função auditiva. Devido à elevada intensidade sonora que o aparelho de RM produz durante a aquisição de imagem, a avaliação de estímulos auditivos necessita de uma forma especial para a apresentação do estímulo¹⁴³.

Figura 05 - Desenho dos diferentes paradigmas para de aquisição de RMf. (A) Desenho em bloco: “blocos” de estímulos são alternados com blocos controles. (B) relacionada a eventos: cada estímulo é realizado uma única vez alternando com períodos controles. (C) Desenho misto: uma combinação das técnicas permite a avaliação do “estado cognitivo” assim como das áreas relacionadas à tarefa. (Modificado de Amaro et. al.¹⁴²)

Em função dos estímulos apresentados o desenho do paradigma pode ainda ser classificado como: de subtração simples, fatorial, paramétrico e de conjunção. O desenho de subtração simples é o mais simples onde a tarefa é alternada com uma condição controle (por exemplo, o indivíduo mexe a mão e para). No desenho paramétrico a atividade tem diversas intensidades e é alternada com uma tarefa controle (por exemplo, faces com diferentes valências emocionais: neutra, pouco triste, muito triste). No desenho fatorial podemos avaliar efeitos de interação entre áreas do cérebro na realização de duas tarefas simultâneas (por exemplo, o indivíduo mexe a mão direita, depois mexe a mão esquerda, depois mexe ambas as mãos e

depois fica parado). O desenho de conjunção é similar ao desenho fatorial. Neste tipo de desenho as tarefas do paradigma são similares e a condição de interesse está presente em todas elas e o interesse principal baseia-se nas similaridades entre as tarefas.

Figura 06 – Diferentes estratégias para avaliação das áreas cerebrais: (I) No modelo mais simples em subtração: são contrapostos a tarefa e a situação controle. (II) No desenho fatorial são realizadas tarefas de forma que podemos avaliar efeitos de interação entre elas. (III) No desenho paramétrico são apresentadas diversas intensidades do mesmo estímulo, contraposta a uma tarefa controle. A pergunta a ser respondida é: quais são as áreas que aumentam suas atividades em função do aumento do estímulo. (IV) O desenho em conjunção é parecido com o desenho fatorial e se busca as similaridades entre as várias tarefas. (modificada de Amaro et. al. ¹⁴²)

As imagens adquiridas durante o experimento são processadas através de programas computacionais sendo necessária a correção de movimentos da cabeça ao longo do experimento. A série temporal de cada voxel é analisada estatisticamente para fins de verificar se seu comportamento ao longo do tempo correspondia função hemodinâmica

esperada. Vários pacotes de programas realizam este tipo de estatística e lidam de forma diferente com os problemas de comparação múltipla, dependência do ruído ao longo do tempo etc. A metodologia ideal ainda é uma questão de debate na literatura sobre RMf.

Alguns exemplos podem ser encontrados em páginas da rede mundial de computadores (internet) (cujos endereços eletrônicos podem ser vistos nas referências).

Em resumo, a ressonância magnética funcional é uma técnica que possibilitou grandes avanços em todos os campos da neurociência. Novas metodologias têm sido implementadas e possibilitarão a avaliação da conectividade entre as áreas do cérebro, possivelmente promovendo ainda maiores avanços nesta área.

3.6 Tratamento da Depressão na Doença de Parkinson

O tratamento da depressão na DP é fundamental, pois muitas vezes, a limitação da qualidade de vida está mais relacionada à depressão do que propriamente aos sintomas motores¹⁴⁴. Apesar disto, encontramos poucos estudos avaliando as terapêuticas antidepressivas na DP¹⁴⁵.

Uma premissa básica ao tratamento da depressão é a observação de efeitos colaterais e interações medicamentosas, tendo em vista que estes pacientes em geral, recebem não só tratamento para a DP, mas também outras comorbidades comumente encontradas na população idosa. Isto pode limitar o uso da terapia farmacológica em pacientes com DP.

Dentre as possíveis terapêuticas para depressão temos como principais: os agonistas dopaminérgicos, antidepressivos tricíclicos, e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, e tratamentos não farmacológicos a eletroconvulsoterapia e da estimulação magnética transcraniana.

O local de atuação destas drogas ainda é desconhecido, tanto em órgãos e sistemas biológicos no sentido mais amplo, quanto mais especificamente e de interesse neste trabalho, no sistema nervoso central. A partir de mecanismos de atuação bioquímicos, supõem-se os sítios de ação das drogas a partir da distribuição dos neurotransmissores e da organização anatômica em sistemas cerebrais. Entretanto, a noção exata do tipo de atuação por região cerebral é ainda muito pouco conhecida. A seguir descrevemos os principais fármacos utilizados no tratamento de depressão na DP e os locais cerebrais onde mais provavelmente atuam.

Por outro lado, uma nova opção tem sido estudada para o tratamento de depressão, a EMT, que será descrita em mais detalhes. Esta modalidade tem a característica intrínseca de localização da sua aplicação em uma região cerebral, uma vez que os pulsos são mais eficientes de acordo com a proximidade da fonte. Entretanto, os efeitos podem ser mais amplos, e acontecer a distância no cérebro, uma vez que interferem em sistemas neurais interligados e é muito possível que determinem modificações nos padrões de atividade cerebral em áreas remotas do sítio de estimulação. Dentro de novas abordagens terapêuticas para depressão, destacamos também um breve parágrafo para eletroconvulsoterapia, apesar de não utilizada em nosso trabalho, mas seus princípios podem ajudar o leitor a ter uma visão mais ampla das terapêuticas baseadas em eletrofisiologia.

3.6.1 Terapia farmacológica

Em uma revisão recente foram encontrados apenas 3 estudos, considerados adequados pelos autores, avaliando o tratamento farmacológico da depressão na DP. Neste estudo os autores concluem que com base nas informações atuais as terapias farmacológicas podem ajudar, mas não é possível chegar a uma recomendação definitiva sobre a eficácia e a segurança destas medicações nos pacientes com DP.¹⁴⁶

3.6.1.1 Agonistas Dopaminérgicos

Embora alguns estudos tenham mostrado que o tratamento com levodopa não interfere nos sintomas emocionais em pacientes com DP ¹⁴⁷, outros mostraram possível correlação com os sintomas depressivos ^{148, 149}, principalmente em pacientes que exibiam flutuações da função motora.

Estudos com o agente dopaminérgico pramipexole sugerem que esta possa ser uma opção para o tratamento da depressão na DP, auxiliando também na melhora na função motora. Barone et. al., em um estudo multicêntrico que incluiu sete centros italianos e 67 pacientes, compararam a eficácia do pramipexole comparada a sertralina. Houve melhora da depressão em ambos os grupos, entretanto houve uma maior remissão (HDRS abaixo de 8) e melhora das escalas motoras (UPDRS) nos pacientes tratados com pramipexole ⁸⁷.

Outros autores demonstraram a eficácia do pramipexole no tratamento da depressão na DP ^{150, 151}. Apesar disto, todos os estudos citados foram abertos e novas abordagens, com desenho de observadores duplo-cegos e casos controlados devem fornecer mais informações a respeito desta questão.

3.6.1.2 Antidepressivos tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos foram as primeiras medicações a serem utilizados para o tratamento da depressão e produzem a inibição da

recaptação de serotonina e norepinefrina. Existem poucos estudos controlados, duplo-cegos e aleatorizados para avaliar eficácia dos antidepressivos tricíclicos na DP. Imipramina, nortriptilina e desipramina são eficazes em tratar a depressão na DP e podem ainda reduzir os sintomas motores. O uso desta classe de medicações é limitado por seus efeitos colaterais. Os efeitos anticolinérgicos, embora potencialmente melhorarem a função motora, podem levar a piora das funções cognitivas, confusão mental, arritmias cardíacas, hipotensão postural e alucinações.^{3,}

145

3.6.1.3 Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) constituem a opção mais utilizada no tratamento da depressão na DP, e atuam bloqueando seletivamente a recaptação de serotonina na fenda sináptica^{152, 153}. A ausência de estudo controlado com esta classe de droga na DP impossibilita uma conclusão definitiva sobre seu uso.

Seus potenciais efeitos colaterais são menores quando comparados aos tricíclicos, mas insônia, efeitos gastrointestinais e uma possível piora da função motora podem limitar o uso desta classe de droga nestes pacientes¹⁴⁵. Há relatos de pacientes em tratamento exclusivo para depressão que desenvolveram quadros extra-piramidais em consequência do uso de ISRS¹⁵⁴. Apesar disto, estudos abertos não demonstraram piora da função motora em pacientes com DP após o uso de ISRS^{8, 155-158}

3.6.1.4 Outros fármacos

Os inibidores da monoamino-oxidase (IMAO) juntamente com os novos antidepressivos, tais como a mirtazapina, nefazodona e venlafaxina são também considerados opções para o tratamento da depressão na DP¹⁴⁵. Estas drogas bloqueiam a mono-amino-oxidase que é uma enzima responsável pela catabolização da serotonina e noradrenalina. Assim como os ISRS e os antidepressivos tricíclicos não existem estudos randomizados e controlados com o uso destas novas drogas na DP e seus efeitos colaterais também podem limitar seu uso.

3.6.2 Estimulação Magnética Transcraniana

A EMT baseia-se no princípio de indução eletromagnética descoberto por Michael Faraday em 1838. Através de um da criação de um campo magnético leva-se a indução de um novo campo elétrico dentro do crânio perpendicular a ele, e, portanto, paralelo à superfície cortical. Como o crânio e o couro cabeludo apresentam alta resistência elétrica, a corrente que flui nestas estruturas é mínima, diminuindo o desconforto que poderia ser causado por excitação de terminações nociceptivas. O campo induzido na superfície cortical é da ordem de 100 mV/mm. Quanto maior a intensidade deste campo elétrico, maior é a extensão da despolarização de membranas e conseqüente ativação neuronal^{159, 160}.

Entretanto os precisos mecanismos de ação permanecem incertos. Observa-se variabilidade entre os sujeitos e são paradoxais, isto é, algumas vezes observa-se a inibição e outras, a facilitação da área cortical estimulada mesmo usando-se parâmetros semelhantes de EMT. Portanto, interneurônios inibitórios podem ser estimulados com esta técnica, gerando mais dúvidas quanto aos mecanismos de ação deste método.¹⁶¹⁻¹⁶⁴

Existem basicamente dois tipos de EMT: a de pulso único (onde um único pulso é aplicado) e a EMT repetitiva (EMTr) (onde os pulsos são repetidos em freqüências de 1 a 60 Hz). A técnica de pulso único foi a primeira a ser desenvolvida e é útil para avaliação da excitabilidade cortical e do tempo de condução através do trato córtico-espinhal. A EMTr, pelo fato dos neurônios apresentarem descargas freqüentes e com isso aumentar o tempo de refratariedade desses neurônios, há mudanças na atividade cortical por um período prolongado e portanto ocasionar efeitos comportamentais.¹⁶⁵

Há indícios de que a EMT seja eficaz no tratamento da depressão¹⁶⁶ na população geral e também na DP^{8, 9}. Fregni et al. avaliou em um estudo duplo-cego 42 pacientes com DP e depressão que foram randomizados para tratamento com EMT ou fluoxetina. Ambos os grupos apresentaram melhora dos sintomas afetivos e não se observou piora dos sintomas motores. O grupo tratado com EMT apresentou menor número de efeitos colaterais⁸.

Além disso, há evidências de que a EMT tenha um potencial para melhora da função motora em pacientes com DP¹⁶⁷ tornando-se uma boa

alternativa terapêutica em vista de sua baixa incidência de efeitos colaterais e interações medicamentosas.

3.6.3 Eletroconvulsoterapia

Alguns estudos sugerem que a eletroconvulsoterapia (ECT) é eficaz para o tratamento da depressão na DP e, além disso, pode levar a melhora dos sintomas motores. Mas ainda faltam estudos controlados para uma conclusão definitiva ¹⁵².

Em um estudo de revisão da literatura para avaliar a eficácia da ECT para o tratamento da depressão na DP foram incluídos 27 estudos conduzidos entre 1975 e 1990. Dentre estes estudos apenas um foi controlado e a maioria dos demais tinham um número pequeno de pacientes e vários relatos de caso. Apesar das limitações a impressão desta revisão é que além da melhora dos sintomas psiquiátricos 50 % dos pacientes também tiveram melhora do quadro motor ¹⁶⁸.

Moellentine et al realizaram estudo retrospectivo com 25 pacientes com parkinsonismo e 25 pacientes controles que receberam ECT por indicações psiquiátricas. Observou-se melhora dos sintomas afetivos em ambos os grupos. Os pacientes com DP também relataram melhora subjetiva dos sintomas motores. Entretanto os pacientes com DP apresentaram mais complicações sendo que 52 % deles apresentaram um delirium transitório e comparado a 20% no grupo controle. Outras

complicações relatadas foram: retenção urinária, movimentos coreiformes e quedas ¹⁶⁹.

Portanto a eficácia e segurança da ECT para tratamento de depressão na DP precisam ser mais claramente estabelecidas, embora haja indícios de seu benefício.

4 Métodos

4.1 Desenho do Estudo

O estudo apresentado utilizou um desenho aleatorizado e controlado, unicêntrico e multidisciplinar, onde os pacientes com DP e depressão, selecionados no ambulatório de distúrbios do movimento do HCFMUSP, foram acompanhados por um período de 4 semanas ao longo do tratamento para depressão. Comparamos duas modalidades de tratamentos, EMT e fluoxetina, através de variáveis clínicas e da ativação cerebral conforme detectada pela RMf. O tratamento da doença de Parkinson não foi alterado ao longo do tratamento para depressão. Além disto, outros pacientes com DP sem depressão também foram submetidos à RMf e às mesmas avaliações clínicas iniciais, para podermos comparar as diferenças do padrão de ativação das faces entre pacientes com DP deprimidos e não deprimidos.

Figura 07- Desenho do estudo: Avaliação das diferenças da percepção de faces entre pacientes com DP e depressão e sem depressão – Vinte e um pacientes com DP deprimidos e 16 pacientes com DP sem depressão foram submetidos a 2 aquisições de RMf e avaliação neurológica e psiquiátrica. Através da metodologia de análise de variância dos mapas de ativação cerebral, se pôde detectar os efeitos provocados pela depressão na percepção de faces em pacientes com DP.

Figura 08 - Desenho do Estudo: Avaliação dos efeitos do tratamento para depressão – Os pacientes deprimidos foram submetidos a 2 aquisições de RMf e avaliação neurológica e psiquiátrica antes do tratamento . Através de uma lista aleatória gerada por computador foram designados a receber ou fluoxetina e EMT placebo ou EMT e placebo por 4 semanas. Após o tratamento foram repetidas as avaliações psiquiátricas, neurológica e outras 2 aquisições de RMf.

4.2 Casuística

4.2.1 Ética

O estudo foi conduzido de acordo com os requerimentos do comitê de ética do HC-FMUSP que avaliou e aprovou o projeto da pesquisa (CAPPESQ: 414/03) e também seguiu as recomendações estabelecidas na Declaração de Helsinki (1964) (anexo 12), conforme emenda em Tóquio (1975), Veneza (1983) e Hong-Kong (1989).

Todos os pacientes tiveram pleno conhecimento dos objetivos e métodos do experimento, assinaram o termo consentimento por escrito (termo de consentimento livre e esclarecido - anexos 1 e 2) e avisados de

que todas as informações fornecidas são estritamente sigilosas. Não houve gratificação para a participação no estudo.

4.2.2 Pacientes com doença de Parkinson sem depressão

Foram incluídos neste estudo 16 pacientes do sexo masculino sem diagnóstico de depressão e DP recrutados no Ambulatório de Doenças Extrapiramidais do HC-FMUSP.

Critérios de Inclusão:

- Critérios diagnósticos para DP idiopático do Banco de Cérebro da DP do Reino Unido (*UK Parkinson's Disease Brain Bank Criteria*) (anexo 3)
- Sem critérios diagnósticos para depressão estabelecidos através da entrevista psiquiátrica estruturada do DSM-IV (SCID- DSM-IV¹).
- Pontuação no mini exame do estado mental (anexo 8) acima de 21.

Critérios de exclusão:

- Tratamento antidepressivo (seja EMT ou antidepressivos) atual ou no período de um ano prévio ao estudo.
- Qualquer outra doença neurológica ou psiquiátrica concomitante.

- Qualquer contra indicação ao estudo de Ressonância Magnética (anexo 4).
- Doença orgânica grave não controlada que possa interferir na condução do estudo, como neoplasias, cardiopatias, patologias digestivas, diabetes mellitus tipo I ou tipo II.
- Qualquer outra condição que na opinião do investigador responsável torne problemática a inclusão do paciente em um ensaio dessa natureza, assim como pacientes que não aderem ou não cooperam.

Estes pacientes foram submetidos à RMf e à avaliação clínica e psiquiátrica e foram comparados aos pacientes com depressão.

4.2.3 Pacientes com Doença de Parkinson com depressão

Foram incluídos 21 pacientes do sexo masculino com diagnóstico de depressão e DP, recrutados no Ambulatório de Doenças Extrapiramidais do HC-FMUSP.

Critérios de Inclusão:

- Critérios diagnósticos para DP idiopático do Banco de Cérebro da DP do Reino Unido (*UK Parkinson's Disease Brain Bank Criteria*) (anexo 3)
- Critérios diagnósticos para depressão estabelecidos através da entrevista psiquiátrica estruturada do DSM-IV (SCID- DSM-IV¹).

- Pontuação na escala de depressão de Hamilton acima de 16.
- Pontuação no mini exame do estado mental acima de 21.

Critérios de exclusão:

- Risco de suicídio clinicamente relevante.
- Tratamento antidepressivo (seja EMT ou antidepressivos) atual ou no período de um ano prévio ao estudo.
- Qualquer outra doença neurológica ou psiquiátrica concomitante.
- Qualquer contra indicação ao estudo de Ressonância Magnética (anexo 4).
- Doença orgânica grave não controlada que possa interferir na condução do estudo, como neoplasias, cardiopatias, patologias digestivas, diabetes mellitus tipo I ou tipo II.
- Qualquer outra condição que na opinião do investigador responsável torne problemática a inclusão do paciente em um ensaio dessa natureza, assim como pacientes que não aderem ou não cooperam.
- Achado de alteração estrutural nas imagens de ressonância magnética, mesmo que assintomático (meningeoma, cisto aracnóide). Não foram excluídos pacientes que apresentavam achados habituais na faixa etária, tais como sinais de redução

volumétrica encefálica ou focos inespecíficos de alteração do sinal da substância branca.

Estes pacientes foram aleatoriamente divididos em dois grupos através de uma lista gerada por computador: grupo 1 – EMT ativa e pílula de placebo (11 pacientes) e grupo 2 – EMT placebo e fluoxetina 20 mg / dia (10 pacientes). A formação desses dois grupos elaborada para que houvesse um grupo controle adequado e a certeza que todos os pacientes recebessem tratamento para a depressão e não apenas placebo.

4.2.4 Avaliação Clínica e Psiquiátrica

A gravidade da Doença de Parkinson foi avaliada através das escalas de Hoehn e Yahr (HY - anexo 5), da escala de atividades cotidianas de Schwab e England (Schwab and England Activities of Daily Living) (anexo 6), da Escala unificada para classificação da DP (Unified Parkinson Disease Rating Scale - UPDRS - anexo 7). A intensidade da depressão do paciente foi avaliada através da escala de Hamilton (*HDRS* - anexo 9) e Beck (*Beck Depression Inventory*- anexo 10). Para excluir pacientes com depressão leve, foram incluídos apenas aqueles com pontuação maior que 16 na escala de Hamilton, de forma a reduzir a influência de efeito placebo.

As escalas foram aplicadas por dois avaliadores, cegos para o tipo de tratamento ao qual o paciente estava sendo submetido. Um dos avaliadores aplicava as escalas de depressão e o outro as escalas de gravidade da doença de Parkinson. Durante a realização das escalas psiquiátricas, de

avaliação de sintomas motores e cognitivos e do exame de RMf, os pacientes ingeriram a sua dose habitual de Levodopa 30 minutos antes. Desta maneira, todas as avaliações foram realizadas no período ON, evitando as variações que poderiam surgir devido à inclusão de pacientes avaliados no período OFF.

Os pacientes não deprimidos não foram submetidos à avaliação das escalas de Hamilton e Beck. Pois estas escalas têm função de avaliar a gravidade da doença e não graduar o humor em indivíduos não deprimidos.

4.3 Ressonância Magnética

4.3.1 Equipamento

Todos os estudos foram realizados no mesmo aparelho de ressonância magnética (RM) da marca GE (Milwaukee, USA) com 1,5 T, gradiente de 23mT/m, do Serviço de RM do Instituto de Radiologia (InRad) do HC - FMUSP, e com a mesma versão do software de operação (LX v.8.3). Esta máquina teve o seu comportamento aferido ao longo de estudo através de controle de qualidade diário. Este procedimento específico para RMf foi baseado no modelo descrito por Simmons e colaboradores.¹⁷⁰

4.3.2 Segurança

Todos os pacientes foram entrevistados pelos médicos pesquisadores para avaliação de quaisquer contra-indicações para a

realização do exame. A entrevista seguiu a padronização do Instituto de Radiologia do HCFMUSP (anexo 4).

4.3.3 Posicionamento dos pacientes:

Para o exame de RM, foram adotadas medidas de contenção leve de movimentos para melhor qualidade técnica de forma a minimizar artefatos decorrentes de movimentação. Tais medidas constam de duas fitas adesivas na frente e coxins de espuma nas laterais, propiciando boa imobilização do segmento cefálico, sem causar desconforto. Todos os participantes foram orientados a permanecerem imóveis, principalmente no segmento cefálico, durante a aquisição das imagens.

4.3.4 Ressonância magnética estrutural

Foram realizadas cinco seqüências estruturais para exclusão de possíveis patologias neurológicas associadas.

1. Localização 1: seqüência de localização em 3 planos, com 5 cortes em cada um, tempo de repetição (TR) 45 s, tempo de eco (TE) 1,6s, tempo total da sequencia (t) 0:19s, Matrix 256 x 128, Espessura: 5 mm, Espaçamento: 1mm. No caso de posicionamento inadequado do paciente, o mesmo será reposicionado e a sequencia repetida.
2. Localização 2: seqüência sagital fast spin echo T2, TR= 45 s , TE= 1,6 s, Matrix 256 x 128, Espessura: 5 mm, Espaçamento:

1mm, 10 níveis incluindo apenas as porções medianas e paramedianas até o limite lateral dos núcleos da base, t=0:30s. O localizador coronal ou axial será orientado no eixo de maior desvio em relação ao posicionamento ideal, no intuito de corrigi-lo. Tal seqüência permitirá a adequada identificação das comissuras anterior e posterior, no corte mediano.

3. Volumétrica “*spoiled gradient recalled (SPGR)*” com aquisição axial, TR= 20 s, TE= 3 s, Matriz: 256 x 192, campo de aquisição (FOV) 22 cm, ângulo (Flip): 20°, Espessura: 1,5 mm com 124 níveis incluindo todo o segmento cefálico, t=6:20s.
4. “*Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)*” axial: TR= 1000, TE=140, IR=1000, FOV= 24 cm, Espessura= 5 mm, Espaçamento= 2,5 mm, 20 níveis, para eventual identificação de outras co-morbidades, t=4:40s.
5. Difusão, TR= 1000, TE= mínimo, B= 1000, FOV=24, Espessura= 5 mm, Espaçamento= 0 mm incluindo todo o segmento cefálico, t=40s.

4.3.5 Ressonância Magnética funcional

4.3.5.1 Paradigma

O paradigma foi desenvolvido para a avaliação da atividade cerebral durante tarefa de percepção de faces com diferentes valências emocionais.

Os pacientes foram orientados a observar imagens de faces que eram apresentadas na tela e fixar o olhar em uma cruz que era apresentada no centro da tela no intervalo de apresentação entre as faces. Com o intuito de avaliar se estavam atentos ao paradigma, foram orientados a apertar botões com a mão direita para sinalizar se a face é masculina ou feminina. Cada estímulo visual (face com valência emocional) tinha duração de 2 segundos com intervalo entre os estímulos de 4 a 12 segundos segundo distribuição específica e durante o qual foi apresentada uma cruz central. A condição de controle (face neutra - 0% de valência emocional), também foi apresentada com 2 segundos de duração e mesma variação de intervalo temporal. As faces apresentadas pertencem ao modelo de Eckman com 0, 50 e 100% de valência emocional, obtidas através de programa para deformação de imagens, similar ao modelo utilizado por Fu et al ¹⁴.

Assim, o desenho do estudo adotado foi de estímulos paramétricos, relacionado a eventos e fatorial, o que possibilita a análise de áreas relacionadas aos estímulos primários e áreas com resposta proporcional a valência emocional. Estes achados podem ser comparados entre os pacientes deprimidos e não deprimidos, e também antes e depois do tratamento para depressão. Entre as faces foi apresentada uma cruz para

fixação do olhar de forma a reduzir o número de sacadas visuais, manter o foco atencional no estímulo visual, e reduzir a chance de artefatos de movimentação ocular.

Para a execução da tarefa os pacientes foram treinados por período variável entre 5 e 20 minutos, fora da sala de exame.

Figura 09 – Faces de Eckmann – As faces de Eckmann foram apresentadas de forma a produzir níveis crescentes de tristeza: faces neutras e com intensidades baixa e alta de tristeza.

4.3.5.2 Apresentação dos estímulos e avaliação de respostas comportamentais

Durante a realização do exame de ressonância magnética os pacientes foram acompanhados pelos médicos pesquisadores e sempre inquiridos a respeito de sintomas de claustrofobia ou ansiedade.

Para a apresentação das faces e avaliação das respostas comportamentais, de forma sincronizada com a aquisição das imagens de RMf utilizamos:

- **Projetor multimídia:** utilizado para a apresentação visual das faces, era posicionado na sala de comando, conectado ao computador e projetava as imagens através da janela para a tela que ficava na sala do magneto de RM.

- **Tela:** de material não ferromagnético e foi posicionada no interior da sala do magneto, próximo aos pés do paciente. O paciente observava esta tela através de um jogo de espelhos no interior da bobina.

- **Caixa *trigger*:** aparelho destinado a sincronizar com precisão a aquisição de imagem de RMf com um computador PC (Zurc & Zurc, São Paulo - SP). O trigger programável recebe um sinal especial do aparelho de RM que indica quando esta imagem será adquirida, então o trigger envia um pulso de sincronização ao computador de apresentação de estímulos, através de uma porta Serial, Paralela, USB ou Joystick. Neste computador, algum programa executável de estímulo aguarda este sinal para iniciar a apresentação de estímulos.

- ***Joystick*:** um *joystick* com dois botões adaptado ao ambiente de RM (Zurc & Zurc, São Paulo - SP) foi utilizado para avaliação das respostas comportamentais. A interface de comunicação é feita através do painel de penetração do aparelho de RM, e é conectado ao computador de apresentação dos estímulos. O *joystick* foi posicionado na mão direita do paciente, cuja orientação foi de apertar o botão de cima se a face fosse masculina ou o de baixo se fosse feminina.

- **Computador de apresentação de estímulos:** posicionado na sala de comando e conectado ao projetor multimídia, ao *trigger* e ao *joystick*,

permitia a exata sincronização dos estímulos com a aquisição das imagens e a coleta de respostas comportamentais. Para este fim foram utilizados os *softwares*: Visual Basic (Microsoft, Seattle, WA - EUA). Após cada apresentação de uma face, este computador media o tempo que o paciente levava para apertar o botão do *Joystick* e gravava um arquivo com todos os tempos de reação.

4.3.5.3 Análise de Imagens de Ressonância Magnética funcional

As análises estatísticas foram realizadas através do programa gratuito, disponível na Internet, “Brain Activation Mapping” (XBAM, www.brainmap.co.uk). As análises realizadas por este programa são bastante similares ao programa “Statistical Parametric Mapping” (SPM) (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm): utiliza o modelo linear generalizado, correção de movimento, filtros espaciais, registro e normalização das imagens, exceto o cálculo dos valores de significância dos testes estatísticos, que são obtidos através de técnica não paramétrica, com técnica de permutação^{171, 172}.

Em um primeiro passo as imagens EPI foram pré-processadas: com correção de movimentos, “slice time correction” e filtro espacial. Os mapas de ativação individuais foram obtidos através de um modelo linear generalizado (GLM) e testes não paramétricos baseados em permutação de ondaletas. Para cada condição o modelo de resposta hemodinâmica foi determinado considerando a convolução do desenho experimental com duas funções de Poisson (com picos em 4 e 8 segundos). Interações de Volterra foram incluídas neste modelo.

De forma a avaliar o tamanho do efeito dos estímulos, ou o contraste de ativação entre os estímulos, o coeficiente residual da soma dos quadrados (SSQ) (percentagem da variância residual explicada pela hipótese nula do modelo) foi calculado para cada voxel em todo o volume. Este resultado foi mostrado em mapas de SSQ (procedimento análogo à estatística F no SPM).

Portanto, o SSQ do voxel é a estatística de interesse, que será utilizada nas próximas análises. De forma a obter uma avaliação entre múltiplos indivíduos, os mapas de SSQ de cada indivíduo foi transposto para o espaço padronizado de Talairach e Tournoux (Talairach and Tournoux 1988). Os mapas genéricos de ativação do grupo foram então calculados considerando-se a média dos SSQ entre os indivíduos. Finalmente a significância estatística do mapa de grupo foi avaliada através de testes de permutação não paramétricos¹⁷⁰. Este tipo de análise tem mostrado o melhor desempenho para controle de erros falsos positivos.

As comparações de cada grupo antes e após o tratamento foram realizadas usando uma abordagem de análise de variância (ANOVA), assumindo os SSQ de cada indivíduo como observações. Novamente a inferência estatística foi baseada em cálculo de permutação, agora entre os componentes de cada grupo.

4.4 Tratamento da depressão

4.4.1 Estimulação Magnética Transcraniana

4.4.1.1 Segurança

Todos os pacientes que foram tratados para depressão responderam o questionário para segurança da estimulação magnética transcraniana (anexo 11).

4.4.1.2 Equipamento

A EMT foi realizada através de um estimulador magnético da marca Dantec com uma bobina em formato de oito.

Figura 10 – Aparelho de EMT utilizado no serviço do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP.

Figura 11 – A bobina do aparelho de EMT é colocada sobre a cabeça do paciente e realizada a estimulação sobre a área de interesse.

4.4.1.3 Procedimento para Estimulação

Inicialmente foi determinado o limiar motor de cada paciente através da contração do músculo abdutor breve do polegar segundo o método descrito por Pascual-Leone (1992, 1993). O córtex pré-frontal dorso lateral (DLPFC) esquerdo foi localizado através de parâmetros anatômicos - aproximadamente 5 cm anterior em um plano parassagital do ponto de máxima estimulação do músculo abdutor breve do polegar (George et al, 1997).

O DLPFC esquerdo foi então estimulado com os seguintes parâmetros: 120 % do limiar motor, frequência de 5 Hz em cada série, duração de 15 segundos, e intervalo de 45 segundos entre cada série. A cada sessão 50 séries eram aplicadas totalizando 3750 estímulos por sessão.

Foram realizadas aplicações durante 4 semanas (em dias alternados) cada dia com 50 séries de estímulos, totalizando 12 sessões. Em todas as sessões foi determinado o limiar motor.

Estes pacientes receberam em conjunto tratamento com placebo. Os comprimidos foram preparados de tal modo que os comprimidos de fluoxetina serão iguais aos de placebo e, portanto apenas o pesquisador responsável (não cego) sabia os diferenciar.

4.4.2 Fluoxetina

O grupo de pacientes alocado para receber medicação (grupo 2), recebeu fluoxetina 20mg/dia por 4 semanas (30 dias). Estes pacientes receberam EMT repetitiva placebo através de um estimulador magnético da marca Dantec com uma bobina em formato de oito placebo (*"sham EMT"*), ou seja, que não possui nenhum efeito biológico sobre o córtex cerebral, porém a sensação sobre o escalpe e o artefato acústico são os mesmos da bobina ativa. Nenhum destes participantes tinha experiências prévias com EMT. O restante dos procedimentos do grupo que receberá EMTr placebo foram iguais aos do grupo que receberá EMTr ativa, com exceção da localização do limiar motor que não é possível com a bobina placebo pelas

razões expostas acima. Em outras palavras, os pacientes eram submetidos ao procedimento ativo para obtenção do limiar motor, sentindo a movimentação involuntária da mão com a estimulação. Após isto a bobina era trocada pela bobina placebo para simular a estimulação do córtex pré-frontal. O ruído acústico, o tempo e a sensação no escalpe eram similares a bobina ativa, tornando fiel a simulação.

5 Resultados

5.1 Tratamento clínico da depressão

Os 21 pacientes apresentaram boa aderência ao tratamento estando presente em todas as sessões pontualmente. Os pacientes não apresentaram efeitos colaterais significativos em ambos os grupos. A tabela 1 mostra as características clínicas e demográficas dos pacientes em cada grupo. Os grupos foram considerados similares em suas características demográficas e clínicas antes do início do tratamento

Houve uma significativa redução na pontuação das escalas de depressão após quatro semanas de tratamento em ambos os grupos (Tabela 2 – Gráficos 1 e 2). Através de metodologia de Análise de Variâncias corrigidas para medidas repetidas (ANOVA) observou-se um significativo efeito do tempo para ambas as escalas ($p \leq 0,0001$ - BDI e HDRS), mas o termo de interação não foi significativo ($p=0,07$ - BDI e $p=0,26$ - HDRS) (Tabela 2 – Gráficos 1 e 2). Além disso, também se observou um efeito significativo no mini exame do estado mental ($p=0,0028$). Os escores motores não apresentaram mudanças significativas ou tiveram um efeito marginal de tempo ($p=0,96$ - SE e $p=0,04$ - UPDRS). Estes dados são apresentados nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1 – Dados demográficos dos pacientes.

	EMT	<i>Fluoxetina</i>
Idade	67 (8,3)	63 (7,1)
Tempo de doença (anos)	11 (7,6)	11 (6,4)
Dose mediana diária de levodopa	975	1100
Hoehn and Yahr	2,54 (0,82)	2,50 (0,53)
UPDRS	38,64 (12,7)	34,70 (11,96)
BDI	23,36 (5,89)	26,10 (9,12)
HDRS	22,64 (5,18)	22,70 (6,43)

NOTA: A tabela acima mostra os dados demográficos de nossa amostra. EMT- Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) ativa e comprimido placebo. Fluoxetina – EMT placebo e fluoxetina 20 mg / dia. Os números representam a Média (desvio padrão). UPDRS – Escala de gravidade unificada da Doença de Parkinson, BDI – Inventário de depressão de Beck, HDRS – Escala de depressão de Hamilton.

Tabela 2 – Dados clínicos antes e após o tratamento analisados através de ANOVA de dois fatores

	EMT		Fluoxetina		Efeito principal do Tempo		Interação Tempo vs. Grupo	
	Pré	Pós	Pré	Pós	F(1,19)	p	F(1,19)	P
HY	2,54 (0,82)	2,63 (0,81)	2,50 (0,53)	2,40 (0,51)	0,0021	0,96	0,95	0,34
SE	75,45 (15,7)	65,45 (18,64)	77,00 (13,07)	75,56 (12,36)	5,02	0,04	1,27	0,27
UDPRS	38,64 (12,7)	42,00 (18,37)	34,70 (11,96)	37,10 (11,08)	2,03	0,17	0,18	0,67
BDI	23,36 (5,89)	14,9 (10,0)	26,10 (9,12)	11,0 (10,0)	45,8	<0,0001	3,65	0,07
HRSD	22,64 (5,18)	13,5 (11,0)	22,70 (6,43)	9,5 (8,5)	40,4	<0,0001	1,3	0,26
MMSE	24,55 (2,94)	26,55 (3,21)	25,10 (3,75)	27,30 (2,98)	11,74	0,0028	1,6	0,22

Nota: Dados clínicos antes e após o tratamento analisados através de ANOVA de dois fatores: tipo de tratamento (EMT e fluoxetina) e tempo (antes e após o tratamento). Houve efeito de tempo significativo nas variáveis BDI e HDRS. O efeito do grupo não foi significativo para nenhuma destas variáveis ($F < 1$ para todos os modelos). - Hoehn and Yahr (HY). Schwab and England activities of daily living index (SE). Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS. part III). Beck Depression Inventory (BDI). Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD). Mini Mental State Examination (MMSE).

Gráfico 01 - Gráfico dos inventários de depressão de Beck (BDI) dos pacientes tratados com fluoxetina e EMT. Através de ANOVA 2x2 comparando-se os tipos de tratamento ao longo do tempo, observou-se significativa melhora das escalas de depressão com ambos os tratamentos ($p < 0,0001$), sem interação significativa entre eles ($p = 0,07$).

Gráfico 02 - Gráfico das escalas de depressão de Hamilton (HDRS) dos pacientes tratados com fluoxetina e EMT. Através de ANOVA 2x2 comparando-se os tipos de tratamento ao longo do tempo, observou-se significativa melhora das escalas de depressão com ambos os tratamentos ($p < 0,0001$), sem interação significativa entre eles ($p = 0,26$).

5.2 Comparação do padrão de atividade cerebral entre os pacientes com doença de Parkinson com depressão e sem depressão

Para comparar as diferenças de ativação das faces negativas em pacientes com DP sem e com depressão utilizamos testes de análise de variância (ANOVA).

Os pacientes deprimidos, quando comparado a pacientes não deprimidos, apresentaram menor ativação no córtex pré-frontal medial e maior ativação do córtex occipital e do cerebelo à esquerda na percepção de faces negativas (Figura 12).

Figura 12 – Mapa de ativação das análises de variância ANOVA (ABAM) comparando a atividade cerebral dos pacientes deprimidos e não deprimidos. Observamos maior atividade do córtex visual primário (amarelo) e menor atividade do córtex pré-frontal medial (vermelho) ao compararmos nos pacientes deprimidos ($p < 0,05$).

Tabela 3 – Diferenças de ativação cerebral na percepção de faces entre os pacientes portadores da doença de Parkinson com e sem depressão

Região de ativação máxima	Lado	Tamanho	BA	Coordenadas de Talairach			Valor p
				x	y	Z	
<i>Não Deprimido > Deprimido</i> Córtex Pré Frontal Medial	Bilateral	39	8/9	14	0	42	0.0003
<i>Deprimido > Não Deprimido</i> Cerebelo / Giro Fusiforme	E	7	18	-25	-59	-18	0.01
Córtex Visual Primário	D	7	17	10	-62	20	0.04

NOTA: Os dados acima se referem às comparações entre os pacientes portadores da doença de Parkinson sem e com depressão, obtidos através de análise de variância (ANOVA). As coordenadas de Talairach se referem ao voxel com maior razão de SSQ em cada cluster 3D. “Cluster-wise p -value” foi conservadoramente ajustado, permitindo um número esperado de falsos positivos por clusters (Abreviações: D – direito, E – esquerdo, BA – Áreas de Brodmann).

5.3 Avaliação das mudanças da atividade cerebral induzidas pelo tratamento da depressão com estimulação magnética transcraniana

Para comparar as diferenças de ativação das faces negativas e neutras antes e após o tratamento utilizamos testes de análise de variância (ANOVA). Inicialmente comparamos as diferenças de ativação cerebral entre as faces tristes e neutras dentro de cada indivíduo e em seu respectivo grupo. De posse desta informação através de novo teste de ANOVA, comparamos a variação antes e depois do tratamento.

No grupo tratado com EMT, o contraste entre as faces 100 % tristes versus as faces neutras demonstrou maior ativação no córtex pré-frontal dorso lateral esquerdo (DLPFC) incluindo as porções medianas do giro frontal médio se estendendo ao giro frontal inferior (Áreas de Broadmann (BA) 9 e 46) e diminuição no giro fusiforme (BA 18) e no DLPFC direito quando comparadas aos dados antes do tratamento (Figura 13 e tabela 3).

Figura 13 – Mapas de ativação das análises de variância ANOVA (ABAM) comparando a atividade cerebral antes e depois do tratamento dos pacientes submetidos EMT. As áreas em azul mostram aumento enquanto que as em amarelo demonstram redução da atividade cerebral após o tratamento. Observamos o aumento da atividade do córtex pré-frontal dorso lateral esquerdo (giro frontal médio e inferior – BA 9 e 46) e da porção rostral do giro do cíngulo, assim como redução da ativação da atividade do giro fusiforme e do cerebelo direito ($p < 0,01$).

Mudanças de ativação cerebral na percepção de faces induzidas pelo tratamento com estimulação magnética transcraniana							
Região de ativação máxima	Lado	Tamanho	BA	Coordenadas de Talairach			Valor p
				x	y	Z	
Redução da atividade cerebral com o tratamento							
Giro fusiforme / cerebelo	E	26	18	36	-55	-23	0.008
Giros frontais médio e inferior	D	55	9 / 46	46	14	31	0.004
Aumento da atividade com o tratamento							
Giro frontal inferior	E	21	44	-46	11	14	0.009
Giro Cíngulo anterior	E	42	24	0	-3	47	0.002

Tabela 3 – Mudanças de ativação cerebral na percepção de faces induzidas pelo tratamento da depressão através de estimulação magnética transcraniana (BA – áreas de Broadmann; D – direito; E – esquerdo)

5.4 Avaliação das mudanças da atividade cerebral induzidas pelo tratamento da depressão com fluoxetina

De forma similar ao grupo que recebeu estimulação magnética transcraniana, utilizamos testes de análise de variância (ANOVA) para comparar as diferenças de ativação das faces negativas e neutras antes e após o tratamento. Inicialmente comparamos as diferenças de ativação cerebral entre as faces tristes e neutras dentro de cada indivíduo e em seu respectivo grupo. De posse desta informação, realizamos um novo teste de ANOVA, onde comparamos as mudanças de ativação antes e após o tratamento.

No grupo tratado com fluoxetina o mesmo contraste mostrou maior ativação no córtex pré-frontal medial direito, incluindo a área motora suplementar e o campo ocular frontal (BA 6 e 8) e áreas pré-motoras à direita, quando comparadas ao exame inicial (figura 14, tabela 4).

Figura 14 – Mapas de ativação das análises de variância ANOVA (ABAM) comparando a atividade cerebral antes e depois do tratamento dos pacientes que receberam fluoxetina. O córtex pré-motor direito e o córtex pré-frontal medial com extensão ao cíngulo anterior estavam mais ativos após o tratamento (em vermelho). ($p < 0,01$)

Mudanças de ativação cerebral na percepção de faces induzidas pelo tratamento com fluoxetina							
Região de ativação máxima	Lado	Tamanho	BA	Coordenadas de Talairach			Valor p
				x	y	z	
Redução da atividade cerebral com o tratamento Sem alterações significativas							
Aumento da atividade com o tratamento							
Córtex pré-motor	D	50	6	18	-11	53	0.007
Córtex pré-frontal medial	D	44	8/9	43	0	31	0.002

Tabela 4 – Mudanças de ativação cerebral na percepção de faces induzidas pelo tratamento da depressão através de estimulação magnética transcraniana (BA – áreas de Broadmann; D – direito)

5.5 Comparação das mudanças da atividade cerebral induzidas pelos diferentes tipos de tratamento da depressão

Apesar da fluoxetina e da EMT aumentarem a atividade no córtex pré-frontal medial (área pré-motora suplementar), a EMT determina um aumento adicional em sua ativação dado que a avaliação de interação dos grupos versus tratamento foi significativa (Figuras 15 e Gráfico 3).

Figura 15 – Através de metodologia de análise de variância com dois fatores (tipo de tratamento e tempo) demonstrou a interação entre a EMT e a fluoxetina no córtex pré-frontal medial. Apesar de que em ambos os tratamentos houve aumento da atividade desta área o tratamento com EMT determinou aumento adicional quando comparado a fluoxetina. ($p < 0,01$)

Interação das mudanças de atividade cerebral induzida pelos tratamentos obtida através de ANOVA de dois fatores							
Região de ativação máxima	Lado	Tamanho	BA	Coordenadas de Talairach			Valor p
				x	y	z	
Córtex pré frontal medial	E	24	8/9	-3.6	0	47	0.004

Tabela 5 – Áreas de significativa interação na ativação cerebral na percepção de faces induzidas pelo tratamento da depressão através de estimulação magnética transcraniana e fluoxetina (BA – áreas de Broadmann; E - esquerdo)

Gráfico 3 – Gráfico das razões da soma dos quadrados dos erros demonstrando a interação entre a fluoxetina e a EMT no córtex pré-frontal medial.

Tabela 6 – Resumo das mudanças de ativação cerebral na percepção de faces induzidas pelo tratamento da depressão

Região de ativação máxima	Lado	Tamanho	BA	Coordenadas de Talairach			Valor p
				x	y	Z	
<i>EMT</i>							
Redução da atividade cerebral com o tratamento							
Giro fusiforme / cerebelo	E	26	18	36	-55	-23	0.008
Giros frontais médio e inferior	D	55	9 /46	46	14	31	0.004
Aumento da atividade com o tratamento							
Giro frontal inferior	E	21	44	-46	11	14	0.009
Giro Cíngulo anterior	E	42	24	0	-3	47	0.002
<i>Fluoxetina</i>							
Redução da atividade cerebral com o tratamento							
Sem alterações significativas							
Aumento da atividade com o tratamento							
Córtex pré-motor	D	50	6	18	-11	53	0.007
Córtex pré-frontal medial	D	44	8/9	43	0	31	0.002
<i>Interação (ANOVA 2 fatores)</i>							
Córtex pré-frontal medial	E	24	8/9	-3.6	0	47	0.004

NOTA: Os dados acima se referem às comparações antes e após o tratamento com fluoxetina ou EMT através de análise de variância (ANOVA). As coordenadas de Talairach se referem ao voxel com maior razão de SSQ em cada cluster 3D. “Cluster-wise p-value” foi conservadoramente ajustado, permitindo um número esperado de falsos positivos por clusters (Abreviações: D – direito, E – esquerdo, BA – áreas de Brodmann).

6 Discussão ---

6.1 Tratamento clínico da depressão

Embora o objetivo primário deste estudo não seja demonstrar a eficácia do tratamento para depressão com EMT ou fluoxetina, observamos em nossa amostra significativa redução na pontuação das escalas de depressão após quatro semanas de tratamento em ambos os grupos. Os dados são concordantes com a literatura que mostra a eficácia do tratamento para depressão com EMT ou fluoxetina em pacientes com DP ^{8,9}.

As vantagens potenciais da EMT sobre antidepressivos é principalmente a ausência de interação medicamentosa e menor possibilidade de efeitos adversos⁸, principalmente em pacientes que utilizam uma série de medicações. Por outro lado, a EMT demanda a vinda do paciente ao local da aplicação, maior tempo diário gasto com o tratamento, e maior custo. Estes fatores podem por outro lado levar a menor adesão ao tratamento do que a terapêutica com antidepressivos. Além disto, ainda não há dados suficientes para garantir que seu efeito seja duradouro após aplicações seqüenciais.

Escolhemos a fluoxetina, um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), ao invés dos antidepressivos tricíclicos, pois os últimos podem agravar a hipotensão ortostática associada à DP assim como exacerbar problemas cognitivos. Uma série de estudos tem sugerido que os ISRS são eficazes para o tratamento da depressão na DP ⁶³ e não influenciam a função motora ¹⁵⁸.

Apesar de estudos anteriores terem demonstrado ¹⁷³ significativa melhora das escalas de depressão com o uso de EMT com freqüências de

15 Hz, decidimos utilizar diferentes parâmetros de estimulação (frequência de 5 Hz e intensidade de 120 % do limiar motor) por duas razões: primeiro, em um estudo prévio deste laboratório observou-se que a EMT com 5 Hz tem um efeito antidepressivo que pareceu ser superior a outros estudos com que utilizaram estimulação de 10 ou 20 Hz ¹⁷⁴; segundo nós decidimos realizar 3 sessões por semana e prolongar o tratamento por um mês, pois estudos recentes demonstraram que um período prolongado de tratamento aumenta os efeitos antidepressivos da EMT ^{175, 176}.

Uma importante consideração a respeito do desenho do estudo é a escolha dos grupos controles. Optamos por grupo controle ativo ao invés de grupo somente placebo. Consideramos eticamente inapropriado adicionar um grupo EMT placebo / droga placebo pois isto deixaria os pacientes com depressão sem tratamento por um longo período. Além disto, a fluoxetina mostrou-se superior ao placebo em um estudo prévio, embora este estudo tenha sido realizado em uma população geriátrica e não em pacientes com DP ¹⁷⁷. Por outro lado, o principal objetivo deste estudo foi avaliar os correlatos neuronais obtidos pela RMf da EMT para o tratamento da depressão e compará-la a outro tratamento ativo e não testar sua eficácia.

Uma limitação deste estudo é o próprio método da EMT placebo, pois este procedimento não induz exatamente a mesma sensação tátil e não produz contrações musculares involuntárias no músculo temporal. Entretanto os pacientes nunca haviam recebido EMT reduzindo a probabilidade de perceberem se o tratamento era ativo ou placebo. Além disto, nenhum paciente abandonou o estudo. Em uma meta análise recente Fregni et al. ¹⁷⁸

mostraram que a EMT placebo em pacientes com DP induz um mínimo efeito placebo, não significativo (indexado pela UPDRS) com tamanho relativo do efeito de apenas 0,1.

6.2 Comparação do padrão de atividade cerebral entre os pacientes com Doença de Parkinson com depressão e sem depressão

Ao compararmos a atividade cerebral na percepção de faces em pacientes com depressão e sem depressão observamos maior atividade na porção póstero-superior do córtex pré-frontal medial (área pré-suplementar motora – BA 8 e 9). Esta foi a mesma área cerebral que ocorreu a interação entre os tratamentos (EMT e fluoxetina) e fase (pré e pós tratamento) com maior amplitude de resposta no grupo tratado com EMT.

Os achados pregressos de RMf mostram que esta área está ligada a monitoração de conflito, monitoração de erros e seleção de resposta e conseqüente iniciação da ação ¹²³. Apesar de estar classicamente envolvida em tarefas cognitivas, observou-se uma correlação entre que a redução da atividade da porção póstero-rostral do córtex pré-frontal medial e a analgesia induzida pela hipnose e com tratamento placebo ¹³³⁻¹³⁵. Os autores propõem que a dor desencadeia um forte desejo de escapar ou reduzi-la. Influências descendentes ("top-down") que desvalorizem a dor como a hipnose e a analgesia induzida pelo placebo também deve desvalorizar nossa motivação em realizar uma ação. ¹²³ Esta área tem íntima relação anatômica com a porção ântero-rostral do córtex pré-frontal medial e ambas também estão implicadas no processamento emocional dentro do sistema dorsal ¹⁰⁴. A

percepção de faces negativas, de forma análoga a percepção álgica, desencadeia uma iniciação da ação de forma a tentarmos reduzi-las, sugerindo também que esta área participe do processo de modulação descendente ("top-down") do sistema dorsal.

Nossos achados mostraram que os pacientes com DP sem depressão apresentaram maior atividade nesta área, sugerindo que a modulação do estímulo emocional é um processo associado à atividade neural diferente em pacientes deprimidos e não deprimidos com DP.

6.3 Avaliação das mudanças da atividade cerebral induzidas pelo tratamento da depressão com estimulação magnética transcraniana

O tratamento com EMT induziu um aumento da atividade BOLD no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (DLPFC) e no cíngulo anterior e reduziu a atividade do DLPFC direito, do giro fusiforme e do cerebelo.

O único estudo publicado na literatura que avalia os substratos neuronais do tratamento da depressão com EMT e fluoxetina foi realizado no HCFMUSP, com imagens de SPECT HMPAO em repouso¹⁷³. O tratamento com EMT induziu um aumento do fluxo sanguíneo regional cerebral (rCBF) nos córtices pré-frontais, de forma mais acentuada à esquerda, no cíngulo anterior e posterior. Apesar de ambos os estudos mostrarem o aumento da atividade no córtex pré-frontal esquerdo e no cíngulo anterior, a principal explicação das diferenças entre os achados pode ser atribuída as diferenças entre o SPECT e a RMf. A RMf mede a atividade cerebral relacionada a uma

tarafa enquanto que o SPECT a mede em repouso. Outro fator é que os estudos realizados utilizaram diferentes parâmetros da EMT. Pacientes no estudo com SPECT receberam 10 sessões durante duas semanas com 40 séries de 75 estímulos com 110 % do limiar motor numa frequência de 15 Hz. No nosso estudo os pacientes receberam 12 sessões de EMT durante 4 semanas de tratamento com 50 séries de 50 estímulos com 120 % do limiar motor numa frequência de 5 Hz. Estes fatos também podem justificar os diferentes achados no estudo anterior.

Nossos resultados concordam com estudos de EMT pregressos em que pacientes com depressão apresentaram um aumento da atividade do DLPFC esquerdo após a estimulação desta área com EMT de alta frequência. Em um estudo com 17 pacientes Mottaghy et al. demonstraram que após 2 semanas de tratamento, a EMT reverteu assimetria significativa na perfusão entre os hemisférios cerebrais favorecendo o hemisfério direito¹⁷⁹. O aumento na atividade pré-frontal e diminuição das áreas límbicas foram correlacionadas com a melhora sintomática.

Nos modelos iniciais da fisiopatologia da depressão, baseados em estudos de neuroimagem, a hipoatividade do DLPFC esquerdo foi considerada um ponto fundamental. Estudos de lesões no córtex pré-frontal esquerdo também foram correlacionados a maior incidência de sintomas depressivos^{180, 181}. E de forma a corroborar estes achados estudos com SPECT demonstraram normalização da hipoatividade do DLPFC esquerdo após o tratamento da depressão¹⁸²⁻¹⁸⁵. Estas observações sugerem que haja uma modulação da atividade do DLPFC de forma a melhorar a

depressão. Em nosso estudo os pacientes tratados com EMT apresentaram um aumento da atividade do DLPFC à esquerda e redução à direita. Nossos achados também favorecem a hipótese de que dentro da rede responsável pela percepção emocional haja uma assimetria da atividade entre os DLPFC na depressão, com menor atividade à esquerda, que é restaurada após o tratamento.

Nosso estudo mostrou que, além da EMT agir localmente determinando aumento da atividade neuronal na área estimulada, determina alterações nas áreas interligadas (efeito em rede) com redução da atividade do DLPFC contralateral. Estes efeitos foram recentemente demonstrados clinicamente em um estudo realizado para o tratamento da função motora em pacientes com acidente vascular cerebral, através da EMT de baixa frequência (inibitória) aplicada sobre o córtex motor primário do hemisfério sadio. Após 5 sessões os pacientes mostraram melhora da função motora do mão afetada que durou pelo menos duas semanas ¹⁸⁶. Além disso, a excitabilidade cortical foi reduzida no hemisfério não acometido e estimulado e aumentou no hemisfério acometido conforme aferido por pulso único da EMT. Em nosso estudo foi utilizada a EMT de alta frequência (5 Hz - excitatória), mas em uma área diferente e com efeito exatamente oposto: aumento da atividade no DLPFC ipsilateral e redução no contralateral. Este achado pode estar relacionado ao mesmo mecanismo proposto no estudo prévio – a inibição transcalosa entre o hemisfério estimulado e não estimulado.

6.4 Avaliação das mudanças da atividade cerebral induzidas pelo tratamento da depressão com fluoxetina

A fluoxetina induziu um aumento da atividade do cortex pré-frontal medial (incluindo a área suplementar motora e o campo ocular frontal), e das áreas pré-motoras à direita (BA 6), nenhuma mudança de atividade foi observada na amígdala.

Estudos pregressos relataram um aumento da atividade da amígdala em indivíduos deprimidos sem outras comorbidades que reduzia após o tratamento com antidepressivos ^{14, 81, 187}. Estudos recentes demonstraram que os inibidores da recaptação de serotonina (ISRS) modulam a atividade da amígdala em voluntários saudáveis, mostrando que a atividade da amígdala é modulada não apenas pela alteração do humor, mas por vias serotoninérgicas¹⁸⁸. Neste estudo não observamos mudanças no padrão de ativação da amígdala em nenhum dos tratamentos. Duas explicações podem justificar a ausência de atividade da amígdala no presente estudo: a primeira é que nosso estudo avaliou pacientes com DP em que a amígdala pode ser acometida pelo processo degenerativo relacionada à doença⁸³, pacientes com DP apresentam uma alteração da atividade da amígdala que é parcialmente restaurada com a terapêutica com levodopa; outra possível explicação é o fato deste estudo ter sido desenhado para avaliação de toda rede relacionada à depressão e não especificamente da amígdala, o que diminui significativamente a possibilidade de acharmos alterações dada que esta área é altamente sensível a artefatos de susceptibilidade magnética no exame de ressonância magnética devido a proximidade com os seios

paranasais. Optamos por avaliar todo o cérebro, pois isto possibilita avaliarmos como a toda rede neuronal responsável pelo processamento emocional muda sua atividade com os diferentes tipos de tratamento, além de permitir avaliar o efeito de rede da EMT. Para estudarmos especificamente a amígdala um outro desenho de aquisição deveria ser realizado com imagens de alta resolução apenas da amígdala, preferencialmente adquiridas no plano coronal ¹⁸⁹.

6.5 Comparação das mudanças da atividade cerebral induzidas pelos diferentes tipos de tratamento da depressão

Apesar de ambos os tratamentos induzirem um aumento da atividade no córtex pré-frontal medial dorsal, um aumento adicional foi observado no grupo submetido à EMT conforme comparados a fluoxetina. Este efeito pode estar relacionado às ações locais sobre o córtex pré-frontal esquerdo. Nós não adotamos neste estudo um desenho completamente fatorial para observar efeitos comportamentais de EMT e fluoxetina (caso onde deveria haver um desenho – quadrado latino – com quatro grupos: EMT e placebo fluoxetina, fluoxetina e placebo EMT, EMT juntamente com fluoxetina, e placebo apenas) e portanto, não tínhamos os grupos “tratamento conjunto com fluoxetina e EMT” e “apenas placebos”, uma vez que este último implicaria em não tratar efetivamente os pacientes com depressão, e conforme assinalado acima, optamos em realizar o estudo da forma adotada por razões éticas. Portanto, os resultados deste estudo devem ser

cuidadosamente interpretados, pois o efeito da interação terapêutica entre EMT e fluoxetina não foi avaliada.

Por outro lado, nossos resultados mostraram que a EMT e a fluoxetina mudam a atividade cerebral relacionada à percepção de formas distintas com um aumento comum na atividade do córtex pré-frontal medial dorsal sendo maior no grupo submetido ao tratamento com EMT. O fato destas modalidades terapêuticas agirem em áreas cerebrais distintas pode explicar a interação terapêutica positiva observada clinicamente entre a EMT e a fluoxetina. Conca et al. foram os primeiros a propor um possível efeito adicional da EMT quando combinada aos antidepressivos.¹⁹⁰ Rumi et al., em um estudo duplo cego e controlado, compararam os efeitos da EMT placebo e EMT ativa em 44 pacientes com depressão maior que foram simultaneamente tratados com amitriptilina. Houve um aumento da resposta positiva nos pacientes com EMT ativa em conjunto com a amitriptilina, com melhor resposta antidepressiva e menor tempo para obtenção de resultados.¹⁷⁴ Além disto, outro estudo com 99 pacientes recebendo diferentes antidepressivos (venlafaxina, sertralina, ou escitalopram) a combinação com 2 semanas de EMT ativa sobre o DLPFC esquerdo também mostrou melhora mais rápida quando comparada a EMT placebo.¹⁷⁶ Estudos futuros devem explorar os correlatos neuronais da interação terapêutica entre a fluoxetina e a EMT observada na prática clínica.

7 Conclusões

1. Pacientes com doença de Parkinson e depressão apresentam maior atividade do córtex visual primário e menor atividade do córtex pré-frontal medial do que pacientes deprimidos na percepção de faces tristes.
2. A fluoxetina promove um aumento da atividade do córtex pré motor direito e do córtex pré frontal medial e cíngulo anterior durante a percepção de faces com valência emocional negativa em pacientes com doença de Parkinson.
3. A EMT determina, após o tratamento da depressão, aumento da atividade do córtex pré-frontal dorso lateral esquerdo (giro frontal médio e inferior – BA 9 e 46) e da porção rostral do giro do cíngulo, assim como redução da ativação da atividade do giro fusiforme e do cerebelo direito durante a percepção de faces com valência negativa.
4. A EMT e a fluoxetina modificaram a atividade cerebral em diferentes áreas. Além disto, ambos os tratamentos aumentaram a atividade córtex pré-frontal medial, entretanto, a EMT determinou um maior aumento de sua atividade.

8 Anexos

**ANEXO 1 - Termo de Consentimento livre e esclarecido pós- informado dos
pacientes com Doença de Parkinson e Depressão submetidos a tratamento**

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

- 1. NOME DO PACIENTE:**.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO : M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
- 2. RESPONSÁVEL LEGAL**
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO:..... CIDADE:
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

- 1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:** *“Avaliação do tratamento de depressão em
pacientes com doença de Parkinson através de Ressonância Magnética
Funcional”*
- 2. PESQUISADOR:** Dr. Edson Amaro Jr.
CARGO/FUNÇÃO: médico assistente do departamento de Radiologia do HC-FMUSP. INSCRIÇÃO
CONSELHO REGIONAL Nº
UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto de Radiologia.
- 3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**
- SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐
☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐
- (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
- 3. DURAÇÃO DA PESQUISA :** 1 (um) ano.

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa:

Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa com um novo aparelho que existe para tratar depressão. Como você talvez já saiba, os remédios que se utilizam para a depressão apresentam diversos efeitos adversos, principalmente em pacientes com doença de Parkinson, que já utilizam diversos tipos de remédios para controlar essa doença. Muitas vezes, não é possível utilizar esses remédios em pacientes com doença de Parkinson. Esta pesquisa terá dois grupos de pacientes : um grupo vai receber o remédio para depressão e estimulação magnética transcraniana sem nenhum efeito. O outro grupo vai receber a estimulação magnética transcraniana ativa (com efeito contra a depressão) que dura uns vinte minutos, diariamente por dez dias (menos nos finais de semana) e remédio placebo. O placebo é uma substância parecida com o medicamento, porém não tem efeito farmacológico ou de ressonância, e é usada para que se possa estudar o que acontece com o paciente que não toma a medicação. Portanto, em qualquer grupo que o pacientes esteja, ele estará recebendo tratamento ativo contra depressão. A escolha dos grupos será por sorteio. Este novo aparelho (estimulação magnética Transcraniana) tem sido utilizado em países da Europa e nos Estados Unidos, entre outras coisas para tratar depressão. Assim, com a estimulação transcraniana, além do tratamento da depressão, pode-se ter uma melhora dos sintomas do parkinson, como melhora dos tremores, da rigidez e da lentidão do doente com doença de Parkinson. Este aparelho tem uma espécie de imã que é colocado próximo da cabeça por um período curto de tempo. Você não sentirá nada, a não ser um pouco de formigamento no couro cabeludo. Durante a estimulação, você ficará acordado por todo o tempo, acompanhando tudo o que for feito. O estudo vai verificar se essa estimulação é tão eficaz para o tratamento da depressão na doença de Parkinson quanto o remédio.

Para se avaliar este efeito, será realizado um exame chamado Ressonância Magnética funcional que serve para ver as áreas do cérebro que se ativam enquanto você enxerga algumas figuras e mexe as mãos. Este é um dos métodos que pode ser aplicado para avaliação dos efeitos benéficos do tratamento. No dia deste exame, o(a) senhor(a) vai ser colocado dentro do aparelho de ressonância magnética, que é um grande imã com um túnel. Durante o exame, o(a) senhor(a) irá ouvir um som relativamente alto. Porém, seus ouvidos serão protegidos com fones. Então serão realizadas imagens do cérebro. O senhor(a) será instruído durante o exame para realizar algumas tarefas simples como por exemplo repetir mentalmente números, olhar para a tela e seguir uma imagem projetada ou apertar um botão. Isso é feito sem necessidade de injetar qualquer substância ou de usar radiação, só a força do campo magnético e ondas de rádio (bastante semelhantes às ondas das rádios de FM) que não causam efeitos maléficos à sua saúde.

Serão realizados 2 exames, um antes do tratamento e outro após para ver as modificações nas áreas ativadas no seu cérebro. No primeiro dia você ficará cerca de 1 hora no equipamento, haverá um intervalo para que você descanse e retornará para 30 minutos finais. O segundo exame será depois de mais ou menos um mês, após seu tratamento, mas agora será mais rápido, apenas 30 minutos, descansa e mais outros 30 minutos. Dessa maneira que você só precisa vir duas vezes fazer o exame.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:

Como explicado acima, caso você seja escolhido para o grupo que vai tomar remédio e estimulação magnética transcraniana sem efeito, a pesquisa não vai mudar em quase nada o seu tratamento. Se você for sorteado para o grupo que vai receber a estimulação magnética transcraniana ativa e medicação placebo, você vai receber os

efeitos contra depressão desse novo aparelho. Além disso, é necessário fazer alguns exames de sangue para garantir a sua total segurança. Para avaliar a sua melhora, você vai responder a algumas perguntas de um questionário que foi feito para ver a melhora da depressão. Você responderá a estas perguntas no começo, no meio e no fim do estudo. O paciente continuará tomando as medicações que usualmente toma para a doença de Parkinson durante a realização do estudo. Além disso, você realizará um exame da cabeça chamado ressonância magnética durante 2 vezes para avaliar melhor o tratamento.

3. Desconfortos e riscos esperados:

Este procedimento de estimulação transcraniana já é utilizado há algum tempo para vários transtornos psiquiátricos. A maior parte das pesquisas é para tratamento da depressão. As queixas mais frequentes dos pacientes que já utilizaram este tratamento são dores de cabeça (mais ou menos um em cada dez pacientes sente isto). A dor de cabeça costuma ser leve, e melhora com analgésicos simples (por exemplo, AAS, paracetamol, dipirona) que podem resolver o problema. Este procedimento pode apresentar um risco pequeno de convulsões (parecido com um ataque epiléptico). Este risco pequeno foi descrito em um número muito baixo de pacientes durante a realização de outras pesquisas e usou outros tipos de técnicas, que não serão utilizadas neste trabalho. Se você for escolhido para receber remédio contra a depressão ao invés de estimulação ativa, você poderá ter alguns efeitos adversos como dor de estômago leve e diarreia, esses efeitos ocorrem em uma pequena parte dos pacientes que tomaram essa medicação.

O exame de Ressonância Magnética não causa nenhum mal a saúde. O médico estará o tempo todo observando o exame e pode se comunicar com a pessoa dentro do aparelho. A qualquer momento o(a) senhor(a) poderá apertar um botão para parar o exame. O túnel é iluminado e tem um ventilador, mas algumas pessoas se sentem mal em lugares pequenos. Se este for o caso, basta pedir e a pessoa será retirada prontamente. Caso isso aconteça o aparelho possui diversos microfones e o Sr.(a) deverá dizer o que está sentindo e prontamente será atendido, e caso necessário será retirado do aparelho.

Benefícios que poderão ser obtidos:

Com este tratamento, se você receber a estimulação magnética ativa você poderá melhorar da depressão sem sofrer os efeitos colaterais dos remédios para depressão. Caso receba o tratamento contra depressão com remédio, você estará sendo tratado da depressão da mesma forma, porém podendo ter alguns efeitos colaterais como dor de estômago e diarreia.

4. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo:

Outra possibilidade que existe é você utilizar somente o remédio para depressão.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. Direito, em qualquer momento, a ter informações sobre a forma da pesquisa e os seus riscos e vantagens, inclusive para esclarecer as dúvidas do paciente.
 2. Em qualquer momento, o paciente poderá desistir do estudo e isto NÃO irá causar nenhum problema ao tratamento futuro do paciente no Hospital das Clínicas.
 3. É garantido ao paciente que todas as informações da pesquisa serão confidenciais (secretas).
 4. Se ocorrer qualquer problema de saúde com o paciente por causa da pesquisa, o paciente terá o direito a ter tratamento específico no Hospital das Clínicas da FMUSP.
 5. Se houver qualquer problema de saúde ao paciente devido a pesquisa, este terá direito a receber uma recompensa (indenização).
-

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr. Edson Amaro Jr. Fone: (11) 3887-4198.

Dr. Ellison F. Cardoso Fone: (11) 9291-9111 ou (11) 3082-3720

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

Os pacientes que receberem Estimulação Magnética e não melhorarem ou piorarem ao longo do estudo, sairão do mesmo e serão encaminhados ao ambulatório de transtornos afetivos para continuidade do tratamento.

O equipamento de Estimulação Magnética Transcraniana, já recebeu autorização de nossas autoridades competentes Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) para ser utilizada no presente estudo.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, ____ de _____ de 200__.

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

**ANEXO 2 - Termo de Consentimento livre e esclarecido pós- informado dos
pacientes com Doença de Parkinson sem depressão.**

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

- 1. NOME DO PACIENTE :**
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : **SEXO :** M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO **Nº** **APTO:**
BAIRRO: **CIDADE:**
CEP: **TELEFONE: DDD (.....)**
- 2. RESPONSÁVEL LEGAL**
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : **SEXO:** M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: **Nº** **APTO:**
BAIRRO: **CIDADE:**
CEP: **TELEFONE: DDD (.....)**

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

- 1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:** *“Avaliação do tratamento de depressão em pacientes com doença de Parkinson através de Ressonância Magnética Funcional”*
- 2. PESQUISADOR:** Dr. Edson Amaro Jr.
CARGO/FUNÇÃO: médico assistente do departamento de Radiologia do HC-FMUSP.
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº .
UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto de Radiologia.
- 3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**
- SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐
- (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
- 4. DURAÇÃO DA PESQUISA :** 1 (um) ano.

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

5. Justificativa e os objetivos da pesquisa:

O senhor está sendo convidado para participar de uma pesquisa sobre a depressão na doença de parkinson.

É comum que pacientes com a doença de Parkinson também tenham depressão. A dificuldade de movimentação e da fala por si só pode deixar o paciente deprimido. Mas acredita-se que também haja alterações nas substâncias químicas do cérebro que contribuem para o aparecimento da depressão.

O senhor responderá a questionários gerais e outros mais específicos a respeito de depressão e da doença de parkinson e fará uma avaliação da linguagem. Caso seja constatada depressão o senhor irá receber o tratamento adequado. Caso o senhor não apresente sintomas de depressão participará deste estudo fazendo parte do grupo de pacientes com Doença de Parkinson sem depressão.

Para que possamos compará-lo aos pacientes com doença de Parkison que tem depressão, será realizado um exame chamado Ressonância Magnética funcional que serve para ver as áreas do cérebro que se ativam enquanto o senhor enxerga algumas figuras e mexe as mãos. No dia deste exame, o senhor vai ser colocado dentro do aparelho de ressonância magnética, que é um grande imã com um túnel. Durante o exame, o senhor irá ouvir um som relativamente alto. Porém, seus ouvidos serão protegidos com fones. Então serão realizadas imagens do cérebro. O senhor será instruído durante o exame para realizar algumas tarefas simples como por exemplo repetir mentalmente números, olhar para a tela e seguir uma imagem projetada ou apertar um botão. Isso é feito sem necessidade de injetar qualquer substância ou de usar radiação, só a força do campo magnético e ondas de rádio (bastante semelhantes às ondas das rádios de FM) que não causam efeitos maléficos à sua saúde. O senhor ficará cerca de 1 hora no equipamento, haverá um intervalo para descanso e retornará para 30 minutos finais.

6. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:

Como explicado acima, o senhor foi escolhido para que possamos comparar pacientes com doença de Parkinson sem depressão (seu caso) com pacientes com doença de Parkinson que estão deprimidos. O senhor será submetido a questionários para fazer o diagnóstico de depressão e será examinado por um médico para avaliação da doença de Parkinson. Então fará alguns testes com um neuropsicólogo para avaliar sua memória e capacidade de cálculo entre outras coisas. Além disso será submetido a avaliação da linguagem por uma fonoaudióloga e realizará um exame de ressonância magnética, conforme descrito acima.

O senhor continuará tomando as medicações que usualmente toma para a doença de Parkinson durante a realização do estudo.

7. Desconfortos e riscos esperados:

O exame de Ressonância Magnética não causa nenhum mal a saúde. O médico estará o tempo todo observando o exame e pode se comunicar com a pessoa dentro do aparelho. A qualquer momento o senhor poderá apertar um botão para parar o exame. O túnel é iluminado e tem um ventilador, mas algumas pessoas se sentem mal em lugares pequenos. Se este for o caso, basta pedir e a pessoa será retirada prontamente. Caso isso aconteça o aparelho possui diversos microfones e o senhor deverá dizer o que está sentindo e prontamente será atendido, e caso necessário será retirado do aparelho.

Benefícios que poderão ser obtidos:

O senhor passará por avaliações com médicos e psicólogos que farão testes para o diagnóstico de depressão. Caso o senhor tenha sintomas de depressão será encaminhado para o tratamento específico.

8. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo:

Não há outras maneiras alternativas de obter as mesmas informações sobre a atividade cerebral com a mesma precisão e características que a ressonância magnética funcional.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

6. Direito, em qualquer momento, a ter informações sobre a forma da pesquisa e os seus riscos e vantagens, inclusive para esclarecer as dúvidas do paciente.
 7. Em qualquer momento, o paciente poderá desistir do estudo e isto NÃO irá causar nenhum problema ao tratamento futuro do paciente no Hospital das Clínicas.
 8. É garantido ao paciente que todas as informações da pesquisa serão confidenciais (secretas).
 9. Se ocorrer qualquer problema de saúde com o paciente por causa da pesquisa, o paciente terá o direito a ter tratamento específico no Hospital das Clínicas da FMUSP.
 10. Se houver qualquer problema de saúde ao paciente devido a pesquisa, este terá direito a receber uma recompensa (indenização).
-

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr. Edson Amaro Jr. Fone: (11) 3887-4198.

Dr. Ellison F. Cardoso Fone: (11) 9291-9111 ou (11) 3082-3720

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

Não há.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, ____ de _____ de 200__.

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Anexo 3

Critérios Clínicos para o Diagnóstico de Doença de Parkinson do Banco de Cérebros do Reino Unido – (*UK Parkinson's Disease Brain Bank Criteria*)

1º passo: Diagnóstico de Síndrome Parkinsoniana

- Bradicinesia (lentidão da iniciação de movimentos voluntários com a progressiva redução na velocidade e amplitude em ações repetitivas)
- Pelo menos um dos seguintes:
 - Rigidez muscular
 - Tremor de repouso de 4-6Hz
 - Instabilidade postural não causada por disfunção: visual primária, vestibular, cerebelar, ou propriocepção.

2º passo: Critérios de exclusão para doença de Parkinson

- História de AVC de repetição com progressão em degraus das características parkinsonianas
- História de TCE de repetição
- História de encefalite
- Crises oculogíricas
- Tratamento com neurolépticos no início dos sintomas
- Mais de um parente afetado
- Sintomas exclusivamente unilaterais após 3 anos de doenças
- Paralisia supranuclear do olhar
- Sinais cerebelares
- Envolvimento autonômico grave
- Demência grave com distúrbios de memória, linguagem e praxia
- Sinal de babinski
- Presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante na TC de crânio
- Resposta negativa a grandes doses de levodopa (se a foi excluída mal absorção)

- Exposição a MPTP

3º passo: Critérios prospectivos de suporte para doença de Parkinson

(três ou mais são requeridos para o diagnóstico definitivo de doença de Parkinson)

- Início unilateral
- Tremor de repouso presente
- Desordem progressiva
- Assimetria persistente afetando o lado de início mais freqüentemente
- Resposta excelente a levodopa (70-100%)
- Coréia grave induzida por levodopa
- Resposta a levodopa por 5 ou mais anos
- Curso clínico de 10 anos ou mais

Anexo 4

Questionário de Segurança para Ressonância Magnética

Data: ____/____/____ **Data do Nascimento:** ____/____/____

Peso: _____ **Altura:** _____

1. Você já foi submetido à alguma cirurgia ? () Não () Sim Qual ?

2. Usa Marca passo ou algum tipo de prótese (ouvido, dentes, etc) ? () Não () Sim Local:

3. Possui algum clip de metal no corpo ? () Não () Sim Local:

4. Já sofreu algum ferimento com serra ou farpas metálicas ? Com estilhaço ou arma de fogo ? () Não () Sim Local:

5. Tem claustrofobia ? () Não () Sim _____

6. É hipertenso ? () Não () Sim _____

7. É diabético ? () Não () Sim _____

8. É cardiopata ? () Não () Sim _____

9. É nefropata ? () Não () Sim _____

10. Tem problemas respiratórios ? () Não () Sim _____

11. É alérgico ? () Não () Sim _____

12. Já utilizou contraste iodado ? () Não () Sim _____

13. Região a ser estudada: CRANIO

14. Diagnóstico clínico: Doença de Parkinson _____

15. Prescrição do Contraste

Dosagem	Médico	Administrado	Enfermagem
_____	_____	_____	_____

Anexo 5

Hoehn and Yahr Staging of Parkinson's Disease

1. Estagio um
 1. Sinais e sintomas em um lado do corpo
 2. Sintomas leves
 3. Sintomas inconvenientes, mas não debilitantes
 4. Geralmente, apresenta com tremor de um membro
 5. Amigos notaram mudanças na postura, locomoção e expressão facial
2. Estagio dois
 1. Sintomas são bilaterais
 2. Mínima debilidade
 3. Postura e marcha estão afetados
3. Estagio três
 1. Diminuição dos movimentos do corpo significantes
 2. Prejuízo no equilíbrio no início da marcha ou em posição ortostática
 3. Disfunção generalizada que é moderadamente severa
4. Estagio quatro
 1. Sintomas severos
 2. Consegue andar em um espaço limitado
 3. Rigidez e bradicinesia
 4. Não consegue mais viver sozinho
 5. Tremor tende a ser menor que nos estágios iniciais
5. Estagio cinco
 1. Estagio caquético
 2. Invalidez completa
 3. Não consegue andar ou ficar de pé
 4. Necessita de cuidados de cuidador constante

Anexo 6

Escala de atividades cotidianas de Schwab and England (Schwab and England Activities of Daily Living)

A pontuação pode ser feita pelo avaliador ou próprio paciente

- **100%**-Completamente independente. hábil para fazer todas tarefas sem lentificação, dificuldade ou prejuízo
- **90%**-Completamente independente. hábil para fazer todas tarefas com alguma lentificação, dificuldade ou prejuízo Pode levar o tempo dobrado
- **80%**-Independente na maioria das tarefas. Leva o tempo dobrado para realiza-las. Consciente da dificuldade e lentificação
- **70%**-Não completamente independente. Mais dificuldades com algumas tarefas. 3 a 4X mais tempo em algumas tarefas. Pode levar grande parte do tempo para algumas atividades.
- **60%**-Alguma dependência. Pode fazer a maioria das tarefas, mas muito lento e com muito esforço, erros, algumas impossíveis
- **50%**-mais dependente. Ajuda com metade das tarefas. Dificuldade com tudo.
- **40%**-Muito dependente. Pode precisar de assistência em todas as tarefas, mas faz algumas sozinho
- **30%**-Com algum esforço, consegue fazer algumas atividades sozinho. Muita ajuda é necessária.
- **20%**-Não sozinho. Pode com discreta ajuda, fazer algumas atividades sozinho. Muito inválido
- **10%**-Totalmente dependente.
- **0%**-Funções vegetativas como deglutição, função vesical e intestinal não estão funcionando. Restrito a cama.

Anexo 7

Escala unificada da doença de Parkinson (Unified Parkinson Disease Rating Scale - UPDRS)

Exame motor (III)

- **Fala**

0-normal

1-leve perda da expressão, dicção ou volume

2-monotono, empastada, mas compreensível

3-mascadamente prejudicada, difícil de entender

4-não compreensível

- **Expressão facial**

0-Normal

1-Leve hipomímia, pode ser face de "poker"

2-discreto, mas definitivamente anormal na expressão

3-hipomímia moderada, lábios separados parte do tempo

4-face em máscara, lábios separados 1/4 de polegada com perda completa da expressão

- **Tremor no repouso**

0-ausente

1-leve e infrequente

2-leve e presente maior parte do tempo

3-Moderado e presente maior parte do tempo

4-marcante e presente maior parte do tempo

FACE:

MSD:

MSE:

MID:

MIE:

- **Tremor postural ou de ação**

0-ausente

1-leve, presente com ação

2-moderado, presente com ação

3- moderado, presente com ação e postura

4-marcante, interfere com alimentação

MSD:

MSE:

- **Rigidez**

- 0-ausente
- 1-discreto ou somente com ativação
- 2-leve/moderado
- 3-marcante, toda a extensão do movimento
- 4-severo

PESCOCO:

MSD:

MSE:

MID:

MIE:

- **Bater dedos**

- 0-normal
- 1-levemente devagar, e/ou redução em amplitude
- 2-moderadamente prejudicado. Fadiga definida e precoce pode causar interrupção
- 3-severamente prejudicado. Paradas e hesitações frequentes
- 4-mal consegue executar

DIREITO:

ESQUERDO:

- **Movimentos da mão (abrir e fechar mãos em rápida sucessão)**

0-normal

1-levemente devagar, e/ou redução em amplitude

2-moderadamente prejudicado. Fadiga definida e precoce pode causar interrupção

3-severamente prejudicado. Paradas e hesitações frequentes

4-mal consegue executar

DIREITO:

ESQUERDO:

- **Movimentos rápidos alternantes**

0-normal

1-levemente devagar, e/ou redução em amplitude

2-moderadamente prejudicado. Fadiga definida e precoce pode causar interrupção

3-severamente prejudicado. Paradas e hesitações frequentes

4-mal consegue executar

DIREITO:

ESQUERDO:

- **Agilidade com a perna (bater o calcanhar no chão, a amplitude precisa ser de 3 polegadas)**

0-normal

1-levemente devagar, e/ou redução em amplitude

2-moderadamente prejudicado. Fadiga definida e precoce pode causar interrupção

3-severamente prejudicado. Paradas e hesitações frequentes

4-mal consegue executar

DIREITO:

ESQUERDO:

- **Levantando da cadeira (paciente levanta da cadeira com os braços cruzados sobre o peito)**

0-normal

1-devagar, pode precisar de mais de uma tentativa

2-Empurra a si mesmo pelos braços ou pelo assento

3-tende a cair para trás, pode precisar de varias tentativas, mas pode levantar sem assistência

4-Não é capaz de levantar sem ajuda

- **Postura**

0-normal

1-Discretamente inclinado, pode ser normal para pessoas idosas

2-definitivamente anormal, moderadamente inclinado, pode balançar para o lado

3-severamente inclinado com cifose

4-flesão marcada com extrema anormalidade de postura

- **Marcha**

0-normal

1-anda devagar, pode se arrastar com pequenos passos, sem festinação ou propulsão

2-anda com dificuldade, pouca ou nenhuma assistência, pouca festinação, passos pequenos ou propulsão

3-disturbio severo, não consegue andar

4- não consegue andar

- **Instabilidade postural (teste da retropulsão)**

0-normal

1-recupera-se sem ajuda

2 - pode cair se não segurado

3-cai espontaneamente

4-incapaz de ficar de pé

- **Bradicinesia/hipocinesia corporal**

0-nenhuma

1-Lentificação mínima, pode ser normal

2-lentificação leve, pobreza de movimentação ou diminuição da amplitude de movimentos

3-lentificação moderada, pobreza ou pequena amplitude

4-lentificação, pobreza ou amplitude marcante diminuídas

Anexo 8 – Mini Exame do Estado Mental (“Mini Mental State Examination”)

Orientação temporal (1 ponto para cada item):

- ☐ Ano
- ☐ Mes
- ☐ Dia
- ☐ Dia da semana
- ☐ Hora aproximada

Orientação Espacial (1 ponto para cada item):

- ☐ País
- ☐ Estado
- ☐ Cidade
- ☐ Local
- ☐ Andar / Departamento

Repetição: (1 ponto para cada item):

- ☐ CARRO
- ☐ VASO
- ☐ JANELA

Cálculo (1 ponto para cada item):

100 – 7 = _____
93 – 7 = _____
86 – 7 = _____
79 – 7 = _____
72 – 7 = _____

Memória de Evocação (1 ponto para cada item):

- ☐ CARRO
- ☐ VASO
- ☐ JANELA

Nomeação:

- ☐ Relógio

☐ Caneta

Repetição:

☐ “ Nem aqui, nem ali, nem lá ”

Praxias:

☐ Pegue o papel com a mão direita,

☐ Dobre-o ao meio,

☐ Coloque-o em cima da mesa.

Linguagem:

☐ Ler e obedecer “Feche os olhos”.

☐ Frase escrita

☐ Copiar o desenho

Escreva uma Frase:

Anexo 9
Escala de Hamilton para Avaliação da Depressão (HAM-D 21 itens)

Assinale o item que melhor caracteriza o paciente na semana anterior e anote o número no local apropriado.

1. Humor deprimido (tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)

- 0. ausente
- 1. Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido
- 2. Sentimentos relatados espontaneamente, com palavras
- 3. Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro
- 4. Sentimentos deduzidos de 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. Delírio de culpa
- 4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e / ou tem alucinações visuais ameaçadoras

☐

3. Suicídio

- 0. Ausente
- 1. Sente que a vida não valeu a pena
- 2. Desejaria estar morto ou pensa na possibilidade 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 queixa-se 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 dificuldade
- 1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir
- 2. Incapaz de voltar a conciliar o sono ao deixar a cama

☐

7. Trabalho e atividades

- 0. Sem dificuldade
- 1. Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades: trabalho ou passatempos
- 2. Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho – quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente, por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade)
- 3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar pelo menos três horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempos)
- 4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar de 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. Estupor completo

☐

9. Agitação

- 0. Nenhuma
- 1. Brinca com as mãos, com os cabelos, etc
- 2. Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios

☐

10. Ansiedade Psíquica

- 0. Sem ansiedade
- 1. Tensão e irritabilidade subjetivas
- 2. Preocupação com trivialidades
- 3. Atitude apreensiva no rosto ou na fala
- 4. Medos expressos sem seres inquiridos

☐

11. Ansiedade Somática

Concomitantes fisiológicos da ansiedade tais como: gastrointestinais (boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructações), cardiovasculares (palpitações, cefaléias), respiratórias (hiperventilação, suspiros), frequência urinária, sudorese.

- 0. Ausente
- 1. Leve
- 2. Moderada
- 3. Grave
- 4. Incapacitante

☐

12. Sintomas somáticos Gastrointestinais

- 0. Nenhum
- 1. Perda do 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 sintomas digestivos

☐

13. Sintomas somáticos em geral

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

☐

14. Sintomas genitais

Sintomas como perda de libido, distúrbios menstruais

- 0. Ausentes
- 1. Leves distúrbios menstruais
- 2. Intensos

☐

15. Hipocondria

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

☐

16. Perda de peso (marcar a ou b)

A. Quando avaliada pela história clínica:

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

B. Quando avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso:

- 0. Menos de 0,5 Kg de perda por semana
- 1. Mais que 0,5 Kg de perda por semana
- 2. Mais de 1 Kg de perda por semana

☐

17. Consciência da doença

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

☐

18. Variação diurna

Observar se os sintomas são piores pela manhã ou à noite. Caso não haja variação marcar nenhuma.

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

☐

19. Despersonalização e desrealização

Tais como: sensações de irrealidade, idéias niilistas

- 0. Ausentes
- 1. Leves
- 2. Moderadas
- 3. Graves
- 4. Incapacitantes

☐

20. Sintomas Paranóides

- 0. Nenhum
- 1. Desconfiança
- 2. Idéias de referência
- 3. Delírio de referência e perseguição

☐

21. Sintomas Obsessivos e Compulsivos

- 0. Nenhum
- 1. Leves

☐

Pontuação Total:

☐

Anexo 10

Inventário para Depressão de Beck

Neste questionário existem grupos de afirmativas. Por favor leia cada uma delas e selecione a afirmativa que melhor descreva como você se sentiu NA SEMANA QUE PASSOU, INCLUINDO O DIA DE HOJE. Desenhe um círculo ao lado da afirmativa que tiver selecionado.

Se várias afirmativas no grupo parecem aplicar-se igualmente bem, circule cada uma delas. Certifique-se de ter lido todas as afirmativas antes de fazer sua escolha.

-
- 1) 0 Não me sinto triste.
 1 Sinto-me triste.
 2 Sinto-me triste o tempo todo e não consigo sair disso.
 3 Estou tão triste e infeliz que não posso agüentar.
-
- 2) 0 Não estou particularmente desencorajado quanto ao futuro.
 1 Sinto-me desencorajado quanto ao futuro.
 2 Sinto que não tenho nada por que esperar.
 3 Sinto que o futuro é sem esperança e que as coisas não podem melhorar.
-
- 3) 0 Não me sinto fracassado.
 1 Sinto que falhei mais do que o indivíduo médio.
 2 Quando olho para trás em minha vida, tudo que vejo é uma porção de fracassos.
 3 Sinto que sou um fracasso completo como pessoa.
-
- 4) 0 Obtenho tanta satisfação com as coisas como costumava fazer.
 1 Não gosto das coisas da maneira como costumava gostar.
 2 Não consigo mais sentir satisfação real com coisa alguma.
 3 Estou insatisfeito ou entediado o tempo todo.
-
- 5) 0 Não me sinto particularmente culpado.
 1 Sinto-me culpado boa parte do tempo.
 2 Sinto-me muito culpado a maior parte do tempo.
 3 Sinto-me culpado o tempo todo.
-
- 6) 0 Não sinto que esteja sendo punido.
 1 Sinto que posso ser punido.
 2 Sinto que estou sendo punido.
-
- 7) 0 Não me sinto desapontado comigo mesmo.
 1 Sinto-me desapontado comigo mesmo.
 2 Sinto-me aborrecido comigo mesmo.
 3 Eu me odeio.
-
- 8) 0 Não sinto que seja pior que qualquer outra pessoa.
 1 Critico minhas fraquezas ou erros.
 2 Responsabilizo-me o tempo todo por minhas falhas.
 3 Culpo-me por todas as coisas ruins que acontecem.

-
- 9) 0 Não tenho nenhum pensamento a respeito de matar.
1 Tenho pensamentos sobre me matar mas não os levaria adiante.
2 Gostaria de matar.
3 Eu me mataria se tivesse uma oportunidade.
-
- 10) 0 Não costumo chorar mais que o habitual.
1 Choro mais agora do que costumava fazer.
2 Atualmente choro o tempo todo.
3 Eu costumava conseguir chorar, mas agora não consigo, mesmo que queira.
-
- 11) 0 Não me irrita mais agora que em qualquer outra época.
1 Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.
2 Atualmente sinto-me irritado todo tempo.
3 Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.
-
- 12) 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.
1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.
-
- 13) 0 Tomo decisões mais ou menos tão bem como em qualquer outra época.
1 Adio minhas decisões mais do que costumava.
2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões mais do que antes.
3 Não consigo mais tomar decisões.
-
- 14) 0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.
1 Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.
2 Sinto mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
3 Considero-me feio.
-
- 15) 0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.
1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
2 Tenho que me forçar muito até fazer qualquer coisa.
3 Não consigo fazer nenhum trabalho.
-
- 16) 0 Durmo tão bem quanto de hábito.
1 Não durmo tão bem quanto costumava.
2 Acordo 1 ou 2 horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade de voltar a dormir.
3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade de voltar a dormir.
-
- 17) 0 Não fico mais cansado que o hábito.
1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
2 Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.
3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.

-
- 18)** 0 Meu apetite não está pior do que de hábito.
 1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser.
 2 Meu apetite está muito pior agora.
 3 Não tenho mais nenhum apetite.
-

- 19)** 0 Não perdi muito peso se é que perdi algum ultimamente.
 1 Perdi mais de 2,5 Kg.
 2 Perdi mais de 5,0 Kg
 3 Perdi mais de 7,5
Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: () Sim () Não.
-

- 20)** 0 Não me preocupo mais de hábito com minha saúde.
 1 Preocupo-me com problemas físicos, como dores e aflições no estômago ou prisões de ventre.
 2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em muito mais que isso.
 3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.
-

- 21)** 0 Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.
 1 Estou menos interessado por sexo do que costumava.
 2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente.
 3 Perdi completamente o interesse por sexo.
-

TOTAL: _____

Anexo 11
Questionário de segurança em adultos
para realização de Estimulação transcraniana magnética (EMT)

<i>Nome:</i>
<i>Data::</i>
<i>Idade:</i>

Responda, por favor:

Você já teve?

Alguma reação adversa a estimulação magnética transcraniana?	☐ Sim	☐ Não
Crises epiléticas?	☐ Sim	☐ Não
Um EEG - eletroencefalograma?	☐ Sim	☐ Não
Um derrame?	☐ Sim	☐ Não
Um trauma craniano severo (que incluiu neurocirurgia)?	☐ Sim	☐ Não

Você tem algum metal na sua cabeça (excluir boca) como pedaço de projétil, clipe cirúrgico, fragmentos de soldagem ou trabalho com metal?

☐ Sim ☐ Não

Você tem algum aparelho implantado como marca-passo cardíaco, catéter endovenoso?

☐ Sim ☐ Não

Você sofre de dores de cabeça frequente ou severas?

☐ Sim ☐ Não

Você já teve alguma doença relacionada ao cérebro?

☐ Sim ☐ Não

Você já teve alguma doença que cause dano cerebral?

☐ Sim ☐ Não

Você está tomando alguma medicação?

☐ Sim ☐ Não

Se você for mulher em idade fértil, você é sexualmente ativa, e se for, você não está usando um método confiável anticoncepcional?

☐ Sim ☐ Não

Alguém na sua família tem epilepsia?

☐ Sim ☐ Não

Você necessita de mais explicação sobre EMT e seus riscos associados?

☐ Sim ☐ Não

*Se você respondeu **sim** em alguma das questões acima, por favor forneça mais detalhes:*

Anexo 12
CD com mapas de ativação individuais
Versão em PDF da Tese

9 Referências *

* De acordo com:

Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors*
(Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª edição. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

1. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med*. 1998;339:1044-1053
2. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. Second of two parts. *N Engl J Med*. 1998;339:1130-1143
3. Lemke MR, Fuchs G, Gemende I et al. Depression and Parkinson's disease. *J Neurol*. 2004;251 Suppl 6:VI/24-27
4. Leentjens AF. Depression in Parkinson's disease: conceptual issues and clinical challenges. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2004;17:120-126
5. Janca A. Parkinson's disease from WHO perspective and a public health point of view. *Parkinsonism Relat Disord*. 2002;9:3-6
6. Miyoshi K, Ueki A, Nagano O. Management of psychiatric symptoms of Parkinson's disease. *Eur Neurol*. 1996;36 Suppl 1:49-48
7. Castren E. Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci*. 2005;6:241-246
8. Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1171-1174
9. Dragasevic N, Potrebic A, Damjanovic A et al. Therapeutic efficacy of bilateral prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients with Parkinson's disease: an open study. *Mov Disord*. 2002;17:528-532
10. Watkins PC, Vache K, Verney SP et al. Unconscious mood-congruent memory bias in depression. *J Abnorm Psychol*. 1996;105:34-41
11. Persad SM, Polivy J. Differences between depressed and nondepressed individuals in the recognition of and response to facial emotional cues. *J Abnorm Psychol*. 1993;102:358-368
12. Zangenehpour S, Chaudhuri A. Patchy organization and asymmetric distribution of the neural correlates of face processing in monkey inferotemporal cortex. *Curr Biol*. 2005;15:993-1005
13. Ganel T, Valyear KF, Goshen-Gottstein Y, Goodale MA. The involvement of the "fusiform face area" in processing facial expression. *Neuropsychologia*. 2005;43:1645-1654
14. Fu CH, Williams SC, Cleare AJ et al. Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:877-889
15. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *Lancet*. 2004;363:1783-1793
16. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*. 1991;114 (Pt 5):2283-2301
17. Braak H, Del Tredici K, Rub U et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24:197-211
18. Steece-Collier K, Maries E, Kordower JH. Etiology of Parkinson's disease: Genetics and environment revisited. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:13972-13974
19. McGeer PL, McGeer EG, Suzuki JS. Aging and extrapyramidal function. *Arch Neurol*. 1977;34:33-35

20. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*. 1983;219:979-980
21. Ransom BR, Kunis DM, Irwin I, Langston JW. Astrocytes convert the parkinsonism inducing neurotoxin, MPTP, to its active metabolite, MPP+. *Neurosci Lett*. 1987;75:323-328
22. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Priyadarshi SS. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. *Environ Res*. 2001;86:122-127
23. Morens DM, Grandinetti A, Reed D et al. Cigarette smoking and protection from Parkinson's disease: false association or etiologic clue? *Neurology*. 1995;45:1041-1051
24. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H et al. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *Jama*. 2000;283:2674-2679
25. Sellbach AN, Boyle RS, Silburn PA, Mellick GD. Parkinson's disease and family history. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006;12:399-409
26. Ward CD, Duvoisin RC, Ince SE et al. Parkinson's disease in twins. *Adv Neurol*. 1984;40:341-344
27. Ward CD, Duvoisin RC, Ince SE et al. Parkinson's disease in 65 pairs of twins and in a set of quadruplets. *Neurology*. 1983;33:815-824
28. Marttila RJ, Kaprio J, Koskenvuo M, Rinne UK. Parkinson's disease in a nationwide twin cohort. *Neurology*. 1988;38:1217-1219
29. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997;276:2045-2047
30. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM et al. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997;388:839-840
31. Perez RG, Waymire JC, Lin E et al. A role for alpha-synuclein in the regulation of dopamine biosynthesis. *Journal of Neuroscience*. 2002;22:3090-3099
32. Abbas N, Lucking CB, Ricard S et al. A wide variety of mutations in the parkin gene are responsible for autosomal recessive parkinsonism in Europe. French Parkinson's Disease Genetics Study Group and the European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease. *Hum Mol Genet*. 1999;8:567-574
33. 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
34. Kitada T, Asakawa S, Hattori N et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*. 1998;392:605-608
35. Shimura H, Hattori N, Kubo S et al. Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nat Genet*. 2000;25:302-305
36. Shimura H, Schlossmacher MG, Hattori N et al. Ubiquitination of a new form of alpha-synuclein by parkin from human brain: implications for Parkinson's disease. *Science*. 2001;293:263-269
37. Periquet M, Fulga T, Myllykangas L et al. Aggregated {alpha}-Synuclein Mediates Dopaminergic Neurotoxicity In Vivo. *J. Neurosci*. 2007;27:3338-3346

38. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science*. 2003;299:256-259
39. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science*. 2004;304:1158-1160
40. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. L-dopa in parkinson's syndrome. *N Engl J Med*. 1969;281:272
41. Elsworth JD, Roth RH. Dopamine synthesis, uptake, metabolism, and receptors: relevance to gene therapy of Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 1997;144:4-9
42. Antonini A, Marotta G, Benti R et al. Brain flow changes before and after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2003;24:151-152
43. Strafella AP, Dagher A, Sadikot AF. Cerebral blood flow changes induced by subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Neurology*. 2003;60:1039-1042
44. Ceballos-Baumann AO, Obeso JA, Vitek JL et al. Restoration of thalamocortical activity after posteroventral pallidotomy in Parkinson's disease. *Lancet*. 1994;344:814
45. Buhmann C, Glauche V, Sturenburg HJ et al. Pharmacologically modulated fMRI--cortical responsiveness to levodopa in drug-naive hemiparkinsonian patients. *Brain*. 2003;126:451-461
46. Lozza C, Marie RM, Baron JC. The metabolic substrates of bradykinesia and tremor in uncomplicated Parkinson's disease. *Neuroimage*. 2002;17:688-699
47. Turner RS, Grafton ST, McIntosh AR et al. The functional anatomy of parkinsonian bradykinesia. *Neuroimage*. 2003;19:163-179
48. Kung HF, Kim HJ, Kung MP et al. Imaging of dopamine transporters in humans with technetium-99m TRODAT-1. *Eur J Nucl Med*. 1996;23:1527-1530
49. Shih MC, Amaro E, Jr., Ferraz HB et al. [Neuroimaging of the dopamine transporter in Parkinson's disease: first study using [99mTc]-TRODAT-1 and SPECT in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64:628-634
50. Shih MC, Franco de Andrade LA, Amaro E, Jr. et al. Higher nigrostriatal dopamine neuron loss in early than late onset Parkinson's disease?-A [(99m)Tc]-TRODAT-1 SPECT study. *Mov Disord*. 2007
51. Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol*. 1954;47:419-427
52. Wise RA. Brain reward circuitry. *Neuron*. 2002;36:229-240
53. Hoebel BG, Monaco AP, Hernandez L et al. Self-injection of amphetamine directly into the brain. *Psychopharmacology (Berl)*. 1983;81:158-163
54. Carr GD, White NM. Conditioned place preference from intra-accumbens but not intra-caudate amphetamine injections. *Life Sci*. 1983;33:2551-2557
55. Colle LM, Wise RA. Effects of nucleus accumbens amphetamine on lateral hypothalamic brain stimulation reward. *Brain Res*. 1988;459:361-368

56. Ikemoto S, Wise RA. Rewarding effects of the cholinergic agents carbachol and neostigmine in the posterior ventral tegmental area. *J Neurosci*. 2002;22:9895-9904
57. Yeomans JS, Kofman O, McFarlane V. Cholinergic involvement in lateral hypothalamic rewarding brain stimulation. *Brain Res*. 1985;329:19-26
58. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev*. 2000;80:1523-1631
59. Pivonello R, Ferone D, Lombardi G et al. Novel insights in dopamine receptor physiology. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:S13-S21
60. Eisler T, Thorner MO, MacLeod RM et al. Prolactin secretion in Parkinson disease. *Neurology*. 1981;31:1356-1359
61. Laihininen A, Rinne UK. Function of dopamine receptors in Parkinson's disease: prolactin responses. *Neurology*. 1986;36:393-395
62. Kostic VS, Marinkovic Z, Filipovic S, Momcilovic D. Function of dopamine receptors in young-onset Parkinson's disease: prolactin response. *Mov Disord*. 1993;8:227-229
63. McDonald WM, Richard IH, DeLong MR. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry*. 2003;54:363-375
64. Santamaria J, Tolosa E, Valles A. Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology*. 1986;36:1130-1133
65. Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E et al. Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1998;13:29-33
66. Keedwell PA, Andrew C, Williams SC et al. The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;58:843-853
67. Drevets WC, Gautier C, Price JC et al. Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. *Biol Psychiatry*. 2001;49:81-96
68. Knutson B, Fong GW, Adams CM et al. Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport*. 2001;12:3683-3687
69. O'Doherty J, Kringelbach ML, Rolls ET et al. Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci*. 2001;4:95-102
70. Blood AJ, Zatorre RJ. Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:11818-11823
71. Senior C. Beauty in the brain of the beholder. *Neuron*. 2003;38:525-528
72. Chinaglia G, Alvarez FJ, Probst A, Palacios JM. Mesostriatal and mesolimbic dopamine uptake binding sites are reduced in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy: a quantitative autoradiographic study using [3H]mazindol. *Neuroscience*. 1992;49:317-327
73. Javoy-Agid F, Agid Y. Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson disease? *Neurology*. 1980;30:1326-1330
74. Cummings JL, Masterman DL. Depression in patients with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14:711-718
75. Ring HA, Bench CJ, Trimble MR et al. Depression in Parkinson's disease. A positron emission study. *Br J Psychiatry*. 1994;165:333-339

76. Cantello R, Aguggia M, Gilli M et al. Major depression in Parkinson's disease and the mood response to intravenous methylphenidate: possible role of the "hedonic" dopamine synapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52:724-731
77. Remy P, Doder M, Lees A et al. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*. 2005;128:1314-1322
78. Weintraub D, Newberg AB, Cary MS et al. Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease. *J Nucl Med*. 2005;46:227-232
79. Seminowicz DA, Mayberg HS, McIntosh AR et al. Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis. *Neuroimage*. 2004;22:409-418
80. Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:137-151
81. Davidson RJ, Irwin W, Anderle MJ, Kalin NH. The neural substrates of affective processing in depressed patients treated with venlafaxine. *Am J Psychiatry*. 2003;160:64-75
82. Marowsky A, Yanagawa Y, Obata K, Vogt KE. A specialized subclass of interneurons mediates dopaminergic facilitation of amygdala function. *Neuron*. 2005;48:1025-1037
83. Harding AJ, Stimson E, Henderson JM, Halliday GM. Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease. *Brain*. 2002;125:2431-2445
84. Mayberg HS, Solomon DH. Depression in Parkinson's disease: a biochemical and organic viewpoint. *Adv Neurol*. 1995;65:49-60
85. Black KJ, Hershey T, Hartlein JM et al. Levodopa challenge neuroimaging of levodopa-related mood fluctuations in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30:590-601
86. Mayberg HS, Starkstein SE, Sadzot B et al. Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1990;28:57-64
87. Barone P, Scarzella L, Marconi R et al. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol*. 2006;253:601-607
88. Lemke MR, Brecht HM, Koester J, Reichmann H. Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor functioning in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006;248:266-270
89. Barrero FJ, Ampuero I, Morales B et al. Depression in Parkinson's disease is related to a genetic polymorphism of the cannabinoid receptor gene (CNR1). *Pharmacogenomics J*. 2005;5:135-141
90. Hecaen H, Angelergues R. Agnosia for faces (prosopagnosia). *Arch Neurol*. 1962;7:92-100
91. Benton AL. The neuropsychology of facial recognition. *Am Psychol*. 1980;35:176-186
92. Damasio AR, Damasio H, Van Hoesen GW. Prosopagnosia: anatomic basis and behavioral mechanisms. *Neurology*. 1982;32:331-341

93. Campbell R, Landis T, Regard M. Face recognition and lipreading. A neurological dissociation. *Brain*. 1986;109 (Pt 3):509-521
94. De Renzi E. Prosopagnosia in two patients with CT scan evidence of damage confined to the right hemisphere. *Neuropsychologia*. 1986;24:385-389
95. Perrett DI, Smith PA, Potter DD et al. Neurones responsive to faces in the temporal cortex: studies of functional organization, sensitivity to identity and relation to perception. *Hum Neurobiol*. 1984;3:197-208
96. Haxby JV, Ungerleider LG, Clark VP et al. The effect of face inversion on activity in human neural systems for face and object perception. *Neuron*. 1999;22:189-199
97. Hoffman EA, Haxby JV. Distinct representations of eye gaze and identity in the distributed human neural system for face perception. *Nat Neurosci*. 2000;3:80-84
98. Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci*. 2000;4:223-233
99. Gauthier I, Skudlarski P, Gore JC, Anderson AW. Expertise for cars and birds recruits brain areas involved in face recognition. *Nat Neurosci*. 2000;3:191-197
100. Xu Y. Revisiting the role of the fusiform face area in visual expertise. *Cereb Cortex*. 2005;15:1234-1242
101. Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. Human neural systems for face recognition and social communication. *Biol Psychiatry*. 2002;51:59-67
102. Gorno-Tempini ML, Price CJ, Josephs O et al. The neural systems sustaining face and proper-name processing. *Brain*. 1998;121 (Pt 11):2103-2118
103. Nakamura K, Kawashima R, Sato N et al. Functional delineation of the human occipito-temporal areas related to face and scene processing. A PET study. *Brain*. 2000;123 (Pt 9):1903-1912
104. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry*. 2003;54:504-514
105. Brothers L, Ring B. Mesial temporal neurons in the macaque monkey with responses selective for aspects of social stimuli. *Behav Brain Res*. 1993;57:53-61
106. Kawashima R, Sugiura M, Kato T et al. The human amygdala plays an important role in gaze monitoring. A PET study. *Brain*. 1999;122 (Pt 4):779-783
107. Dubois S, Rossion B, Schiltz C et al. Effect of familiarity on the processing of human faces. *Neuroimage*. 1999;9:278-289
108. Blair RJ, Morris JS, Frith CD et al. Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain*. 1999;122 (Pt 5):883-893
109. Whalen PJ, Rauch SL, Etcoff NL et al. Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *J Neurosci*. 1998;18:411-418
110. Isenberg N, Silbersweig D, Engelien A et al. Linguistic threat activates the human amygdala. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:10456-10459
111. Phillips ML, Young AW, Scott SK et al. Neural responses to facial and vocal expressions of fear and disgust. *Proc Biol Sci*. 1998;265:1809-1817

112. O'Doherty J, Rolls ET, Francis S et al. Representation of pleasant and aversive taste in the human brain. *J Neurophysiol.* 2001;85:1315-1321
113. Zald DH, Pardo JV. Emotion, olfaction, and the human amygdala: amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94:4119-4124
114. Anderson AK, Phelps EA. Lesions of the human amygdala impair enhanced perception of emotionally salient events. *Nature.* 2001;411:305-309
115. Davis M, Whalen PJ. The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatry.* 2001;6:13-34
116. Morgan MA, LeDoux JE. Contribution of ventrolateral prefrontal cortex to the acquisition and extinction of conditioned fear in rats. *Neurobiol Learn Mem.* 1999;72:244-251
117. Starkstein SE, Preziosi TJ, Berthier ML et al. Depression and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain.* 1989;112 (Pt 5):1141-1153
118. Phillips ML, Young AW, Senior C et al. A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature.* 1997;389:495-498
119. Reiman EM, Lane RD, Ahern GL et al. Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion. *Am J Psychiatry.* 1997;154:918-925
120. Shin LM, Dougherty DD, Orr SP et al. Activation of anterior paralimbic structures during guilt-related script-driven imagery. *Biol Psychiatry.* 2000;48:43-50
121. Nitschke JB, Sarinopoulos I, Mackiewicz KL et al. Functional neuroanatomy of aversion and its anticipation. *Neuroimage.* 2006;29:106-116
122. Simmons A, Strigo I, Matthews SC et al. Anticipation of aversive visual stimuli is associated with increased insula activation in anxiety-prone subjects. *Biol Psychiatry.* 2006;60:402-409
123. Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7:268-277
124. Meunier M, Bachevalier J, Mishkin M. Effects of orbital frontal and anterior cingulate lesions on object and spatial memory in rhesus monkeys. *Neuropsychologia.* 1997;35:999-1015
125. Bartels A, Zeki S. The neural basis of romantic love. *Neuroreport.* 2000;11:3829-3834
126. Kaufman J, Plotsky PM, Nemeroff CB, Charney DS. Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biol Psychiatry.* 2000;48:778-790
127. MacLean PD, Newman JD. Role of midline frontolimbic cortex in production of the isolation call of squirrel monkeys. *Brain Res.* 1988;450:111-123
128. Levin B, Duchowny M. Childhood obsessive-compulsive disorder and cingulate epilepsy. *Biol Psychiatry.* 1991;30:1049-1055
129. Angelini L, Mazzucchi A, Picciotto F et al. Focal lesion of the right cingulum: a case report in a child. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1981;44:355-357
130. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron.* 2005;45:651-660

131. Ochsner KN, Kosslyn SM, Cosgrove GR et al. Deficits in visual cognition and attention following bilateral anterior cingulotomy. *Neuropsychologia*. 2001;39:219-230
132. Steele JD, Lawrie SM. Segregation of cognitive and emotional function in the prefrontal cortex: a stereotactic meta-analysis. *Neuroimage*. 2004;21:868-875
133. Rainville P, Duncan GH, Price DD et al. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*. 1997;277:968-971
134. Rainville P, Carrier B, Hofbauer RK et al. Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation. *Pain*. 1999;82:159-171
135. Rainville P, Hofbauer RK, Paus T et al. Cerebral mechanisms of hypnotic induction and suggestion. *J Cogn Neurosci*. 1999;11:110-125
136. Singer T. The neuronal basis and ontogeny of empathy and mind reading: review of literature and implications for future research. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30:855-863
137. Volkow ND, Rosen B, Farde L. Imaging the living human brain: magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:2787-2788
138. Matthews PM, Jezzard P. Functional magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:6-12
139. Roy CS, Sherrington CS. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *J Physiol*. 1890;11:85-158 117
140. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87:9868-9872
141. Ramsey NF, Hoogduin H, Jansma JM. Functional MRI experiments: acquisition, analysis and interpretation of data. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2002;12:517-526
142. Amaro E, Jr., Barker GJ. Study design in fMRI: basic principles. *Brain Cogn*. 2006;60:220-232
143. Amaro E, Jr., Williams SC, Shergill SS et al. Acoustic noise and functional magnetic resonance imaging: current strategies and future prospects. *J Magn Reson Imaging*. 2002;16:497-510
144. Holroyd S, Currie LJ, Wooten GF. Depression is associated with impairment of ADL, not motor function in Parkinson disease. *Neurology*. 2005;64:2134-2135
145. Poewe W, Seppi K. Treatment options for depression and psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2001;248 Suppl 3:III12-21
146. Shabnam GN, Th C, Kho D et al. Therapies for depression in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003:CD003465
147. Mindham RH, Marsden CD, Parkes JD. Psychiatric symptoms during l-dopa therapy for Parkinson's disease and their relationship to physical disability. *Psychol Med*. 1976;6:23-33
148. Maricle RA, Nutt JG, Valentine RJ, Carter JH. Dose-response relationship of levodopa with mood and anxiety in fluctuating Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 1995;45:1757-1760

149. Maricle RA, Nutt JG, Carter JH. Mood and anxiety fluctuation in Parkinson's disease associated with levodopa infusion: preliminary findings. *Mov Disord.* 1995;10:329-332
150. Lemke MR, Brecht HM, Koester J et al. Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with pramipexole. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005;17:214-220
151. Reichmann H, Brecht MH, Koster J et al. Pramipexole in routine clinical practice: a prospective observational trial in Parkinson's disease. *CNS Drugs.* 2003;17:965-973
152. Veazey C, Aki SO, Cook KF et al. Prevalence and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005;17:310-323
153. Weintraub D, Stern MB. Psychiatric complications in Parkinson disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005;13:844-851
154. Leo RJ. Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry.* 1996;57:449-454
155. Hauser RA, Zesiewicz TA. Sertraline for the treatment of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1997;12:756-759
156. Richard IH, Maughn A, Kurlan R. Do serotonin reuptake inhibitor antidepressants worsen Parkinson's disease? A retrospective case series. *Mov Disord.* 1999;14:155-157
157. Ceravolo R, Nuti A, Piccinni A et al. Paroxetine in Parkinson's disease: effects on motor and depressive symptoms. *Neurology.* 2000;55:1216-1218
158. Dell'Agnello G, Ceravolo R, Nuti A et al. SSRIs do not worsen Parkinson's disease: evidence from an open-label, prospective study. *Clin Neuropharmacol.* 2001;24:221-227
159. Conforto AB, Marie SK, Cohen LG, Scaff M. [Transcranial magnetic stimulation]. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61:146-152
160. Boggio PS, Fregni F, Rigonatti SP et al. [Transcranial magnetic stimulation in neuropsychology: new horizons for brain research]. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006;28:44-49
161. Kosslyn SM, Pascual-Leone A, Felician O et al. The role of area 17 in visual imagery: convergent evidence from PET and rTMS. *Science.* 1999;284:167-170
162. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM et al. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res.* 2000;133:425-430
163. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM et al. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2000;111:800-805
164. Hilgetag CC, Theoret H, Pascual-Leone A. Enhanced visual spatial attention ipsilateral to rTMS-induced 'virtual lesions' of human parietal cortex. *Nat Neurosci.* 2001;4:953-957
165. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain.* 1994;117 (Pt 4):847-858
166. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet.* 1996;348:233-237

167. Fregni F, Simon DK, Wu A, Pascual-Leone A. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1614-1623
168. Faber R, Trimble MR. Electroconvulsive therapy in Parkinson's disease and other movement disorders. *Mov Disord*. 1991;6:293-303
169. Moellentine C, Rummans T, Ahlskog JE et al. Effectiveness of ECT in patients with parkinsonism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1998;10:187-193
170. Brammer MJ, Bullmore ET, Simmons A et al. Generic brain activation mapping in functional magnetic resonance imaging: a nonparametric approach. *Magn Reson Imaging*. 1997;15:763-770
171. Bullmore E, Fadili J, Breakspear M et al. Wavelets and statistical analysis of functional magnetic resonance images of the human brain. *Stat Methods Med Res*. 2003;12:375-399
172. Breakspear M, Brammer MJ, Bullmore ET et al. Spatiotemporal wavelet resampling for functional neuroimaging data. *Hum Brain Mapp*. 2004;23:1-25
173. Fregni F, Ono CR, Santos CM et al. Effects of antidepressant treatment with rTMS and fluoxetine on brain perfusion in PD. *Neurology*. 2006;66:1629-1637
174. Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP et al. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*. 2005;57:162-166
175. Avery DH, Holtzheimer PE, 3rd, Fawaz W et al. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry*. 2006;59:187-194
176. Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella A et al. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry*. 2006;163:88-94
177. Tollefson GD, Bosomworth JC, Heiligenstein JH et al. A double-blind, placebo-controlled clinical trial of fluoxetine in geriatric patients with major depression. The Fluoxetine Collaborative Study Group. *Int Psychogeriatr*. 1995;7:89-104
178. Fregni F, Boggio PS, Bermpohl F et al. Immediate placebo effect in Parkinson's disease--is the subjective relief accompanied by objective improvement? *Eur Neurol*. 2006;56:222-229
179. Mottaghy FM, Keller CE, Gangitano M et al. Correlation of cerebral blood flow and treatment effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients. *Psychiatry Res*. 2002;115:1-14
180. Gainotti G. Emotional behavior and hemispheric side of the lesion. *Cortex*. 1972;8:41-55
181. Gasparrini WG, Satz P, Heilman K, Coolidge FL. Hemispheric asymmetries of affective processing as determined by the Minnesota Multiphasic Personality Inventory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1978;41:470-473
182. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG et al. The anatomy of melancholia--focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med*. 1992;22:607-615

183. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG et al. Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions. *Psychol Med.* 1993;23:579-590
184. George MS, Ketter TA, Post RM. SPECT and PET imaging in mood disorders. *J Clin Psychiatry.* 1993;54 Suppl:6-13
185. Bench CJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychol Med.* 1995;25:247-261
186. Fregni F, Boggio PS, Valle AC et al. A Sham-Controlled Trial of a 5-Day Course of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Unaffected Hemisphere in Stroke Patients. *Stroke.* 2006
187. Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM et al. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol Psychiatry.* 2001;50:651-658
188. Harmer CJ, Mackay CE, Reid CB et al. Antidepressant drug treatment modifies the neural processing of nonconscious threat cues. *Biol Psychiatry.* 2006;59:816-820
189. Merboldt KD, Fransson P, Bruhn H, Frahm J. Functional MRI of the human amygdala? *Neuroimage.* 2001;14:253-257
190. Conca A, Koppi S, Konig P et al. Transcranial magnetic stimulation: a novel antidepressive strategy? *Neuropsychobiology.* 1996;34:204-207

Endereços eletrônicos das páginas de programas para análise de ressonância magnética funcional:

<http://www.brainmap.co.uk/>

<http://afni.nimh.nih.gov/afni/>

<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>

<http://www.brainvoyager.com/>

10 Apendices

Grupo 1 - EMT ativa e pílula placebo							
		HY	SE	UDPRS	Beck	Hamilton	MM
Avaliação	Média	2,5	75,5	38,1	25,6	24,5	24,8
	Mediana	3,0	80,0	38,0	28,0	25,0	25,0
	Desvio Padrão	0,8	18,6	12,6	6,3	6,4	3,6
	Erro Padrão	0,3	5,9	4,0	2,0	2,0	1,1
	Q1	2,0	60,0	30,5	20,5	18,5	22,5
	Q3	3,0	90,0	48,5	30,5	30,5	27,0
	Mínimo	1,0	40,0	17,0	17,0	16,0	20,0
	Máximo	4,0	100,0	57,0	35,0	33,0	30,0
Avaliação	Média	2,5	65,5	42,0	12,4	12,1	26,5
	Mediana	3,0	60,0	42,0	10,0	11,0	25,0
	Desvio Padrão	0,8	18,6	18,4	7,6	8,3	3,2
	Erro Padrão	0,3	5,9	5,8	2,4	2,6	1,0
	Q1	2,0	50,0	32,0	8,5	7,5	23,5
	Q3	3,0	75,0	57,5	14,5	13,5	30,0
	Mínimo	1,0	40,0	10,0	3,0	2,0	23,0
	Máximo	4,0	100,0	64,0	29,0	32,0	30,0

Grupo 1 - EMT ativa e pílula placebo							
		HY	SE	UDPRS	Beck	Hamilton	MM
Avaliação	Média	2,5	77,0	35,3	23,6	20,6	24,8
	Mediana	2,5	80,0	32,5	24,0	20,0	25,0
	Desvio Padrão	0,5	8,2	12,3	8,9	4,1	3,1
	Erro Padrão	0,2	2,7	4,1	3,0	1,4	1,0
	Q1	2,0	72,5	28,5	15,3	17,0	22,3
	Q3	3,0	80,0	37,8	28,8	24,5	27,3
	Mínimo	2,0	60,0	21,0	13,0	16,0	21,0
	Máximo	3,0	90,0	58,0	36,0	26,0	30,0
Avaliação	Média	2,5	76,0	37,1	13,8	11,0	27,3
	Mediana	2,5	80,0	33,5	10,5	8,0	28,5
	Desvio Padrão	0,5	11,7	11,1	9,1	6,5	3,0
	Erro Padrão	0,2	3,9	3,7	3,0	2,2	1,0
	Q1	2,0	70,0	29,0	6,3	6,5	25,5
	Q3	3,0	80,0	41,3	22,3	18,3	29,8
	Mínimo	2,0	50,0	27,0	3,0	3,0	22,0
	Máximo	3,0	90,0	58,0	27,0	19,0	30,0

Pacientes com Doença de Parkinson e Depressão

Inicial											Final					
Paciente	Idade	Tempo de Doença	Tratamento	HY	Swab-England	UDPRS	Beck	Hamilton	Mini Mental		HY	Swab-England	UDPRS	Beck	Hamilton	Mini Mental
1	69	12	1	1	90	22	18	26	25		1	100	10	7	11	29
2	65	19	1	3	90	36	21	25	25		2	60	40	3	2	25
3	55	16	2	2	100	17	17	16	28		2	90	37	10	12	25
4	60	17	2	2	90	31	21	19	24		2	70	27	18	15	23
5	58	5	2	3	80	30	35	32	30		2	80	17	10	7	30
6	71	5	1	2	90	38	31	23	26		3	50	63	22	21	30
7	63	3	1	2	70	39	20	17	30		3	60	47	10	8	30
8	68	4	2	3	60	49	32	31	24		3	50	53	11	11	30
9	64	6	2	3	60	52	28	30	20		3	50	62	6	9	23
10	73	12	1	4	40	57	30	33	20		4	40	64	29	32	23
11	75	27	2	3	60	48	29	18	21		3	70	42	10	5	24
12	73	7	1	3	80	33	29	26	23		3	70	36	10	8	29
13	48	5	1	3	70	34	28	23	25		3	80	32	27	19	25
14	54	9	2	2	80	21	36	25	30		2	90	29	11	8	30
15	65	15	1	3	60	55	19	17	22		3	50	58	23	19	23
16	68	24	2	3	80	39	36	23	28		3	80	43	25	19	30
17	57	15	1	2	90	30	27	25	21		2	90	35	10	8	30
18	70	8	2	2	80	28	13	16	21		2	80	28	4	3	22
19	72	5	1	2	80	23	13	17	25		2	70	27	3	4	29
20	57	5	2	2	80	32	14	17	25		2	80	29	5	6	27
21	77	17	1	3	70	58	21	17	28		3	70	54	20	16	28

Pacientes com Doença de Parkinson Sem Depressão

Paciente	Idade	Tempo de Doença	HY	UDPRS	Swab-England	Mini Mental
1	60	9	II	35	90	30
2	68	10	III	40	80	24
3	57	7	II	30	80	29
4	72	6	II	25	100	30
5	63	5	II	25	90	27
6	54	11	II	29	100	30
7	65	4	II	19	100	30
8	58	5	III	38	80	30
9	63	6	II	24	100	28
10	73	3	II	27	80	25
11	49	3	II	46	80	29
12	63	6	II	23	100	23
13	72	23	III	22	90	29
14	64	4	II	27	90	28
15	57	6	II	41	90	28
16	64	10	II	19	90	28
17	56	2	II	39	90	29
18	67	9	II	33	90	30

GRUPO 1 - Estimulação Magnética Transcraniana Ativa e comprimido placebo

GRUPO 2 - Fluoxetina e Estimulação Magnética Transcraniana Placebo

Inventário de depressão de Beck

Escala de depressão de Hamilton