

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

NATÁLIA MENDES SCHÖWE

**Doença de Parkinson e Depressão: revisão bibliográfica sobre a correlação
entre as doenças**

Projeto apresentado à Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo como Trabalho de Conclusão de Curso.

Orientadora: Profa. Dra. Ariadiny de Lima Caetano

São Paulo
2023

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	3
RESUMO.....	4
ABSTRACT	5
INTRODUÇÃO	6
Doença de Parkinson	6
Depressão	9
Doença de Parkinson e a relação com a Depressão	11
OBJETIVOS	13
Geral	13
Objetivo específico	13
MATERIAL E MÉTODOS	14
RESULTADOS	15
CONCLUSÃO.....	21
REFERÊNCIAS.....	22

LISTA DE ABREVIATURAS

DP	Doença de Parkinson
SN	Substância Negra
CPu	Núcleo estriado dorsal
CL	Corpos de Lewy
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
MAO-B	monoamina oxidase B
COMT	catecol-O-metiltransferase
NMDA	N-metil-D-aspartato; receptor glutamatérgico
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
ISRSN	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Norepinefrina
IMAO	Inibidores da Monoamina Oxidase
ATC	Antidepressivos Tricíclicos
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

RESUMO

SCHÖWE, N.M. **Doença de Parkinson e Depressão: revisão bibliográfica sobre a correlação entre as doenças.** Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

INTRODUÇÃO: A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa que mais acomete a população idosa e leva a significativo comprometimento motor. Em aproximadamente 95% dos casos, as causas são esporádicas. Os sintomas clínicos envolvem tremor de repouso e bradicinesia, entre outros. Os marcadores patológicos são a perda dos neurônios dopaminérgicos na via nigroestriatal e a deposição de α -sinucleína. A depressão é uma condição médica altamente prevalente na população. Os principais sintomas são alterações de humor, de apetite, no sono, cognitivas e em atividades psicomotoras. **OBJETIVOS:** O objetivo deste trabalho foi revisar na literatura trabalhos que avaliaram a relação DP e depressão, avaliando se a presença de sintomas de depressão indica a precedência do início dos sintomas motores observados na DP. **MATERIAL E MÉTODOS:** Foi realizado um levantamento bibliográfico, considerando os trabalhos publicados nos últimos cinco anos nas bases de dados SciELO e PubMed. **RESULTADOS:** Da base Scielo, nenhum artigo preencheu os critérios de inclusão. Da base PubMed, 62 artigos resultantes da busca preencheram os critérios de inclusão. Assuntos recorrentes nos artigos incluídos estavam relacionados a biomarcadores de depressão ou da gravidade do comprometimento motor, conectividade funcional de áreas cerebrais envolvidas nas doenças, tratamentos para DP ou depressão, e poucos explorando mecanismos moleculares das doenças. **CONCLUSÃO:** A maioria dos estudos comparou pacientes já diagnosticados com DP a indivíduos saudáveis. Com isso, com base nos estudos selecionados, não foi possível concluir se a depressão seria considerada um fator de risco para a DP ou o contrário. Destaca-se, no entanto, o investimento das pesquisas em estabelecer biomarcadores que contribuam para o diagnóstico da DP e de depressão e alternativas farmacológicas e não farmacológicas, como a estimulação craniana profunda, a fim de obter melhora ou retardo na progressão a fim de promover melhor qualidade de vida para o paciente por um tempo maior na evolução da doença.

Palavras-chave: Parkinson. Depressão. Correlação. Sintomas.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Parkinson's disease (PD) is the second neurodegenerative disease that most affects the elderly population and leads to significant motor impairment. In approximately 95% of cases, the causes are sporadic. Clinical symptoms involve resting tremor and bradykinesia, among others. Pathological markers are the loss of dopaminergic neurons in the nigrostriatal pathway and the deposition of α -synuclein. Depression is a highly prevalent medical condition in the population. The main symptoms are changes in mood, appetite, sleep, cognitive and psychomotor activities.

AIMS: The objective of this work was to review the studies that evaluated the relationship between PD and depression, evaluating whether the presence of depression symptoms indicates the precedence of the onset of motor symptoms observed in PD. **MATERIAL AND METHODS:** A bibliographic survey was carried out, considering the works published in the last five years in the SciELO and PubMed databases. **RESULTS:** From Scielo database, no article met the inclusion criteria. From PubMed database, 62 articles resulting from the search met the inclusion criteria. Recurring topics in the included articles were related to biomarkers of depression or the severity of motor impairment, functional connectivity of brain areas involved in the diseases, treatments for PD or depression, and a few articles explored molecular mechanisms of the diseases. **CONCLUSION:** Most studies compared patients already diagnosed with PD to healthy individuals. Therefore, based on the selected studies, it was not possible to conclude whether depression would be considered a risk factor for PD or the opposite. However, the investment in research in establishing biomarkers that contribute to the diagnosis of PD and depression and pharmacological and non-pharmacological alternatives, such as deep cranial stimulation, in order to obtain improvement or delay in progression in order to promote better quality of life for the patient for a longer period of time during the course of the disease.

Key words: Parkinson. Depression. Correlation. Symptoms.

INTRODUÇÃO

De acordo com o XII Censo Demográfico do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, em 2010 a população idosa brasileira era de 20,6 milhões de habitantes, o que corresponde a 11% da população total (IBGE, 2010). A projeção desse Instituto e de outros é que esse número cresça para 14% até 2030. Com o aumento da quantidade de anos vividos, entretanto, aumentam-se a incidência e prevalência de doenças crônicas e degenerativas, as quais têm como principal fator de risco a idade avançada. A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa que mais acomete a população desta faixa etária e leva a significativo comprometimento motor.

Doença de Parkinson

Em 1817, James Parkinson em sua monografia “Ensaio sobre a Paralisa Agitante”, descreveu as principais características clínicas da segunda doença neurodegenerativa mais comum relacionada a idade, atrás apenas da Doença de Alzheimer. A Doença de Parkinson (DP) tem idade média de início aos 55 anos e sua prevalência aumentada acentuadamente conforme o avanço da idade, sendo que aos 70 anos, 120 a cada 100.000 pacientes são acometidos. Em aproximadamente 95% dos casos, as causas são esporádicas, ou seja, não ligados à genética, ao passo que nos 5% restantes, a DP é herdada (DAUER; PRZEDBORSKI; 2003).

Sob o ponto de vista clínico, inicia-se tipicamente com tremor de repouso nas extremidades, que cessa com o movimento. Para alguns pacientes, esse tremor é a única manifestação da DP. No entanto, outros sinais são observados nos pacientes com DP, como a bradicinesia, caracterizada pela lentidão dos movimentos e atraso em seu início; menor movimento dos músculos da face; diminuição do piscar de olhos e, conforme a doença evolui, a boca geralmente fica entreaberta bem como há diminuição do ritmo da fala. Ainda, há sinais e sintomas não motores, como o declínio cognitivo, a depressão, ansiedade, perda de autonomia e distúrbios do sono (HAYES, 2019).

O diagnóstico ocorre geralmente na fase avançada da doença, no entanto, a neurodegeneração ocorre muito antes dos sinais motores, sendo comum que esses

indivíduos apresentem depressão e alterações intestinais, no sono e no olfato. Esses sintomas, no entanto, são pouco reportados pelos pacientes, tendo pouca ou nenhuma relevância clínica para o tratamento (HILTON et. al., 2016).

Os marcadores patológicos da Doença de Parkinson (DP) são a perda dos neurônios dopaminérgicos na via nigroestriatal, que conecta a substância negra (SN) com o núcleo estriado dorsal (CPu), resultando em deficiência de dopamina na SN (HEMMERLE et. al, 2011; LONG-SMITH et. al., 2009; HIRSCH et. al., 1988) e a deposição de α -sinucleína, denominados “Corpos de Lewy” (CL) na SN. Com a evolução da doença, a deposição de α -sinucleína também se estende para outras áreas cerebrais, como amígdala, hipocampo e regiões corticais. Na Figura 1, apresenta-se uma visão geral da neuroanatomia dos gânglios basais, área primariamente afetada na DP.

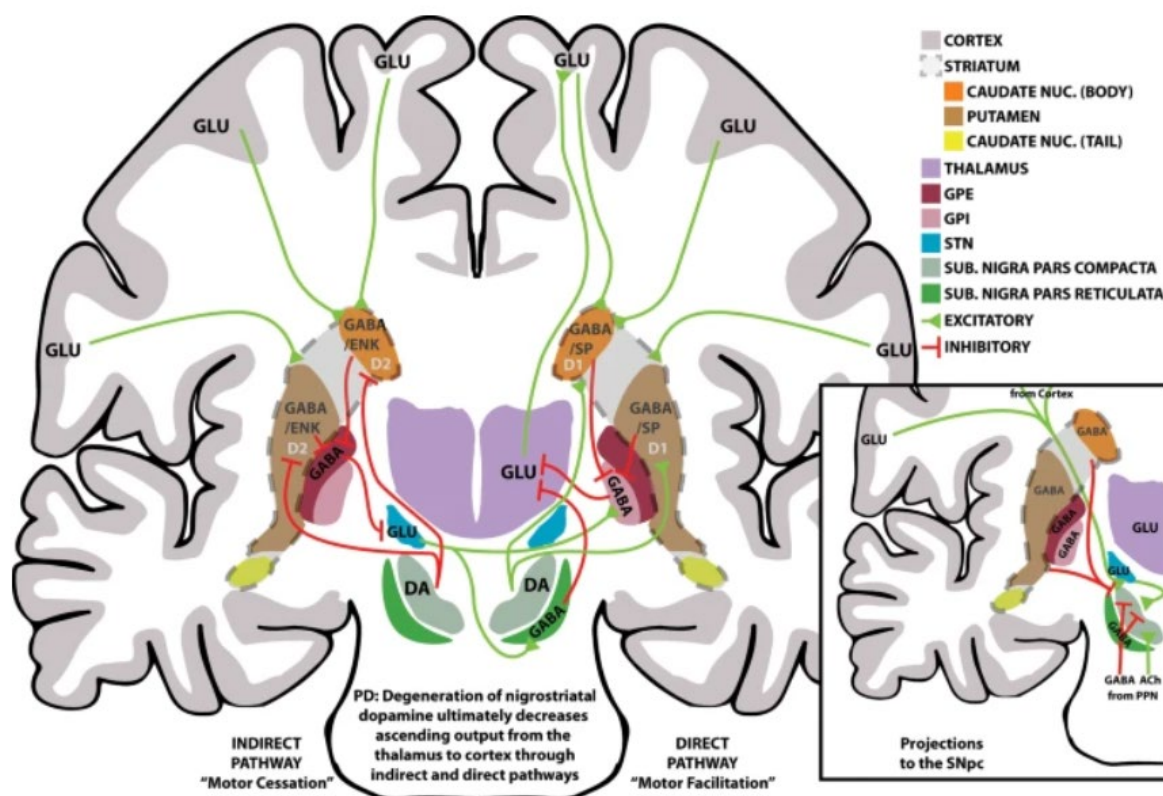


Figura 1. Visão esquemática dos circuitos neuronais afetados na doença de Parkinson. D1: receptores dopaminérgicos D1; D2: receptores dopaminérgicos D2; DA: dopamina; ENK: encefalina; GLU: glutamato; PPN: núcleo pedunculo pontino; SP: substância P; GPE: globo pálido externo; GPI: globo pálido interno; STN: núcleo subtalâmico. Na DP, a degeneração dopaminérgica nigroestriatal diminui a projeção ascendente do tálamo para o córtex por meio das vias direta e indireta. Via indireta: cessação do movimento. Via direta: facilitação do movimento. Fonte: Harris et al. (2020).

No entanto, a fisiopatologia da doença ainda não é completamente conhecida. Uma das hipóteses para o desenvolvimento da doença é do favorecimento do apoptose resultante da auto-oxidação dos neurônios dopaminérgicos devido ao aumento da produção de radicais livres, que pode surgir a partir de uma disfunção na enzima monoamina oxidase, que aumenta a produção desses radicais (BLANDINI et al., 2008). Mudanças epigenéticas, como por exemplo na metilação do DNA e modificações na histona, genéticas, toxinas, isquemia, deficiências metabólicas e disfunção do sistema de ubiquitina-proteassomo também podem estar relacionadas com o aparecimento da DP (CACABELOS, 2017; MILLER, O'CALLAGHAN, 2015; WEN et al., 2016).

O tratamento farmacológico da doença de Parkinson visa aliviar os sintomas da doença, uma vez que não há cura definitiva. Os medicamentos utilizados no tratamento da doença de Parkinson visam principalmente restaurar os níveis de dopamina e os mais comuns incluem (BRUNTON et al., 2010):

- Levodopa: é o agente mais eficaz no tratamento dos sintomas motores da doença de Parkinson. A levodopa é convertida em dopamina no cérebro, pela dopa-decarboxilase, ajudando a compensar a deficiência de dopamina na DP. Pode ser combinada com carbidopa ou benzerazida, um inibidor da decarboxilase periférica, para prevenir a conversão prematura da levodopa antes de entrar no sistema nervoso central.
- Agonistas dos receptores de dopamina: mimetizam a ação da dopamina no cérebro. Alguns exemplos incluem a pramipexol e a ropinirol. Eles são frequentemente usados em conjunto com a levodopa ou como terapia inicial em estágios iniciais da doença.
- Inibidores da enzima MAO-B (monoamina oxidase B): Medicamentos como a selegilina e a rasagilina inibem a enzima MAO-B, que metaboliza a dopamina. Ao inibir essa enzima, esses medicamentos ajudam a manter os níveis de dopamina.
- Inibidores da COMT (catecol-O-metiltransferase): prolongam a ação da levodopa ao inibir a enzima COMT, que metaboliza a levodopa. Isso pode ajudar a reduzir os períodos de congelamento e melhora dos sintomas motores. Um exemplo dessa classe é a entacapona.

- Anticolinérgicos: Em alguns casos, antagonistas de receptores muscarínicos, como o triexifenidil, podem ser prescritos para tratar sintomas motores, como tremores e rigidez. Estes fármacos provavelmente atuam no neostriado por meio de receptores que medeiam a resposta à inervação colinérgica intrínseca dessa estrutura, que se origina de interneurônios colinérgicos do estriado.
- Amantadina: A amantadina é um fármaco antiviral utilizado para profilaxia e tratamento de influenza. Não se conhece bem o mecanismo de ação pelo qual atua na DP, mas parece alterar a liberação de dopamina no estriado, além de ter propriedades anticolinérgicas e bloquear receptores NMDA.

Depressão

A depressão é uma condição médica altamente prevalente na população. Mais de 264 milhões de pessoas no mundo são afetadas pela doença e, no Brasil, estima-se a prevalência da doença em 15,5% da população, independentemente da faixa etária. Na população com idade entre 60 e 64 anos, a prevalência da doença é de 13,2 %, de acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde do IBGE (2020).

Os principais sintomas são anormalidades do afeto e humor, traduzidas em uma sensação de tristeza profunda, autodesvalorização, culpa excessiva ou sentimento de inutilidade; distúrbios no apetite e no sono, alterações cognitivas e em atividades psicomotoras, como agitação ou letargia (FAVA, KENDLER, 2000).

Entre as causas da depressão, citam-se a genética, cuja estimativa é de que represente 40% da suscetibilidade para desenvolver a doença; alterações nos níveis de neurotransmissores (como, por exemplo, noradrenalina, serotonina e dopamina) e fatores neurotróficos (como o fator neurotrófico derivado do cérebro, BDNF, do inglês, *brain-derived neurotrophic factor*) e eventos de vida estressantes, que podem desencadear episódios depressivos em pessoas com predisposição. No entanto, a fisiopatologia da depressão ainda não é claramente entendida. Alguns estudos sugerem que ela está relacionada com a diminuição dos níveis de neurotransmissores, uma vez que fármacos que atuem aumentando esses níveis podem trazer benefício e melhora dos pacientes (YAMAMOTO, 2001).

A causa pelo estresse, por sua vez, pode estar relacionada com a secreção exacerbada de glicocorticóides (GCs) e com o aumento de estresse oxidativo

(FORLENZA, MILLER, 2006; LUCCA et al., 2009), que podem causar distúrbios na função do córtex cerebral e do hipocampo (HEMMERLE et al., 2011), resultando, assim, nas alterações cognitivas observadas nos pacientes.

Existe, ainda, uma hipótese que relaciona a fisiopatologia do estresse com a dopamina. Como o estresse altera as projeções dopaminérgicas no sistema mesocortical e mesolímbico, e estas têm relação com a síntese da dopamina na substância negra (SN), as respostas a estímulos estressantes poderiam, em tese, afetar o sistema motor e de recompensa do indivíduo (HEMMERLE et al., 2011).

Essas possíveis alterações, entretanto, estão diretamente relacionadas com o tipo de estresse ao qual o indivíduo é submetido. Por exemplo, Hemmerle et al. sugerem que no estresse agudo há aumento de liberação de dopamina, ao passo que no crônico, é percebido um decréscimo, o que pode afetar o tipo de modulação neurológica pela via dopaminérgica. Apesar de serem opostos, é importante ressaltar que em ambos os casos a via dopaminérgica na depressão parece apresentar alterações no prosencéfalo rostral, no estriado e nas vias mesolímbicas (HEMMERLE et al., 2011), além de interagir com o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, podendo, portanto, alterar a percepção do indivíduo sobre seu sistema de recompensa (VAN CRAENENBROECK, 2005). Em relação ao tratamento da depressão, a maioria dos antidepressivos exerce sua ação ao atuar no metabolismo de monoaminas, principalmente a norepinefrina e a serotonina, ou em seus receptores. As principais classes de medicamentos utilizadas no tratamento da depressão incluem (BRUNTON et al., 2010):

- Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS): aumentam os níveis de serotonina ao inibir sua recaptação da fenda sináptica. Exemplos incluem fluoxetina, sertralina, e escitalopram. São frequentemente prescritos como medicamentos de primeira linha devido à sua eficácia e perfil de segurança.
- Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Norepinefrina (ISRSN): Os ISRSN, como a venlafaxina e a duloxetina, aumentam os níveis de serotonina e norepinefrina. Eles podem ser úteis quando os ISRS não são efetivos.
- Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO): Os IMAO, como a tranilcipromina e a fenelzina, são antidepressivos mais antigos; inibem a ação da monoamina oxidase, uma enzima que degrada as monoaminas serotonina, dopamina e

norepinefrina. Possuem restrições dietéticas e interações medicamentosas significativas.

- Antidepressivos Tricíclicos (ATCs): Os ATCs, como a amitriptilina e a imipramina, aumentam a disponibilidade de serotonina e norepinefrina ao inibir sua recaptação. São menos prescritos atualmente devido a uma maior incidência de efeitos colaterais em comparação com os ISRS e ISRSN.

Doença de Parkinson e a relação com a Depressão

A depressão foi reportada como sintoma em 40 a 50% dos casos de DP (HEMMERLE et al., 2011). Embora pouco se saiba sobre as vias implicadas nessa relação, observa-se que há uma maior prevalência clínica de pacientes que desenvolvem depressão antes de receber o diagnóstico de DP, levantando a hipótese de que a depressão é um sintoma secundário da neurodegeneração e não uma reação psicológica como consequência do diagnóstico de DP. O que também ainda não está estabelecido na literatura é se a depressão é um participante ativo na neurodegeneração ou se é apenas uma manifestação pré-clínica da DP, uma vez que ela se apresenta em pacientes em diversos estágios da DP.

Diversas podem ser as causas da depressão em pacientes com DP, entre as quais citam-se a alteração da via nigroestriatal, fatores ambientais e diminuição da função de neurônios noradrenérgicos, haja vista que em pacientes diagnosticados com ambas as doenças, observou-se menor inervação noradrenérgica e dopaminérgica no tálamo, córtex, amígdala e estriado ventral, que são áreas que fazem parte dos circuitos cerebrais envolvidos nas emoções (HEMMERLE et al, 2011; YAMAMOTO, 2001; REMY et al., 2005).

Disfunções associadas a características sociais, que em estudos experimentais com animais são modelos de estresse, também parecem estar associadas a sintomas depressivos. O estudo de Pienaar et al. (2008) mostrou que a separação materna na infância aumentou as dificuldades motoras e diminuiu a marcação para tirosina hidroxilase, enzima limitante da síntese das catecolaminas, no estriado de ratos tratados com 6-hidroxidopamina, modelo da DP em roedores.

Em relação ao tratamento, como na DP há deficiência de dopamina e o tratamento da depressão se baseia primariamente no metabolismo de monoaminas,

que inclui a dopamina, é razoável afirmar que pode haver intersecção dos fármacos utilizados no tratamento dessas doenças. Exemplo disso são os inibidores da MAO, embora na DP a isoforma B da monoaminaoxidase seja alvo específico do fármaco, enquanto para o tratamento da depressão, os fármacos não atuam com seletividade para uma isoforma ou outra da enzima.

Assim, considerando que 95 % dos casos de DP são de causa ambiental e não genética, e reconhecer sinais e sintomas que possam indicar a presença dessa doença neurodegenerativa pode contribuir para uma intervenção precoce e retardo em sua progressão.

OBJETIVOS

Geral

Revisar na literatura trabalhos que tenham avaliado a relação entre doença de Parkinson e depressão.

Objetivo específico

Avaliar, com base em estudos publicados, se a presença de sintomas de depressão indica a precedência do início dos sintomas motores observados na doença de Parkinson.

MATERIAL E MÉTODOS

O trabalho foi realizado a partir de uma revisão da literatura, utilizando como método a pesquisa bibliográfica.

Foram considerados os trabalhos publicados entre 2018 e 2023, nas bases de dados SciELO e PubMed. As buscas foram realizadas utilizando como palavras-chave os termos “depressão”, “Parkinson”, “correlação”, “sintomas”. Para a busca no PubMed, esses termos foram traduzidos para o inglês (“*depression*”, “*Parkinson*”, “*correlation*”, “*symptoms*”). Os artigos foram selecionados com base no resumo disponível.

Os critérios de inclusão considerados estão descritos a seguir:

- Tipo de material: artigos publicados nas bases de dados acima mencionadas, disponíveis em meio eletrônico.
- Desenho de estudo: foram considerados os estudos experimentais, em que foi avaliada a relação entre a doença de Parkinson e a depressão.

RESULTADOS

A pesquisa bibliográfica nas bases de dados Scielo e Pubmed retornaram 5 (cinco) e 402 (quatrocentos e dois) resultados, respectivamente, conforme descritos a seguir:

Scielo

Nenhum dos artigos resultantes da busca preencheu os critérios de inclusão. Portanto, não foram considerados para a revisão bibliográfica.

PubMed

De 402 artigos retornados na busca, 62 (15%) preencheram os critérios de inclusão. Destes, apenas 5 trabalhos (0,08%) foram realizados com roedores; todos os outros foram realizados com pacientes ou dados de pacientes. De maneira geral, assuntos recorrentes nos artigos incluídos estavam relacionados a biomarcadores de depressão ou da gravidade do comprometimento motor, conectividade funcional de áreas cerebrais envolvidas nas doenças, tratamentos para DP ou depressão, e poucos explorando mecanismos moleculares das doenças.

A seguir, apresentam-se dados extraídos dos trabalhos resultantes, com base nas tendências descritas no parágrafo anterior.

Como apresentado inicialmente, as áreas cerebrais envolvidas na DP incluem a substância negra e o núcleo estriado dorsal, conectados por neurônios da via nigroestriatal. Com a morte desses neurônios, há deficiência de dopamina, que culmina nos déficits motores observados na DP (HEMMERLE et. al, 2011; LONGSMITH et. al., 2009; HIRSCH et. al., 1988).

Na depressão, por sua vez, trabalhos mostram alteração da via nigroestriatal e menor inervação noradrenérgica e dopaminérgica no tálamo, córtex, amígdala e estriado ventral, que são áreas que fazem parte dos circuitos cerebrais envolvidos nas emoções (HEMMERLE et al, 2011; YAMAMOTO, 2001; REMY et al., 2005).

A conectividade funcional é a medida da conexão entre duas áreas cerebrais, a partir de imagens de ressonância magnética. Uma vez que em doenças neurodegenerativas há perda neuronal, a conectividade funcional pode fornecer dados importantes sobre o funcionamento cerebral em qualquer estágio da doença. Na Figura 2, observam-se áreas cerebrais usualmente afetadas na DP.

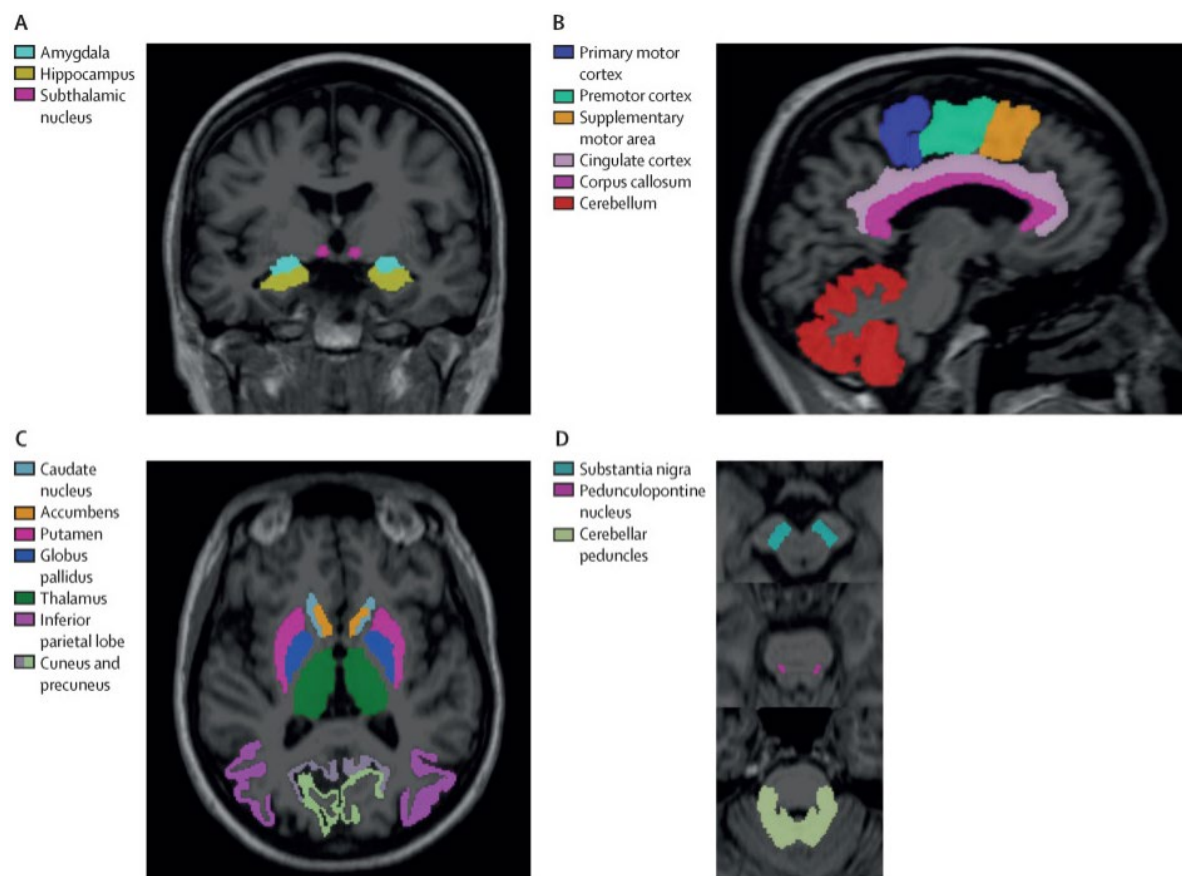


Figura 1. Imagem representativa das regiões cerebrais envolvidas da DP. A) azul: amígdala; verde: hipocampo; rosa: núcleo subtalâmico. B) azul: córtex motor primário; verde: córtex pré-motor; laranja: área motora suplementar; lilás: córtex cingulado; rosa: corpo caloso; vermelho: cerebelo. C) azul claro: núcleo caudado; laranja: núcleo *accumbens*; rosa: putâmen; azul escuro: globo pálido; verde: tálamo; roxo: lobo parietal inferior; cinza e verde claro: cúneo e pré-cúneo. D) azul: substância negra; rosa: núcleo pedunculopontíneo; verde: pedúnculo cerebelar. Adaptado de Mirelman et al. (2019).

Em estudo de Tinaz et al. (2021), os resultados demonstraram que, em relação às áreas afetadas, o domínio dos sintomas neuropsiquiátricos subclínicos é independente do domínio motor. Em se tratando de sintomas neuropsiquiátricos na DP, a disfunção em circuitos corticoestriatais que medeiam a atenção e a regulação emocional é um denominador comum. A conectividade funcional está diminuída na amígdala e núcleo *accumbens*, áreas que também apresentam atrofia na DP. Chen et al. (2022) também observaram diminuição da conectividade funcional no núcleo *accumbens* esquerdo de pacientes com DP em comparação a pacientes sem a doença. Os autores atribuíram a alteração significativa somente no lado esquerdo ao fato de a maioria dos pacientes do estudo serem destros. Neste estudo, os pacientes com sintomas motores predominantes no lado direito, portanto, com dano no

hemisfério esquerdo, apresentaram sintomas não motores, de depressão, ansiedade, apatia e prejuízo cognitivo, mais severos.

Em estudo de Liao et al. (2020), os autores observaram que a ocorrência de depressão na DP está associada com prejuízo da conectividade funcional entre o giro frontal medial/ lóbulo paracentral e a área motora suplementar contralateral. O giro frontal medial está localizado no córtex pré-frontal e medial e está envolvido na regulação cognitiva e processamento afetivo. Já o lóbulo paracentral controla a inervação motora e sensorial e tem um papel importante na somatosensação. O prejuízo de conectividade funcional entre essas regiões pode contribuir para os sintomas clínicos observados nos pacientes.

Em relação ao prejuízo motor, este parece ser maior quando do aumento da conectividade funcional entre regiões límbicas frontotemporais límbicas. Um aspecto interessante da conectividade funcional cerebelar foi sua correlação inversa com cada sintoma: apresentou-se reduzida nos nodos frontoestriatais quando da maior severidade motora, ao passo que se apresentou aumentada na região occipitotemporal na presença de sintomas neuropsiquiátricos (TINAZ et al., 2021).

Niu et al. (2023) avaliaram em seu estudo a relação entre a função motora e sintomas depressivos em pacientes com idade entre 50 e 69 anos e observaram que os pacientes com DP e com sintomas depressivos apresentaram sintomas motores significativamente piores em relação aos pacientes sem sintomas depressivos. Eles sugerem, no entanto, que os sintomas motores constituem um fator de risco para a depressão em pacientes com DP, não o contrário, e complementam que deveriam ser realizados estudos de imagem para avaliar a hipótese de que a diminuição de projeções dopaminérgicas na via nigroestriatal seria o mecanismo subjacente da relação entre DP e depressão.

Além das alterações na funcionalidade das conexões entre as áreas, a deposição de α -sinucleína na substância negra também resulta em sintomas motores, uma vez que o acúmulo dessa proteína ocorre principalmente nos neurônios dopaminérgicos da via nigroestriatal, responsável pelo estímulo motor, resultando em morte neuronal. Uma das hipóteses para o acúmulo de α -sinucleína é a disfunção do sistema ubiquitina-proteassoma e da autofagia, processos de degradação intracelular de proteínas. A perda de neurônios dopaminérgicos na SN também é acompanhada

de morte de neurônios noradrenérgicos no *Locus coeruleus* e neurônios serotoninérgicos no núcleo da rafe dorsal.

A venlafaxina é um antidepressivo que inibe a recaptação de noradrenalina e serotonina. El-Saiy et al. (2022) avaliaram em seu estudo o efeito neuroprotetor da venlafaxina pela diminuição dos agregados de α -sinucleína por ativação de autofagia e do sistema ubiquitina-proteassoma em um modelo animal de DP, além de contribuir para o controle dos sintomas depressivos. Os autores sugerem que esse resultado foi alcançado por meio da inibição da enzima HDAC6, que controla negativamente a autofagia e favorece a repressão da transcrição de genes anti-apoptóticos, juntamente com a restauração dos níveis de expressão de Bcl-2, proteína pró-apoptótica, e BDNF.

É bem estabelecido na literatura o papel do BDNF na modulação da plasticidade sináptica e sobrevivência neuronal, assim, os baixos níveis de BDNF observados na presença de DP e depressão são esperados, como observado no trabalho de Huang et al. (2021). Os autores observaram níveis diminuídos de BDNF em pacientes com DP e depressão em comparação a pacientes com DP sem depressão e controles saudáveis, embora não estivessem associados à severidade dos sintomas da DP (HUANG et al., 2021). Os autores também observaram que a diminuição de BDNF estava associada a pacientes mulheres com DP e depressão, sugerindo que este pode ser um biomarcador de depressão em pacientes com DP, principalmente em mulheres.

Os efeitos do tratamento com selegilina em um modelo animal da doença de Parkinson foram avaliados por Okano et al. (2019). Os autores tinham como objetivo avaliar os mecanismos pelos quais inibidores da MAO-B exercem seus efeitos antidepressivos em camundongos tratados com MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina). Nesse estudo, foi observado que a administração de selegilina restaurou o prejuízo da potenciação de longa duração induzido por estimulação por alta frequência no córtex pré-frontal medial, além de normalizar os níveis de fosforilação proteína quinase II α dependente de cálcio-calmodulina, que estavam diminuídos no córtex frontal. Essa enzima está sabidamente envolvida na neuroplasticidade. Assim, sugere-se que os efeitos antidepressivos da selegilina foram alcançados pela restauração da plasticidade sináptica no córtex pré-frontal medial, o que pode ser um potencial tratamento da depressão nos estágios iniciais da DP.

Na contramão desses resultados, a amitriptilina, um antidepressivo tricíclico comumente prescrito para depressão e sintomas depressivos associados a doenças neurodegenerativas, parece contribuir com o acúmulo de proteínas malformadas, tanto *in vitro* quanto *in vivo* (camundongos), por meio da inibição do fluxo autofágico ao interferir com a fusão do autofagossomo com o lisossomo (KWON et al., 2020).

Outra alternativa discutida na literatura para diminuição dos agregados de α -sinucleína é a estimulação gamma multissensorial. Os efeitos da estimulação visual e auditiva a 40 Hz nas disfunções cognitivas e motoras em um modelo animal de DP foram estudados por Liu et al. (2023). Os autores observaram que esse tipo de estimulação ativou múltiplas regiões corticais, resultando em diminuição do acúmulo de α -sinucleína nos neurônios do córtex motor secundário e no córtex pré-frontal medial, diminuindo também os sintomas não motores da DP. Embora, em contrapartida, haja aumento de sintomas de ansiedade, os autores acreditam que esses dados suportam o potencial terapêutico da estimulação multissensorial para a modificação da progressão da DP e tratamento de sintomas não motores.

A estimulação cerebral profunda também aparece na literatura como possibilidade de tratamento para os sintomas motores e não motores da DP. Em um trabalho com pacientes com DP, Zhang et al. (2022) avaliaram os efeitos da estimulação cerebral profunda no núcleo subtalâmico por um ano e observaram diminuição da severidade dos sintomas motores e não motores da DP em pacientes com depressão resistente a tratamento. Para avaliar o mecanismo pelo qual esse resultado foi obtido, os pesquisadores lançaram mão da tomografia por emissão de pósitron com 18F-fluorodeoxiglicose, com o que foi possível observar alterações no metabolismo de glicose em regiões envolvidas na regulação da emoção.

Em alguns trabalhos, foi avaliada a relação entre o estresse e a piora dos sintomas motores. Por meio de um questionário enviado para 5000 pacientes com DP, van der Heide et al. (2021) concluíram que estes pacientes se percebiam mais estressados em comparação a indivíduos saudáveis e que o estresse estava relacionado a aumento de ruminação mental, menor qualidade de vida, menor autocompaixão, menor disposição a *mindfulness* e piora dos sintomas motores (tremor, principalmente) e não motores. Nessa população, o exercício físico foi o recurso mais utilizado para diminuir o estresse, utilizado por 83,1%, e o *mindfulness*, por 38.7% dos pacientes com DP. Seria interessante avaliar, nesse caso, se com a

prática regular de exercícios e/ou *mindfulness*, os pacientes perceberam melhora dos aspectos subjetivos de qualidade de vida e, também, motores, o que não ficou claro com esse estudo, já que foi um trabalho observacional, não intervencional.

Vascovelli et al. (2019) investigaram o bem-estar psicológico, satisfação com a vida, qualidade de vida e estresse e pacientes com DP em comparação a indivíduos saudáveis. Os autores concluíram que a DP está associada a maior estresse e menores níveis de satisfação pessoal e qualidade de vida. Apesar disso, os pacientes com DP preservaram seu bem-estar psicológico, o que é um fator de proteção para a saúde física e mental. Estas avaliações foram realizadas por meio de exames clínicos, com escalas validadas, como o Mini-Exame do Estado Mental, Escala de Bem-Estar Psicológico, Escala de Qualidade de Vida, Escala de Sintomas. Por fim, os autores indicaram que mais estudos são necessários para avaliar o padrão de bem-estar nessa população.

CONCLUSÃO

Os trabalhos avaliados apresentam dados correlacionais entre DP e depressão, no entanto, não indicam se os sintomas depressivos antecedem o diagnóstico. Deve-se considerar, ainda, que a maioria dos estudos compara pacientes já diagnosticados com DP a indivíduos saudáveis; assim, os sintomas depressivos observados, bem como outras alterações cerebrais, já são descritos pós-diagnóstico. Com isso, com base nos estudos selecionados, não foi possível concluir se a depressão seria considerada um fator de risco para a DP ou o contrário. Para tanto, poderia ser desenhado um estudo prospectivo com indivíduos diagnosticados com depressão para a avaliação da prevalência da DP como desfecho.

Destaca-se, também, o investimento das pesquisas em estabelecer biomarcadores que contribuam para o diagnóstico da DP e de depressão, sejam eles funcionais, por meio do imageamento por ressonância magnética para avaliação da conectividade funcional, ou séricos, como o BDNF.

Em se tratando de tratamentos, sabe-se que a DP, por ser uma doença neurodegenerativa, não será curada ou interrompida. No entanto, é possível lançar mão de alternativas farmacológicas e não farmacológicas, como a estimulação craniana profunda, a fim de obter alguma melhora ou retardo na progressão. Esse tipo de abordagem permite a intervenção precoce e, possivelmente, melhor qualidade de vida para o paciente por um tempo mais longo na evolução da doença.

REFERÊNCIAS

- ACHEY, R. L., YAMAMOTO, E., SEXTON, D., et al. Prediction of depression and anxiety via patient-assessed tremor severity, not physician-reported motor symptom severity, in patients with Parkinson's disease or essential tremor who have undergone deep brain stimulation. *J Neurosurg*, 1562-1571, Dec 2018.
- BERGANTIN, L. B. The Interplay Between Depression and Parkinson's Disease: Learning the Link Through Ca²⁺/cAMP Signaling. *Curr Protein Pept Sci*, 1223-1228, 2020.
- BLANDINI F, ARMENTERO MT, MARTIGNONI E. The 6-hydroxydopamine model: news from the past. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14 Suppl 2:S124-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.04.015. Epub 2008 Jul 2. PMID: 18595767.
- BRUNTON, L. L. et al. Goodman e Gilman: manual de farmacologia e terapêutica. Porto Alegre: AMGH, 2010.
- CACABELOS R. Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *Int J Mol Sci*. 2017 Mar 4;18(3):551. doi: 10.3390/ijms18030551. PMID: 28273839; PMCID: PMC5372567.
- CANESI, M., LAVOLPE, S., CEREDA, V., et al. Hypomania, Depression, Euthymia: New Evidence in Parkinson's Disease. *Behav Neurol*, 5139237, Nov 2020.
- DAUER, W; PRZEDBORSKI S. *Neuron* 2003 Sep 11;39(6):889-909. doi: 10.1016/s0896-6273(03)00568-3.
- CHEN, L., WANG, J., XIA, M., et al. Altered functional connectivity of nucleus accumbens subregions associates with non-motor symptoms in Parkinson's disease. *CNS Neurosci Ther*, 2308-2318, Dec 2022.
- CHIU, N. K. H., MARTENS, K. A. E., MOK, V. C. T., et al Prevalence and predictors of mood disturbances in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *J Sleep Res*, e13040, Apr 2021.
- DE HEMPTINNE, C., CHEN, W., RACINE, C. A., et al. Prefrontal Physiomarkers of Anxiety and Depression in Parkinson's Disease. *Front Neurosci*, 748165, Oct 2021.
- DISSANAYAKA, N. N. W., Au, T. R., Angwin, A. J., et al. Depression symptomatology correlates with event-related potentials in Parkinson's disease: An affective priming study. *J Affect Disord*, 897-904, Feb 2019.
- ELBEN, S., DIMENSHTEYN, K., TRENADO, C., et al. Screen Fast, Screen Faster: A Pilot Study to Screen for Depressive Symptoms Using the Beck Depression Inventory Fast Screen in Parkinson's Disease With Mild Cognitive Impairment. *Front Neurol*, 640137, Mar 2021.

ELEFANTE, C., BRANCATI, G. E., BACCIARDI, S., et al. Prevalence and Clinical Correlates of Comorbid Anxiety and Panic Disorders in Patients with Parkinson's Disease. *J Clin Med*, 2302, May 2021.

EL-SAIY, K. A., SAYED, R. H., EL-SAHAR, A. E., et al. Modulation of histone deacetylase, the ubiquitin proteasome system, and autophagy underlies the neuroprotective effects of venlafaxine in a rotenone-induced Parkinson's disease model in rats. *Chem Biol Interact*, 109841, Feb 2022.

FAVA, M. KENDLER, K.S. *Neuron* 2000 Nov;28(2):335-41. doi: 10.1016/s0896-6273(00)00112-4.

FORLENZA MJ, MILLER GE. Increased serum levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in clinical depression. *Psychosom Med*. 2006 Jan-Feb;68(1):1- 7. doi: 10.1097/01.psy.0000195780.37277.2a. PMID: 16449405

FISCHER, N. M., HINKLE, J. T., PEREPEZKO, K., et al. Brainstem Pathologies Correlate With Depression and Psychosis in Parkinson's Disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 958-968, Sep 2021.

GAN, J., CHEN, Z., LIU, S., ET AL. The presence and co-incidence of geriatric syndromes in older patients with mild-moderate Lewy body dementia. *BMC Neurol*, 355, Sep 2022.

GOEL, A., NARAYAN, S. K., SUGUMARAN, R. Neuropsychiatric Features, Health-Related Quality of Life, and Caregiver Burden in Parkinson's Disease. *Ann Indian Acad Neurol*, 1147-1152, Dec 2022.

GUO, T., GUAN, X., ZHOU, C., et al. Clinically relevant connectivity features define three subtypes of Parkinson's disease patients. *Hum Brain Mapp*, 4077-4092, Oct 2020.

HARRIS, J.P., BURRELL, J.C., STRUZYNIA, L.A. et al. Emerging regenerative medicine and tissue engineering strategies for Parkinson's disease. *npj Parkinsons Dis*. 6, 4 (2020).

HEMMERLE AM, HERMAN JP, SEROOGY KB. Stress, depression and Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2012 Jan;233(1):79-86. doi: 15 10.1016/j.expneurol.2011.09.035. Epub 2011 Oct 6. PMID: 22001159; PMCID: PMC3268878.

HILTON D, STEPHENS M, KIRK L, EDWARDS P, POTTER R, ZAJICEK J, BROUGHTON E, HAGAN H, CARROLL C. Accumulation of α -synuclein in the bowel of patients in the pre-clinical phase of Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2014 Feb;127(2):235-41. doi: 10.1007/s00401-013-1214-6. Epub 2013 Nov 17. PMID: 24240814.

HIRSCH, E., GRAYBIEL, A.M., AGID, Y.A. Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature*. 1988 Jul 28;334(6180):345-8. doi: 10.1038/334345a0. PMID: 2899295.

HUANG, Y., HUANG, C., ZHANG, Q., et al. Serum BDNF discriminates Parkinson's disease patients with depression from without depression and reflect motor severity and gender differences. *J Neurol*, 1411-1418, Apr 2021.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. *Projeção da População do Brasil por sexo e Idade para o Período 1980-2050*. Rio de Janeiro; 2010.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. Pesquisa nacional de saúde: 2019 : percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal : Brasil e grandes regiões / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. - Rio de Janeiro: IBGE, 2020. 113p.

KINGER, S. B., JUNEAU, T., KAPLAN, B. I., et al. Changes in Apathy, Depression, and Anxiety in Parkinson's Disease from before to during the COVID-19 Era. *Brain Sci*, 199, Jan 2023.

KNAPIK, A., KRZYSTANEK, E., SZEFLER-DERELA, J., et al. Affective Disorder and Functional Status as well as Selected Sociodemographic Characteristics in Patients with Multiple Sclerosis, Parkinson's Disease and History of Stroke. *Medicina (Kaunas)*, 117, Mar 2020.

KRATTER, I. H., JORGE, A., FEYDER, M. T., et al. Depression history modulates effects of subthalamic nucleus topography on neuropsychological outcomes of deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Transl Psychiatry*, 213, May 2022.

KWON, Y., BANG, Y., MOON, S., et al. Amitriptyline interferes with autophagy-mediated clearance of protein aggregates via inhibiting autophagosome maturation in neuronal cells. *Cell Death Dis*, 874, Oct 2020

LI, K., ZHAO, H., LI, C., et al. The Relationship between Side of Onset and Cerebral Regional Homogeneity in Parkinson's Disease: A Resting-State fMRI Study. *Parkinsons Dis*, 5146253, Jun 2020.

LI, Y., HUANG, P., GUO, T., et al. Brain structural correlates of depressive symptoms in Parkinson's disease patients at different disease stage. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 111029, Feb 2020.

LI, Y., JIAO, Q., DU, X., et al. Sirt1/FoxO1-Associated MAO-A Upregulation Promotes Depressive-Like Behavior in Transgenic Mice Expressing Human A53T α -Synuclein. *ACS Chem Neurosci*, 3833-3848, Nov 2020.

LIAN, T., GUO, P., ZUO, L., et al. An Investigation on the Clinical Features and Neurochemical Changes in Parkinson's Disease With Depression. *Front Psychiatry*, 723, Jan 2019.

LIAO, H., FAN, J., SHEN, Q., et al. Alterations of Interhemispheric Functional Connectivity in Parkinson's Disease With Depression: A Resting-State Functional MRI Study. *Front Human Neurosci*, 193, Jun 2020.

LIU, Y., LIU, H., LU, Y., et al. Non-invasive auditory and visual stimulation attenuates α -Synuclein deposition and improves motor and non-motor symptoms in PD mice. *Exp Neurol*, 114396, Jun 2023.

LONG-SMITH CM, SULLIVAN AM, NOLAN YM. The influence of microglia on the pathogenesis of Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. 2009 Nov;89(3):277-87. doi: 10.1016/j.pneurobio.2009.08.001. Epub 2009 Aug 15. PMID: 19686799

LUCCA G, COMIM CM, VALVASSORI SS, RÉUS GZ, VUOLO F, PETRONILHO F, DALPIZZOL F, GAVIOLI EC, QUEVEDO J. Effects of chronic mild stress on the oxidative parameters in the rat brain. *Neurochem Int*. 2009 May-Jun;54(5-6):358-62. doi: 10.1016/j.neuint.2009.01.001. Epub 2009 Jan 8. PMID: 19171172

LYER, K. K., AU, T. R., ANGWIN, A. J., et al. Theta and gamma connectivity is linked with affective and cognitive symptoms in Parkinson's disease. *J Affect Disord*, 875-884, Dec 2020.

MATSUBARA, T., SUZUKI, K., FUJITA, H., et al. Restless legs syndrome, leg motor restlessness and their variants in patients with Parkinson's disease and related disorders. *J Neurol Sci*, 51-57, Oct 2018.

MILLER DB, O'CALLAGHAN JP. Biomarkers of Parkinson's disease: present and future. *Metabolism*. 2015 Mar;64(3 Suppl 1):S40-6. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.030. Epub 2014 Oct 31. PMID: 25510818; PMCID: PMC4721253.

NIU, L., YAO, C., ZHANG, C., et al. Sex- and age-specific prevalence and risk factors of depressive symptoms in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*, 1291-1302, Oct 2023.

NUNES, P. V., SUEMOTO, C. K., RODRIGUEZ, R. D. , et al. Neuropathology of depression in non-demented older adults: A large postmortem study of 741 individuals. *Neurobiol Aging*, 107-116, Sep 2022

OKANO, M., TAKAHATA, K., SUGIMOTO, J., et al. Selegiline Recovers Synaptic Plasticity in the Medial Prefrontal Cortex and Improves Corresponding Depression-Like Behavior in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *Front Behav Neurosci*, 176, Aug 2019.

PATTERSON, L., RUSHTON, S. P., ATTEMS, J., et al. Degeneration of dopaminergic circuitry influences depressive symptoms in Lewy body disorders. *Brain Patrol*, 544-557, Jul 2019.

PIENAAR IS, KELLAWAY LA, RUSSELL VA, SMITH AD, STEIN DJ, ZIGMOND MJ, DANIELS WM. Maternal separation exaggerates the toxic effects of 6-hydroxydopamine in rats: implications for neurodegenerative disorders. *Stress*. 2008 Nov;11(6):448- 56. doi: 10.1080/10253890801890721. PMID: 18609296.

QIU, Y., HUANG, Z., GAO, Y., et al. Alterations in intrinsic functional networks in Parkinson's disease patients with depression: A resting-state functional magnetic resonance imaging study. *CNS Neurosci Ther*, 289-298, Mar 2021.

REMY P, DODER M, LEES A, TURJANSKI N, BROOKS D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*. 2005 Jun;128(Pt 6):1314-22. doi: 10.1093/brain/awh445. Epub 2005 Feb 16. PMID: 15716302.

REYNOLDS, R. H., WAGEN, A. Z., LONA-DURAZO, F., et al. Local genetic correlations exist among neurodegenerative and neuropsychiatric diseases. *NPJ Parkinsons Dis*, 70, Apr 2023.

RINALDI, C., LANDRE, C. B, VOLPE, M. I., et al. Improving Functional Capacity and Quality of Life in Parkinson's Disease Patients through REAC Neuromodulation Treatments for Mood and Behavioral Disorders. *J Pers Med*, 937, Jun 2023.

SAMPEDRO, F., PUIG-DAVI, A., MARTINEZ-HORTA, S., et al. Cortical macro and microstructural correlates of cognitive and neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*, 107531, Jan 2023.

SHALASH, A. S., HAMID, E., ELRASSAS, H., et al. Non-motor symptoms in essential tremor, akinetic rigid and tremor-dominant subtypes of Parkinson's disease. *PLoS One*, e0245918, Jan 2021.

SHEN, Q., LIU, Y., GUO, J., et al. Impaired white matter microstructure associated with severe depressive symptoms in patients with PD. *Brain Imaging Behav*, 169-175, Feb 2022.

SHERBAF, F. G., SAME, K., AARABI, M. H. High angular resolution diffusion imaging correlates of depression in Parkinson's disease: a connectometry study. *Acta Neurol Belg*, 573-579, May 2018.

SICILIANO, M., TROJANO, L., DE MICCO, R., et al. Correlates of the discrepancy between objective and subjective cognitive functioning in non-demented patients with Parkinson's disease. *J Neurol*, 3444-3455, Sep 2021.

SOMMA, T., ESPOSITO, F., SCALA, M. R., et al. Psychiatric Symptoms in Parkinson's Disease Patients before and One Year after Subthalamic Nucleus Deep Brain

Stimulation Therapy: Role of Lead Positioning and Not of Total Electrical Energy Delivered. *J Pers Med*, 1643, Oct 2022.

STOCCHI, F., ANTONINI, A., BARONE, P., et al. Exploring depression in Parkinson's disease: an Italian Delphi Consensus on phenomenology, diagnosis, and management. *Neurol Sci*, 3123-3131, Sep 2023.

SUN, Y., WANG, Z., HU, K., et al. α and θ oscillations in the subthalamic nucleus are potential biomarkers for Parkinson's disease with depressive symptoms. *Parkinsonism Relat Disord*, 90:98-104, Sep 2021.

TAKENOSHITA, S., TERADA, S., OSHIMA, E., et al. Clinical characteristics of elderly depressive patients with low metaiodobenzylguanidine uptake. *Psychogeriatrics*, 566-573, Nov 2019.

THALER, A., BREGMAN, N., GUREVICH, T., et al. Parkinson's disease phenotype is influenced by the severity of the mutations in the GBA gene. *Parkinsonism Relat Disord*, 45-49, Oct 2018.

TINAZ, S., KAMEL, S., ARAVALA, S. S., et al. Distinct neural circuits are associated with subclinical neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 117365, Apr 2021.

UHR, L., TSOLAKI, E., POURATIAN, N., Diffusion tensor imaging correlates of depressive symptoms in Parkinson disease. *J Comp Neurol*, 1729-1738, Jul 2022.

UJVÁRI, B., PYTEL, B., MÁRTON, Z., et al. Neurodegeneration in the centrally-projecting Edinger-Westphal nucleus contributes to the non-motor symptoms of Parkinson's disease in the rat. *J Neuroinflammation*, 31, Feb 2022.

URSO, D., BATZU, L., LOGROSCINO, G., et al. Neurofilament light predicts worse nonmotor symptoms and depression in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 106237, Jul 2023.

VAN DER HEIDE, A., MEINDERS, M. J., BLOEM, B. R., et al. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Psychological Distress, Physical Activity, and Symptom Severity in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*, 1355-1364, 2020.

VAN CRAENENBROECK K, DE BOSSCHER K, VANDEN BERGHE W, VANHOENACKER P, HAEGEMAN G. Role of glucocorticoids in dopamine-related neuropsychiatric disorders. *Mol Cell Endocrinol*. 2005 Dec 21;245(1-2):10-22. doi: 10.1016/j.mce.2005.10.007. Epub 2005 Nov 28. PMID: 16310935.

VAN DER HEIDE, A., SPECKENS, A. E. M., MEINDERS, M. J., et al. Stress and mindfulness in Parkinson's disease - a survey in 5000 patients. *NPJ Parkinsons Dis*, 7, Jan 2021.

VESCOVELLI, F., SARTI, D. , RUINI, C. Well-being and distress of patients with Parkinson's disease: a comparative investigation. *Int Psychogeriatr*, 21-30, Jan 2019.

WAN, Z., RASHEED, M., LI, Y., et al. miR-218-5p and miR-320a-5p as Biomarkers for Brain Disorders: Focus on the Major Depressive Disorder and Parkinson's Disease. *Mol Neurobiol*, 5642-5654, Jun 2023.

WANG, H., XU, J., YU, M., et al. Altered Functional Connectivity of Ventral Striatum Subregions in De-novo Parkinson's Disease with Depression. *Neuroscience*, 13-22, May 2022.

WANG, H., XU, J., YU, M., et al. Functional and structural alterations as diagnostic imaging markers for depression in de novo Parkinson's disease. *Front Neurosci*, 1101623, Feb 2023.

WANG, J., SUN, J., GAO, L., et al. Common and unique dysconnectivity profiles of dorsal and median raphe in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*, 1070-1078, Feb 2023.

WEN, K.X. et al. The Role of DNA Methylation and Histone Modifications in Neurodegenerative Diseases: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016 Dec 14;11(12):e0167201. doi: 10.1371/journal.pone.0167201. PMID: 27973581; PMCID: PMC5156363.

WON, J. H., KIM, M., PARK, B., et al. Effectiveness of imaging genetics analysis to explain degree of depression in Parkinson's disease. *PLoS One*, e0211699, Feb 2019.

XU, J., CHEN, Y., WANG, H., et al. Altered Neural Network Connectivity Predicts Depression in de novo Parkinson's Disease. *Front Neurosci*, 828651, Mar 2022.

YAMAMOTO, M. Depression in Parkinson's disease: its prevalence, diagnosis, and neurochemical background. *J Neurol*. 2001 Sep;248 Suppl 3:III5-11. doi: 10.1007/pl00022917. PMID: 11697689.

ZHANG, F., WANG, F., XING, Y., et al. Correlation between Electrode Location and Anxiety Depression of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Brain Sci*, 755, Jun 2022.

ZHANG, H., QIU, Y., LUO, Y., et al. The relationship of anxious and depressive symptoms in Parkinson's disease with voxel-based neuroanatomical and functional connectivity measures. *J Affect Disord*, 580-588, Feb 2019.

ZHANG, X., ZHANG, H., LIN, Z., et al. Effects of Bilateral Subthalamic Nucleus Stimulation on Depressive Symptoms and Cerebral Glucose Metabolism in Parkinson's Disease: A 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computerized Tomography Study. *Front Neurosci*, 843667, Jun 2022.



Natália Mendes Schöwe, 18/10/23



Ariadiny de Lima Caetano, 18/10/23