

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES –
UNIPTAN**

CURSO DE MEDICINA

**CLARA SOARES COSTA
FELIPE SHOGO KATO**

**A APATIA COMO SINTOMA PRECOCE EM PACIENTES COM
DOENÇA DE PARKINSON**

SÃO JOÃO DEL REI, NOVEMBRO 2021

**CLARA SOARES COSTA
FELIPE SHOGO KATO**

**A APATIA COMO SINTOMA PRECOCE EM PACIENTES COM
DOENÇA DE PARKINSON**

Trabalho de Conclusão do Curso,
apresentado para obtenção do grau de
médico no Curso de Medicina do Centro
Universitário Presidente Tancredo de
Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientador: Tauana de Souza Tironi

SÃO JOÃO DEL REI, NOVEMBRO 2021

**CLARA SOARES COSTA
FELIPE SHOGO KATO**

**A APATIA COMO SINTOMA PRECOCE EM PACIENTES COM DOENÇA DE
PARKINSON**

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado pela Banca Examinadora para obtenção do Grau de Médico, no Curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves, UNIPTAN.

São João Del Rei, 23 de Novembro de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Tauana de Souza Tironi

Suelen Martins Perobeli

Allyson Dangelo de Carvalho

RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) é mais conhecida por seus sintomas motores, no entanto, existem manifestações clínicas não motoras que podem ocorrer de maneira prévia a completa instalação da doença ou mesmo após iniciado o quadro, como a apatia. A apatia, pode ser definida inicialmente como uma falta de interesse global ou motivação nas atividades e pode ocorrer juntamente com a depressão e demência, mas também é possível que se manifeste de maneira isolada. Por ser um dos sintomas que mais causa preocupação nos familiares dos pacientes com doença de Parkinson, é importante que saibamos que a apatia, pode se tratar de síndrome clínica independente dentro da DP. Para chegar a essa conclusão foram pesquisados artigos desde 2015, e apenas em inglês na plataforma PubMed.

Palavras-chave: Parkinson; apatia; depressão; neurodegenerativo

ABSTRACT

Parkinson's Disease (PD) is best known for its motor symptoms, however, there are non-motor clinical manifestations that may occur before the complete onset of the disease or even after the onset of the condition, such as apathy. Apathy can be defined as a lack of overall interest or motivation in activities and can occur together with depression and dementia, but it is also possible to manifest itself in isolation. As it is one of the most worrying symptoms in family members of patients with Parkinson's disease, it is important that we know that apathy can be an independent clinical syndrome within PD. To reach this conclusion, articles have been researched since 2015, and only in English on the PubMed platform.

Keywords: Parkinson's; apathy; depression; neurodegenerative.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	07
2 METODOLOGIA.....	10
3 RESULTADOS.....	10
4 DISCUSSÃO.....	13
5 CONCLUSÃO.....	15
REFERÊNCIAS.....	16



Aluna Clara Soares Costa¹

Aluno Felipe Shogo Kato¹

Professor Orientador Tauana de Souza Tironi²

RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) é mais conhecida por seus sintomas motores, no entanto, existem manifestações clínicas não motoras que podem ocorrer de maneira prévia a completa instalação da doença ou mesmo após iniciado o quadro, como a apatia. A apatia, pode ser definida inicialmente como uma falta de interesse global ou motivação nas atividades e pode ocorrer juntamente com a depressão e demência, mas também é possível que se manifeste de maneira isolada. Por ser um dos sintomas que mais causa preocupação nos familiares dos pacientes com doença de Parkinson, é importante que saibamos que a apatia, pode se tratar de síndrome clínica independente dentro da DP. Para chegar a essa conclusão foram pesquisados artigos desde 2015, e apenas em inglês na plataforma PubMed.

Palavras-chave: Parkinson; apatia; depressão; neurodegenerativo

1. INTRODUÇÃO

A primeira descrição detalhada da Doença de Parkinson (DP) foi produzida há quase dois séculos, mas o conceito da doença está mudando. Além disso, em sua essência, a doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa marcada por uma morte prematura de neurônios dopaminérgicos na substância negra (SNpc).^{1,2,5} A deficiência de dopamina dentro dos gânglios basais acarreta um distúrbio de movimento caracterizada por sintomas motores parkinsonianos clássicos como tremores involuntários em repouso, rigidez muscular, lentidão de movimentos, passos mais lentos e arrastados, perda de expressão facial e dores musculares constantes.^{3,6,7}

¹ Graduando do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN - Email

² Professor do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN - Email

A doença de Parkinson também pode manifestar de maneira associada uma diversidade importante de sintomas não motores como depressão, distúrbio do sono, ansiedade, alucinação e a apatia, sendo que em alguns casos essas manifestações clínicas podem até mesmo preceder os sintomas motores, fato esse que tem sido observado de maneira frequente e precoce nestes pacientes^{1,4,6}.

A apatia, pode ser definida inicialmente como uma falta de interesse global ou motivação nas atividades e pode ocorrer juntamente com a depressão, mas também é possível que se manifeste de maneira isolada.^{1,3} Um indivíduo que está apático não necessariamente se sente melancólico ou desanimado, ele simplesmente não manifesta interesse em fazer as atividades que desempenhava anteriormente, de maneira que esse tipo de sintoma confunde muito as pessoas que convivem com o paciente, pois o indivíduo está puramente apático e esse quadro pode ser facilmente deturpado e confundido com um quadro de depressão.^{2,6}

Muitas vezes a ocorrência de apatia se manifesta em consonância com dificuldades cognitivas, sobretudo, em iniciar, planejar e executar comportamentos complexos com várias etapas. Porém, a apatia pode ocorrer em indivíduos sem manifestações claras de dificuldade cognitiva, fator esse que dificulta consideravelmente o diagnóstico.^{3,5}

É importante salientar que a apatia em DP parece ser multifatorial: uma parcela dos pacientes tem quadro depressivo associado, em outro grupo este achado coexiste com demência e, por fim, numa fração isto ocorre isoladamente.³

Contudo, pesquisadores mostraram que em pacientes com DP e apatia há atrofia do núcleo accumbens (NAc) à esquerda além de haver maior atrofia da porção dorsolateral da cabeça do núcleo caudado esquerdo, caso não haja resposta à terapia dopaminérgica, em especial agonistas, as perspectivas de melhora são muito limitadas^{3,5}. Alguns estudos feitos usando morfometria em voxel (VCM), fMRI e F-18 fluorodeoxiglicose PET (FDG-PET), sugerem que ela esteja envolvida com córtices frontal inferior, cíngulo, insular, cerebelar e demais estruturas límbicas². Notou-se também que a apatia se associava a maior pontuação de comprometimento axial, à pontuação reduzida de MMSE (Mini-Mental State Examination), menor dosagem de L-DOPA e estágios de HY (pontuação motora com estadiamento Hoehn e Yahr) mais baixos.⁸

Anteriormente, acreditava-se que a DP era causada, principalmente, por fatores ambientais, mas a pesquisa está revelando que a doença se desenvolve a partir de uma interação genética e do meio ambiente. Assim, essa condição agora é vista como um distúrbio neurodegenerativo lentamente progressivo que começa anos antes de o diagnóstico ser realizado, o que implica em um atraso diagnóstico e em, muitas vezes, piora clínica do

paciente.²

O diagnóstico de DP é feito avaliando-se a história do paciente, o seu exame neurológico e a resposta à terapia dopaminérgica.^{3,6} Não há marcadores biológicos que permitam fazer o diagnóstico, e a tomografia computadorizada/ressonância magnética tipicamente não demonstram alterações.^{1,3,6} Causas de parkinsonismo secundário devem ser excluídas antes que o diagnóstico de doença de Parkinson seja feito.^{1,3}

Para avaliar se o portador de DP está realmente apático, existem alguns métodos que podem ser utilizados, dentre eles: Método Neuropsiquiátrico Inventário (NPI), Escala de Avaliação de Apatia de Lille (LARS), Escala de avaliação de apatia (AES) ou Escala de Apatia (AS), sendo que esta última foi a mais utilizada para avaliar o grau de apatia nos artigos revisados⁷. As escalas de avaliação, são muito importantes nos estudos do assunto, já que outras morbidades são por vezes confundidas ou mesmo associadas ao estado apático do paciente com DP.^{5,8,9} Porém o que se tem visto é que a apatia é provavelmente uma síndrome clínica na DP, separada de depressão e de deficiências cognitivas, já que metade dos pacientes com apatia não apresentam os outros dois diagnósticos diferenciais como comorbidades^{7,10}.

Os Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina (ISRS's) e os Antidepressivos Tricíclicos (ADT's) são habitualmente eficazes no tratamento da depressão na DP.^{1,4,6}

Contudo, a sua utilização (especialmente a dos ADT's) é limitada pelos efeitos colaterais, incluindo a agitação, as tonturas, e a hipotensão ortostática. Este último efeito é de grande importância neste grupo de doentes devido às perturbações do sistema nervoso autónomo inerentes à DP^{2,4,7}.

Na demência a apatia pode ser um dos sintomas mais comuns e persistentes, porém ao falar em Doença de Parkinson saber que a apatia pode existir de forma individualizada da demência é importante para a definição de um tratamento e melhor qualidade de vida^{4,5,6}.

Ao tratar a Doença de Parkinson e seus sinais e sintomas não motores, a apatia é um fator importante a se observar, assim como depressão e demência que por vezes se confundem, misturam e coexistem. Sendo assim, saber identificar e diferenciar a apatia de demais comorbidades pode melhorar a qualidade de vida do paciente e da sua família, já que ela é uma das principais causas de preocupação dos familiares de quem tem Parkinson e se trata de síndrome que muitas vezes incomoda mais quem está convivendo com o paciente do que ele próprio.^{1,4,7}

2. METODOLOGIA

Esse estudo de revisão bibliográfica foi realizado por meio de pesquisa de artigos científicos escritos em inglês, obtidos na base de dados da Pubmed, EBSCO HEATH, Cochrane Library e Dynamed publicados a partir do ano de 2015. Foram utilizados descritores: Parkinson, apatia, depressão e neurodegenerativo e foram encontrados encontrados 98 artigos dos quais foram selecionados aqueles com maior relevância referente ao tema proposto. Como critérios de inclusão, foram considerados os que continham em seu resumo ao menos 2 de 4 descritores utilizados na pesquisa inicial combinados entre si e separadamente, artigos no idioma inglês, publicados entre o período de 2015 e 2021 e estudos originais, guidelines, consensos, e estudos multicêntricos, caso controle, e estudos de coorte. Foram desconsiderados artigos disponibilizados somente na forma de resumo e que não possuíam como foco principal o tema estudado e não atendiam aos demais critérios de inclusão além disso, Foram excluídos também os estudos observacionais e aqueles realizados em animais. Após análise de seleção e filtrado todo o espaço amostral obtido na busca inicial, restaram 10 artigos que foram posteriormente submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados e embasamento teórico para fundamentar a construção e discussão deste presente estudo que possuiu como pergunta delimitadora identificar quais são os sintomas mais comuns, qual a incidência de apatia descrita na literatura na DP, e por fim, como diagnosticar essa condição quando os primeiros sintomas surgem.

3. RESULTADOS

Foram analisados alguns artigos que discorrem quanto à prevalência da apatia em portadores do parkinsonismo, assim como sua relação com depressão e demência. O jornal oficial da Academia Americana de Neurologia publicou um artigo que analisou pacientes com DP, neles foi aplicado um teste de Escala de Avaliação de Apatia (AES), os pacientes que obtiveram pontuação AES igual ou maior que 42 tiveram diagnóstico fechado para apatia, a partir dessa definição foi visto que a prevalência da apatia em pacientes com doença de Parkinson foi de 17,8%. O artigo indicou também que as áreas cerebrais frontal e temporal, e a área cerebelar, que estão envolvidas com recompensa, cognição e emoção, estão afetadas na apatia em pacientes com DP mesmo que sem demência ou depressão.⁶

Uma revisão sistemática feita na Holanda, analisou 23 artigos e uma meta análise, mostrou uma prevalência maior de apatia em paciente com DP, do que o artigo publicado pela Academia Americana de Neurologia, no artigo holandês, a apatia em portadores de DP chegou a 39,8% dos casos, sendo que era concomitante com a depressão em 57,2% desses pacientes.

A apatia nesse estudo também foi relacionada a idade mais avançada, média menor no mini mental, e maior risco de desenvolvimento de depressão como comorbidade (metade dos pacientes apáticos também apresentavam critérios para depressão).⁷

Alguns estudos relatam a respeito da associação da apatia com depressão, e da apatia como um distúrbio não motor da DP como primário e independente de qualquer outra comorbidade.^{6,7} O artigo de Belgrade teve como objetivo demonstrar que a apatia nem sempre se manifesta junto com demência ou depressão, e pode se tratar de um sintoma à parte, que não preenche critérios para as outras comorbidades.⁷ Para chegar às conclusões mencionadas, o artigo contou com 360 pacientes com DP, que foram avaliados pela Escala de Apatia de Starkstein (AS), Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton de 17 itens (HDRS - 17), Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS), Pontuação Motora como Estadiamento de Hoehn e Yahr (HY) e Triagem cognitiva com o Mini Exame do Estado Mental (MEEM). As conclusões foram que a apatia estava comórbida com a depressão em 36,9% dos pacientes com DP, já a depressão estava presente sem apatia em 4,4% dos casos e apatia sem depressão em 23%, 35,2% dos pacientes não tinham nem apatia e nem depressão.⁸

O Jornal de Psiquiatria Geriátrica e Neurologia também teve como objetivo analisar a correlação entre a apatia e a depressão na DP, e contou com 150 pacientes. Os testes realizados foram o Beck Depression Inventory Second Edition (BDI- II) Starkstein's Apathy Scale (AS), uma análise de qualidade de vida (QOL), Estadiamento de Hoehn e Yahr (HY), Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS) e o Mini Exame do Estado Mental (MMSE). Com os testes realizados a apatia foi detectada em 60% e a depressão em 56% dos pacientes analisados, a apatia era comórbida com a depressão em 43% dos pacientes, 13% apresentavam depressão sem apatia e 17% apatia sem depressão. A apatia se apresentava como síndrome comportamental independente em 15% dos 150 pacientes analisados. Depressão, demência e apatia se encontraram como estados triplamente comorbidados em 6% dos pacientes. Não houveram diferenças nos resultados clínicos entre homens e mulheres. Além dos dados estatísticos, o estudo mostrou também que a depressão possa ser causada por alterações nas conexões orbitofrontais – subcorticais enquanto que a apatia por alterações nas conexões mesial frontal – anterior, o que justificaria as duas doenças existirem como condições únicas em alguns pacientes. O estudo também salientou que os sintomas apáticos estavam relacionados com maior gravidade de sintomas motores.⁹ Esse foi mais um estudo que demonstrou que a apatia apesar de poder estar relacionada a depressão, pode também ser um diagnóstico à parte.

Tabela 1. Porcentagem de outros sintomas associados a DP e apatia de acordo com outros estudos e sociedades.

	ACADEMIA AMERICANA DE NEUROLOGIA	REVISÃO SISTEMÁTICA DA HOLANDA	ESTUDO DE BELGRADE	JORNAL DE PSIQUIATRIA GERIÁTRICA E NEUROLOGIA	ESTUDO NORUEGA
DEPRESSÃO ASSOCIADA COM APATIA	-	57,2%	36,9%	43%	10%
DEMÊNCIA ASSOCIADA COM APATIA	-	-	-	-	6,5%
APATIA ASSOCIADA COM DEPRESSÃO E DEMÊNCIA	-	-	-	6%	11%
APATIA COMO DISTÚRBO ÚNICO	-	-	23%	15%	-
APATIA SEM IDENTIFICAR CORRELAÇÃO COM OUTRAS DOENÇAS	17,8%	39,8%	-	-	-

Na Noruega foi realizado também um estudo que investigou a prevalência da doença de Parkinson na comunidade relacionada com demência e depressão. O estudo contou com 232 pacientes, sendo que a apatia era avaliada com o item motivação, da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson. Nesse estudo a apatia foi vista em 38% dos pacientes, em 11% coexistia com a depressão e demência, 10% tinham apatia e depressão mas não tinham demência, 6,5% apatia e demência sem a presença de depressão e 9% mostravam apatia mas sem sinais de depressão ou demência. A apatia também foi relacionada a sintomas motores mais graves e foi explicada por uma possível disfunção da via nigro estriatal.

A apatia pode ser considerada um sintoma residual da depressão e até mesmo efeito colateral de medicações como antidepressivos ou antipsicóticos. Os estudos em geral mostraram que não parece haver correlação entre apatia e duração, dosagem de levodopa ou gravidade da doença, além de que as mudanças cerebrais não parecem ser as mesmas relacionadas a sintomas motores.¹⁰

4. DISCUSSÃO

A doença de Parkinson (DP) é mais conhecida por seus sintomas motores de bradicinesia, tremor e rigidez, porém, muitos pacientes diagnosticados com DP apresentam sintomas não motores, sendo um deles a apatia.⁷

A apatia pode ser definida por um conjunto de alterações comportamentais, emocionais e cognitivas, que promovem no paciente uma redução da motivação em relação a execução de tarefas diárias e atividades que antes lhe chamavam atenção, diminuição do esforço para a realização de atividades cotidianas, falta de interesse generalizada envolvendo questões pessoais e relativas aos outros, indiferença em variados âmbitos de sua vivência e redução do afeto.⁷

Por causar grandes mudanças no dia a dia do portador do Parkinson, a apatia é um dos principais motivos de preocupação por parte dos familiares dos pacientes, e é por vezes confundida com depressão e demência (que podem também se tratar de condições coexistentes), sendo assim, além da definição da apatia, é importante saber definir bem diagnósticos que se assemelham.^{7,8}

A depressão nos idosos (que são os principais portadores da DP) pode ser bem diagnosticada pela Escala de Depressão Geriátrica 30 (GDS - 30), que define 30 critérios para um diagnóstico depressivo.^{3,6,7} No idoso é importante que esses critérios sejam readaptados já que a manifestação da depressão pode ser diferente, e estar mais associada a quedas, deficiências cognitivas, distúrbios de sono, desnutrição, autonegligência e aumento de risco de morbidade e mortalidade.^{7,8} A depressão em quem tem DP e uma idade mais elevada, pode ser um desafio a ser diagnosticada já que sintomas afetivos são mais incomuns na terceira idade se quando comparado com adultos e crianças, e em pacientes mais idosos pode também apresentar sintomas cognitivos e somáticos que são facilmente confundidos com idade ou mesmo outras doenças pré existentes⁹. Já a demência se trata de uma perda em amplo domínio cognitivo, que é grave o suficiente para afetar a função social e/ou ocupacional.^{2,7,8}

Para diagnosticar a demência, é preciso avaliar a história do paciente e verificar se houve declínio na cognição e prejuízo nas atividades diárias, o que deve ser confirmado por alguém da convivência do paciente, deve ser feito também um exame completo do estado mental que seja capaz de definir possíveis alterações na memória, cognição, linguagem, função executiva, orientação espacial e até mesmo humor.^{2,5,7} Questionários de triagem de cognição e teste neuropsicológico são cruciais para identificação da demência¹⁰.

Os estudos analisados, sugerem também, que a apatia pode se sobrepor a estados depressivos, chegando a depressão atingir mais da metade dos pacientes com apatia, o que torna a diferenciação por vezes difícil, e que a apatia pode até mesmo ser um sintoma residual após um episódio de depressão ou efeito colateral de medicações como antidepressivos e antipsicóticos⁸.

Ao analisar demência, apatia e depressão, é possível perceber também que a doença que mais se encontra relacionada com a apatia é a depressão.^{4,5}

Outra observação de grande valia é que a apatia parece não depender de outras características do parkinsonismo como duração, gravidade e dosagem de levodopa, o que faz alguns estudiosos acreditarem que as mudanças cerebrais fisiopatológicas da apatia, não parecem ter as mesmas causas e nem ocorrerem nos mesmos locais cerebrais, dos sintomas motores^{8,10}. Os tratamentos direcionados a estados apáticos, depressivos e demenciais podem se diferenciar em alguns aspectos, por isso diferenciar as três doenças é interessante para evitar que o paciente seja exposto a tratamentos desnecessários^{5,7,10}.

Na demência cuidados relacionados a nutrição, prática de exercícios físicos, investigação de perda de audição, qualidade do sono, treinamento cognitivo e de reabilitação, tentativa de maior engajamento social, cuidado com a fragilidade e medicação do paciente são pontos de intervenção importantes^{7,8,9}. O tratamento na demência envolve cuidados relacionadas a nutrição, prática de exercícios físicos, investigação de perda de audição, qualidade do sono, treinamento cognitivo e de reabilitação, tentativa de maior engajamento social, cuidado com a fragilidade e medicação do paciente^{2,6,8}. Medicações anti colinesterásicas também podem ser utilizadas, no caso da demência relacionada a DP a Rivastigmina é uma opção a ser considerada.⁹

O tratamento da depressão no parkinson envolve utilização de Antidepressivos tricíclicos (ADT's) e Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS's), porém esses devem ser utilizados com cuidado, já que seus efeitos colaterais, como agitação, tonturas e hipotensão ortostática podem piorar a situação clínica dos pacientes com DP que já apresentam sintomas motores, fato que salienta ainda mais a importância de um diagnóstico correto das condições subclínicas relacionadas à Doença de Parkinson^{3,5,8}.

5. CONCLUSÃO

Os estudos analisados pelo presente artigo chegaram a porcentagens diferentes de correlação entre apatia, demência e depressão porém a conclusão foi a mesma, que a apatia pode se tratar de uma síndrome única e sem correlação com as outras duas comorbidades.

A apatia é um diagnóstico comum não motor na Doença de Parkinson, que pode ser entendida como uma síndrome clínica independente de seus principais diagnósticos diferenciais, que são demência e depressão. Existem pacientes que têm depressão e demências em comorbidade com a apatia, porém a apatia também foi diagnóstico único e isolado em todos os casos analisados, ou seja, ela não depende de outras doenças para existir.

Por se tratar de uma síndrome independente e não de sintoma de outras síndromes, é importante saber diferenciar bem a apatia de seus diagnósticos diferenciais, já que isso evita tratamentos desnecessários que podem inclusive piorar a situação de base do paciente, e deixa a família mais tranquila e a par da verdadeira da sua verdadeira situação.

6. REFERÊNCIAS

1. Robert G, Le Jeune F, Lozachmeur C, Drapier S, Dondaine T, Péron J, et al. Apathy in patients with Parkinson disease without dementia or depression: a PET study. *Neurology*. 2012 Sep 11;79(11):1155–60. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182698c75
2. Camargo CHF, Serpa RA, Matnei T, Sabatini JS, Teive HAG. The perception of apathy by caregivers of patients with dementia in Parkinson's disease. *Dement neuropsychol*. 2016 Dec;10(4):339–43. doi: 10.1590/s1980-5764-2016dn1004014
3. Machado IPR, Furtado VKT, Bahia CP, Krejčová LV. ALTERAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS NA DOENÇA DE PARKINSON: DEPRESSÃO, APATIA E OS EFEITOS DA PRÁTICA DE DANÇA. In: *Bases Conceituais da Saúde* 3. 1st ed. Atena Editora; 2019. p. 18–33. [accessed 13 Sep 2021] Available from: <https://www.atenaeditora.com.br/wp-content/uploads/2019/02/e-book-Bases- Conceituais-da-Sa%C3%BAde-3.pdf>
4. den Brok MGHE, van Dalen JW, van Gool WA, Moll van Charante EP, de Bie RMA, Richard E. Apathy in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2015 May;30(6):759–69. doi: 10.1002/mds.26208
5. Ziropadja L, Stefanova E, Petrovic M, Stojkovic T, Kostic VS. Apathy and depression in Parkinson's disease: the Belgrade PD study report. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 May;18(4):339–42. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.11.020
6. Oguru M, Tachibana H, Toda K, Okuda B, Oka N. Apathy and depression in Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010 Mar;23(1):35–41. doi: 10.1177/0891988709351834
7. Pedersen KF, Larsen JP, Alves G, Aarsland D. Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: a community-based study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 May;15(4):295–9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.07.006
8. Visanji NP, Marras C, Kern DS, et al. Colonic mucosal α -synuclein lacks specificity as a biomarker for Parkinson disease. *Neurology* 2015; 84: 609–16.
9. Aldakheel A, Kalia LV, Lang AE. Pathogenesis-targeted, diseasemodifying therapies in Parkinson disease. *Neurother* 2014; 11: 6–23
10. Robert G, Le Jeune F, Lozachmeur C, Drapier S, Dondaine T, Péron J, et al. Apatia em pacientes com doença de Parkinson sem demência ou depressão: um estudo PET. *Neurologia*. 11 de setembro de 2012; 79 (11): 1155–60. doi: 10.1212 / WNL.0b013e318269