



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA ISABEL DA SILVA MOREIRA BARROS RIBEIRO

Estudo da impulsividade na Doença de Parkinson

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA CRISTINA JANUÁRIO
DOUTOR FRADIQUE MOREIRA

MARÇO 2017

Resumo

Introdução: A impulsividade é um sinal não motor comum com efeitos disruptivos na saúde global dos doentes com DP. A impulsividade foi definida segundo dois domínios: motor (subdividido em reativo e proactivo) e cognitivo. Até ao conhecimento atual, não existem estudos que avaliem os domínios da impulsividade num contexto agudo e são raros os estudos que incorporam e inter-relacionam os diferentes domínios da impulsividade em diferentes estados motores On/Off da DP.

Objetivo: O presente estudo piloto tem por objetivo avaliar os domínios da impulsividade de forma aguda em doentes com DP candidatos a terapias avançadas (DBS e Apomorfina subcutânea) e em doentes sob terapêutica com DBS. Adicionalmente pretende-se perceber se os diferentes domínios da impulsividade são diferencialmente afetados em doentes com DP no estado On/Off quando comparados com indivíduos saudáveis.

Métodos: Selecionaram-se 12 indivíduos com diagnóstico clínico de DP em contexto de consulta especializada de Doenças do Movimento-DBS do Serviço de Neurologia dos CHUC e 13 indivíduos saudáveis de idade e escolaridade equiparáveis ao grupo de doentes com DP. O grupo de doentes com DP foi posteriormente dividido em dois grupos: o grupo com os doentes candidatos a terapêuticas avançadas, subdividido no subgrupo L-Dopa *Challenge* (4 doentes) e no subgrupo Apomorfina *Challenge* (4 doentes); e o grupo com os doentes sob terapêutica com DBS (4 doentes). Foram recolhidos prospectivamente os dados demográficos, o score motor (MDS-UPDRS-III), cognição (MOCA), apatia (AES) e depressão major (BDI-II). Indivíduos com disfunção cognitiva, apatia ou depressão foram excluídos. Todos os doentes com DP foram avaliados com variação do estado Off para On de acordo com o protocolo de cada terapêutica para a DP. Para avaliação da impulsividade foram realizadas três tarefas computacionais: a tarefa *Go/NoGo* (GNG) para avaliar o domínio reativo da

impulsividade motora; a tarefa *AX Continuous Performance Task* (AX-CPT) para avaliar o domínio reativo e proactivo da impulsividade motora; e a tarefa *Ballon Analogue Risk Taking* (BART) para avaliar o domínio cognitivo da impulsividade.

Resultados: Os doentes com DP apresentaram comportamentos semelhantes ao grupo de controlo no domínio motor da impulsividade. Quanto à impulsividade cognitiva o grupo de doentes com DP arriscou mais no estado On comparativamente ao estado Off. Em relação à influência aguda das diferentes terapêuticas para a DP nos domínios da impulsividade com variação do estado On/Off, todas parecem demonstrar uma tendência a maior impulsividade motora e cognitiva no estado On. A exceção foi o subgrupo *L-Dopa Challenge* que apresentou comportamento semelhante (domínio reativo) em ambos os estados On/Off. Para todas as terapêuticas antiparkinsonianas aplicadas no domínio proactivo da impulsividade motora, o estado Off parece predispor a maior impulsividade comparativamente ao estado On. Quando se comparou a influência aguda das diferentes terapêuticas para a DP nos domínios da impulsividade o subgrupo *L-Dopa Challenge* apresentou maior tendência à impulsividade. Paradoxalmente, o subgrupo *Apomorfina Challenge* evidenciou menor tendência à impulsividade mas foi o subgrupo que apresentou maior influência no desempenho das tarefas comportamentais.

Conclusão: Este estudo mostra que a impulsividade é um conceito complexo, multifatorial que parece ser influenciada pelas diferentes terapêuticas para a DP. Os domínios reativos e cognitivos da impulsividade são preferencialmente afetados por doentes com DP sob terapêutica/estimulação no estado On comparativamente ao estado Off. A sensibilidade do sistema cognitivo de recompensa à punição parece estar ausente no estado On nos doentes com DP, nomeadamente no grupo de doentes com DP sob terapêutica com DBS. O subgrupo *L-Dopa Challenge* parece associar-se a maior impulsividade motora (domínio reativo) enquanto o subgrupo *Apomorfina Challenge* a menor impulsividade motora e cognitiva.

Estudos com amostras de maior dimensão e estudos de imagem funcional poderão melhorar a compreensão dos fenómenos responsáveis pelos comportamentos impulsivos.

Palavras-chave

Doença de Parkinson; Impulsividade; Sinais não motores; UPDRS; L-Dopa; Apomorfina;

DBS-STN

Abstract:

Introduction: Impulsivity it's a non-motor symptom with disruptive effect in PD patient's global health. It was defined according to two domains: motor (subdivided in reactive and proactive) and cognitive. Nowadays there aren't studies that evaluate these domains of impulsivity in an acute context and few relating the different domains of impulsivity at different states On/Off of the disease.

Objective: The present pilot study evaluates impulsivity domains in an acute context in PD candidates to advanced therapies (DBS and subcutaneous Apomorphine) and in PD patients undergo DBS therapy. Additionally it's intended to understand, by a comparative study between PD on an On/Off state and healthy patients, if impulsivity domains are affected differentially.

Methods: 12 diagnosed patients with PD disease, recruited from a Movement Disorders Unit - CHUC, and 13 healthy controls matched for age and level of education. The PD group was divided into two groups: the candidates to advanced therapy group, which was subdivided into L-Dopa *Challenge* (4 patients) and Apomorphine *Challenge* (4 patients), and the patients undergo DBS therapy group (4 patients). Demographics, motor score (UPDRS-III), cognition (MoCA), depressive symptoms (BDI-II) and apathy (AES) were prospectively collected; patients with cognitive impairment, apathy or depression were excluded. PD patients were evaluated with variation Off to On according to each therapeutic disease protocol. Three computerized tasks were used to assess impulsivity: 1) *Go/NoGo* (GNG), to assess the reactive impulsivity domain; 2) the *AX Continuous Performance Task* (AX-CPT), to assess both the reactive and proactive domains; 3) the *Ballon Analogue Risk Taking* (BART) task, to study the cognitive domain of impulsivity.

Results: For the motor domain of impulsivity, PD patients presented the same behavior as the control group. For the cognitive impulsivity, PD patients tend to take more risks in an On state comparatively to an Off state. Regarding the acute influence of different therapies for PD, they all tend to show more impulsivity in an On state. Regardless L-Dopa *Challenge* subgroup which presented the same behavior at both states (reactive domain). At the proactive domain of impulsivity, the Off state seems to be more influential leading to impulsivity for all the therapies used. When comparing the acute influence of the different therapies for the impulsivity domains, the L-Dopa *Challenge* subgroup is the one with more tendencies to impulsivity. On the other hand, Apomorphine *Challenge* subgroup presented less tendencies to impulsivity, but at the same time, was the subgroup presenting more influence in behavioral tasks performance.

Conclusion: this study shows that impulsivity it's a multifactorial, complex concept that seems to be influenced by different PD therapies. This study showed that the domains of reactive and cognitive impulsivity are preferentially affected in PD undergoes stimulation/therapy at state On comparatively to state Off. The sensitivity of the cognitive reward system to punishment contingencies is absent in the On state, namely at PD patients undergo DBS therapy. The motor impulsivity appears to be more related to L-Dopa *Challenge* subgroup (reactive domain), while the opposite occurs for the Apomorphine subgroup that induces less impulsivity either motor or cognitive. A study with larger sample and functional imaging studies is needed to better understand impulsivity behavior.

Key-words:

Parkinson Disease; Impulsivity; Non Motors Symptoms; UPDRS; L-Dopa; Apomorphine; DBS-STN

Lista de Abreviaturas

AES Escala de Avaliação da Apatia

ApoM Apomorfina

AX-CPT *AX-Continuous Performance Task*

BART *Ballon Analogue Risk Taking*

BDI-II Inventário de Depressão de *Beck*

CE *Comission Errors*

CHUC Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra

CV Coeficiente de Variação

DBS Estimulação Cerebral Profunda

DCI Doenças de Controlo de Impulso

DP Doença de Parkinson

fRMN Ressonância Magnética Funcional

GNG *Go/NoGo*

H e Y *Hoehn and Yahr*

L-Dopa Levodopa

MOCA *Montreal Cognitive Assessment*

SNM Sinais Não Motores

SPSS *Statistical Package for the social Sciences*

STN Núcleo Subtalâmico

UK BBC *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Criteria*

UPDRS *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

Introdução

A doença de Parkinson (DP) representa a segunda doença neurodegenerativa mais comum, cujas taxas de incidência e prevalência aumentam com a idade.(1)

Apesar dos critérios de diagnóstico clínico para a DP, recentemente revistos, considerarem os sintomas motores como característica central da DP, os sinais não-motores (SNM) têm sido enfatizados.(2) Estes estão presentes na grande maioria dos doentes com DP, podendo dominar a apresentação clínica.(3) Atualmente a DP é dividida em três estados: o pré-clínico (quando o processo neurodegenerativo já teve início mas, não há evidência de sinais ou sintomas); o prodrômico (quando os SNM dominam o quadro clínico) e o clínico (quando estão presentes as manifestações motoras cardinais que definem o parkinsonismo - bradicinésia em combinação com tremor em repouso e/ou rigidez).(2,3)

Os SNM na DP englobam uma grande variedade de manifestações, incluindo sintomas autonômicos, sensoriais, cognitivos e neuropsiquiátricos.(4,5) São os sintomas neuropsiquiátricos, que incluem as doenças de controlo de impulso (DCI), os mais frequentemente reportados com efeitos disruptivos na saúde global dos doentes com DP.(6) Nos últimos anos, as doenças de controlo de impulso que incluem o jogo patológico, onimania, hipersexualidade e hiperfagia, têm recebido atenção crescente como característica importante da DP e do seu tratamento.(7)

A impulsividade é um conceito multidimensional que ao nível comportamental pode ser definido pela incapacidade de esperar, pela tendência em agir sem pensar, pela insensibilidade às consequências, e pela incapacidade para inibir comportamentos inapropriados. (8) Um dos modelos mais preponderantes na temática do comportamento impulsivo foi proposto por Ernest Barratt, o qual define a impulsividade tendo por base três paradigmas: 1) o motor relacionado com a não inibição de respostas inapropriadas ao contexto, i.e., motivadas pelo “calor do momento”, 2) o da atenção associado à tomada de

decisão rápida que provoca comportamentos descontextualizados devido a défices na capacidade de atenção sustentada e 3) o da falta de planeamento que envolve a tomada de decisões, caracterizadas pelo foco nas recompensas momentâneas em detrimento das consequências de longo prazo.(9)

De modo a incorporar estes paradigmas, Bechara *et al.* propôs a existência de dois grandes domínios ligados a diferentes redes neuronais e ativados por diferentes paradigmas: o cognitivo e o motor (subdividido em reativo e proactivo). A impulsividade cognitiva, como resultado da supressão de conteúdos cognitivos previamente ativados, é um domínio neuropsicológico mais complexo que pode assumir diferentes facetas tais como dificuldade na tomada de decisão, nomeadamente em contexto de *risk taking* (ambíguo e explícito), impaciência, alterações no comportamento associado à recompensa e aprendizagem reversa. A impulsividade motora refere-se à tendência em executar ações previamente aprendidas apesar de estarem presentes sinais externos que indiciam o contrário. Estudos sugerem que a capacidade para inibir ações indesejadas é controlada por redes neuronais corticais e sub-corticais, nomeadamente o córtex frontal inferior, a área motora suplementar, o córtex do cíngulo anterior e o núcleo subtalâmico dos gânglios da base. O componente reativo da impulsividade motora está presente quando o indivíduo é obrigado a inibir uma ação em resposta a um estímulo infrequente, comparativamente ao componente proactivo onde o indivíduo está pronto a inibir ações futuras quando necessário. Segundo a literatura acerca dos correlatos neuronais do comportamento impulsivo, o componente reativo está mais relacionado com a via hiperdireta induzindo uma resposta inibitória mais global enquanto no componente proactivo é o corpo estriado e a via indireta que estão envolvidos.(10–12)

Apesar, de os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento da impulsividade nos doentes com DP permanecerem indeterminados, Antonelli *et al.* propôs que o desenvolvimento da impulsividade no doente com DP surge da interação de três processos: a

contribuição da própria doença, a contribuição de fatores de suscetibilidade individual pré-existentes e, o resultado da terapêutica.(7,10,13) Também, Weintraub *et al.* sugeriu que, na ausência de tratamento, a doença *per si* não confere risco aumentado para o desenvolvimento de comportamentos impulsivos.(7)

Diversos estudos evidenciam a associação entre a terapêutica dopaminérgica, incluindo Levodopa (L-Dopa) (especialmente em doses elevadas) e os agonistas dopaminérgicos, com o desenvolvimento de DCI nos doentes com DP.(7) Weintraub *et al.* demonstrou que os agonistas da dopamina estão associados de forma significativa a DCI e, no estudo de Moore *et al.*, dos 6 agonistas estudados, o que apresentou menor ocorrência de DCI foi a Apomorfina.(14,15) Contudo, apesar de a associação estar bem estabelecida, apenas uma pequena percentagem dos doentes submetidos à terapêutica são efetivamente diagnosticados com DCI pelo que permanece por esclarecer a influência da dose, da duração e do subtipo de terapêutica dopaminérgica no risco de desenvolvimento de DCI.(16,17)

Apesar de alguma controvérsia, a Estimulação Cerebral Profunda no núcleo subtalâmico (DBS-STN) parece ter influência no comportamento impulsivo.(17–20) Por um lado, Frank *et al.* propôs que a DBS-STN interfere com o funcionamento normal do STN em situações de conflito, nas quais o STN envia estímulos *NoGo* ou “*hold your horses*” de modo a aumentar o tempo para a tomada de decisão, evitando uma resposta impulsiva. Assim, segundo o autor a alteração do funcionamento normal do STN com a DBS nos doentes com DP prevê respostas mais rápidas e mais impulsivas quando o conflito está presente.(18) Por outro lado, Okun *et al.* defende o raciocínio de que os comportamentos impulsivos melhoram ou até mesmo erradicam devido à redução da dose da terapêutica dopaminérgica pós-DBS, apesar de segundo o autor, nem sempre ser exequível na prática clínica.(21) O que, também, ainda não está claro na influência da DBS-STN no desenvolvimento de DCI é se a resposta é dependente do conflito em si, da dificuldade da escolha, da natureza apelativa/aversiva da

escolha, da adoção de estratégia de tomada de risco, da integração da informação ou da ação sob pressão. Estudos futuros serão necessários para aprimorar quais os contactos e as frequências de estimulação que alteram a inibição de resposta assim como melhorar a compreensão dos resultados inconsistentes obtidos em diferentes tarefas pós DBS-STN.(11)

Até ao conhecimento atual, são raros os estudos que, para além de avaliarem os domínios da impulsividade num contexto agudo, incorporem e inter-relacionem os diferentes domínios da impulsividade e em diferentes estados motores da doença On/Off. Assim, o presente trabalho trata-se de um estudo piloto cujo objetivo principal consiste na avaliação dos domínios da impulsividade de forma aguda em doentes com DP candidatos a terapias avançadas (DBS e Apomorfina subcutânea) e em doentes sob terapêutica com DBS. Adicionalmente pretende-se perceber se os diferentes domínios da impulsividade são diferencialmente afetados em doentes com DP no estado On/Off quando comparados com indivíduos saudáveis.

Materiais e Métodos

População de estudo

Em contexto de consulta especializada - Doenças do Movimento-DBS do Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra (CHUC) - recorreu-se a uma amostragem não probabilística por conveniência que teve por base 12 indivíduos com diagnóstico clínico de DP de acordo com os critérios estabelecidos na *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Criteria* (UK BBC).(22) O grupo de doentes com DP encontrava-se equitativamente distribuído por dois grupos: o primeiro com os doentes candidatos a terapêuticas avançadas, subdividido no subgrupo L-Dopa *Challenge* (4 doentes) e no subgrupo Apomorfina *Challenge* (4 doentes); e o segundo composto por doentes sob terapêutica com DBS (4 doentes).

Foram considerados critérios de inclusão adicionais os seguintes: ausência de declínio cognitivo (*Montreal Cognitive Assessment* (MOCA) adaptado para a população portuguesa), ausência de depressão (impressão clínica e versão traduzida do Inventário de Depressão de *Beck* (BDI-II)) e ausência de sintomas de apatia (Escala de Avaliação da Apatia (AES)).(23–25) Adicionalmente, no grupo de doentes sob terapêutica com DBS foi considerado o período temporal pós-cirúrgico ≥ 6 meses.

Recorreu-se, sempre que necessário, aos registos hospitalares, com o intuito de completar a informação sobre as características clínicas e a medicação prévia. Foram analisados, para cada doente, os seguintes dados: 1) demográficos; 2) neuropsicológico; 3) tempo de evolução da DP; 4) escala HY atual (*Hoehn and Yahr*); 5) dose equivalente de L-Dopa total; 6) dose equivalente de Agonistas Dopaminérgicos; 7) MDS-UPDRS-III para os estados On e Off; 8) média de melhoria no MDS-UPDRS-III (%); 9) Terapêutica

antidepressiva; e especificamente para o grupo de doentes sob terapêutica com DBS, o período temporal pós-cirúrgico.

Quanto ao grupo controlo, o mesmo foi estabelecido em colaboração com a Universidade Sénior de Coimbra (ApoSenior) sendo constituído por 13 indivíduos saudáveis de idade e escolaridade equiparáveis ao grupo de doentes com DP, sem patologia neuropsiquiátrica, défices cognitivos ou sintomas depressivos, avaliados com material neuropsicológico supramencionado.

Procedimento

O estudo foi aprovado pelo Professor Doutor Luís Cunha, Diretor do Serviço de Neurologia dos CHUC, pela orientadora Professora Doutora Cristina Januário e coorientador Dr. Fradique Moreira.

Ao longo do estudo os doentes foram submetidos a diferentes fases de avaliação. A primeira fase consistiu na avaliação neuropsicológica através da aplicação das ferramentas supramencionadas. A segunda fase consistiu na avaliação da impulsividade através de três tarefas comportamentais, descritas de seguida, realizadas em ordem aleatória. As tarefas comportamentais foram aplicadas com os doentes em dois estados diferentes: “Medicação Off” e “Medicação On” para o grupo de doentes candidatos a terapêuticas avançadas e, “Estimulação Off /Medicação Off” e “Estimulação On/Medicação Off” para o grupo de doentes sob terapêutica com DBS. Para todos os doentes a avaliação da impulsividade iniciou-se no estado Off e terminou no estado On. Quanto ao estado Off, todos os doentes foram avaliados em “*overnight-off*”, que corresponde a 12 horas decorrentes da última toma da terapêutica dopaminérgica. Além disso, no grupo de doentes sob terapêutica com DBS a avaliação da impulsividade ocorreu, pelo menos 1 hora depois de se desligar a estimulação. No que concerne ao estado On o procedimento diferiu para cada um dos grupos/subgrupos.

Assim, para o subgrupo L-Dopa *Challenge* o estado On foi alcançado com a administração de L-Dopa com dose equivalente a duas vezes a primeira dose matinal habitual. Quanto ao subgrupo Apomorfina *Challenge*, foi administrada apomorfina via subcutânea com dose igual à dose que motivou a melhor resposta motora e sem efeitos secundários no Protocolo de Avaliação de Doentes com DP para Apomorfina do Serviço de Neurologia dos CHUC. (Anexo 1) Por fim, no grupo de doentes sob terapêutica com DBS, o estado On foi conseguido pelo menos 1 hora depois de se ligar a estimulação.

Ressalva-se que os estados On/Off foram confirmados pela avaliação dos sintomas motores da DP através da aplicação da “*Unified Parkinson’s Disease Rating Scale, part III*” (UPDRS-III) por dois especialistas em Doenças do Movimento. (Anexo 2)

O grupo controlo foi submetido à avaliação da impulsividade de forma similar, com a exceção de não estarem sob terapêutica para a DP e por isso, sem a variação de estado On/Off.

As distrações foram minimizadas tanto quanto o possível através da realização das tarefas comportamentais num espaço isolado e tranquilo.

Avaliação da impulsividade

Com o objetivo de avaliar os diferentes domínios da impulsividade foram aplicadas três tarefas comportamentais.

Go/NoGo (GNG):

Esta tarefa permite estudar o componente reativo do domínio motor da impulsividade.

Assim, no ecrã do computador com fundo escuro são apresentados, aleatoriamente, algarismos de cor branca numerados de 1 a 9 (*fonte Helvética*). Os algarismos aparecem, individualmente, no centro do ecrã durante 250 ms e intervalados de 1500 ms com uma cruz

branca no centro do ecrã. O tamanho dos algarismos é variável, aleatoriamente, entre 5 tamanhos diferentes (48, 72, 94, 100 e 120). A concretização da tarefa consiste em premir, com a mão dominante, a tecla “espaço” cada vez que o participante vê os algarismos 1,2; 4-9 (estímulos *Go*). Instruiu-se os participantes para não pressionar a tecla na presença do algarismo “3” (estímulo *NoGo*). A tarefa encontra-se dividida em duas partes (Run 1 e Run 2), regidas pelo mesmo princípio, contendo 25 ensaios *NoGo* e 200 ensaios *Go*, e decorre durante cerca de 5 minutos e 24 segundos, totalizando 10 minutos e 48 segundos.

A tarefa foi apresentada usando o Psychophysics Toolbox (26) para Matlab Matlab R2014a (MathWorks, Natick, USA).

Os resultados desta tarefa foram analisados tendo em conta a variável *Commission errors* (CE) que contabiliza as respostas incorretas ao estímulo *NoGo* (algarismo “3”) e a variável Omissões. Neste trabalho, esta variável foi utilizada como critério de exclusão sempre que o participante apresentasse um valor de omissões superior ou igual a metade do número possível de acertos (> 100 Omissões).

AX Continuous Performance Task (AX - CPT)

A tarefa permite analisar os domínios reativos e proactivos da impulsividade.

Neste caso, no centro do ecrã de fundo escuro, surgem, isoladas e sucessivamente letras brancas (A, X, B e Y), com a seguinte combinação possível: AX, AY, BX e BY. As letras podem assumir, de forma aleatória, um de 5 tamanhos diferentes (48, 72, 94, 100 e 120). Cada letra permanece no ecrã durante 250 ms, intervalada da letra seguinte por 1000 ms. O total de ensaios é: 140 para AX, 20 para BX, 20 para AY e 20 para BY, sendo que o ensaio AX funciona como estímulo *Go*, enquanto os restantes como *NoGo*. Ao participante é explicado que deverá premir a tecla “espaço” quando a letra “X” aparecer, sempre que precedida da letra “A”. Pelo contrário, se a letra precedente ao “X” for um “B” o participante

deverá ser capaz de inibir a sua ação. Na combinação “AY” o “A” cria expectativa no participante para dar uma resposta à letra esperada. Assim, os erros ocorridos nesta combinação são considerados como erros de carácter reativo. A combinação “BX” visa analisar o domínio proactivo, uma vez que aquando o estímulo *NoGo*- “B” o participante prepara-se para parar a resposta prévia. Por fim, a combinação “BY” funciona como controlo e é usada como critério de exclusão direto sempre que o participante cometer 50% ou mais de erros “BY” sob a possibilidade de não ter compreendido corretamente as tarefas. Todas as combinações foram apresentadas de forma aleatória. A tarefa tem a duração total de 17 minutos e 10 segundos, divididos por duas partes (Run 1 e Run 2) de 8 minutos e 35 segundos.

A presente tarefa decorre através da versão 4.4 do SuperLab (Cedrus Corp., San Pedro, CA).

Os resultados desta tarefa englobam a análise da variável *Acue* que contabiliza as vezes que o participante carregou na tecla “*espaço*” quando viu a letra “A” sem esperar pela letra “X”; da variável erros AY para a avaliação do domínio reativo; da variável erros BX para analisar o domínio proactivo e da variável Omissões como critério de exclusão sempre que o participante apresentar um valor de omissões superior ou igual a metade do número possível de acertos (≥ 70 Omissões).

Ballon Analogue Risk Taking (BART):

Através da medição da propensão para correr riscos esta tarefa estuda o domínio cognitivo (risco ambíguo) da impulsividade. No risco ambíguo, dependente do funcionamento do circuito fronto-estriatal ventral, o sujeito é desconhecedor das contingências probabilísticas e por isso, relaciona-se melhor com situações de vida diária em que o indivíduo apenas pode inferir que determinada ação tem maior/menor risco que outra mas não consegue calcular com certeza qual a probabilidade de risco.

Nesta tarefa, encontra-se, no centro do ecrã do computador, um pequeno balão azul. À esquerda do balão está presente a palavra “Total”, que corresponde ao valor total de dinheiro que o participante poderá ganhar, e à direita está presente o valor angariado naquele ensaio, intitulado de “X euros”. No total existem 30 balões, apresentado um de cada vez. Ao participante cabe premir a tecla “*espaço*” sempre que pretenda encher o balão. A cada clique o balão enche um pouco mais, mas ressalva-se o facto de que a qualquer altura o balão poderá rebentar e que os balões têm pontos de rebentamento diferentes, sendo o menor de 5 cliques e o maior 61 cliques. Assim, cabe ao próprio participante a decisão de quando parar. A nível monetário cada clique rende 1 cêntimo, contudo caso o balão rebente o participante perde todo o dinheiro angariado nesse ensaio. Para conseguir amealhar o dinheiro obtido em cada balão o participante deverá premir a tecla “C” e o dinheiro será transferido para a carteira. A cada vez que o balão rebenta ou o participante carrega na tecla “C” surge um novo balão, e assim sucessivamente até perfazer um total de 30 balões. O valor máximo possível de angariar é de 9€ e 33 cêntimos.

A presente tarefa utiliza o seguinte *software* Vizard 3.0 (WorldViz. Santa Barbara. USA).

Nesta tarefa os resultados são estudados tendo em conta a variável *Adjusted Pumps* que corresponde ao número médio de *pumps* nos balões que não explodiram (sob risco de perderem os ganhos acumulados) funcionando como um índice de risco, e a variável *Pumps Post Punition* que analisa a sensibilidade à punição.

Análise estatística

Os dados foram analisados estatisticamente, via IBM *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 22.

Para o estudo da normalidade da distribuição das variáveis de natureza quantitativa foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk, considerando-se distribuição normal quando o valor de teste foi superior ou igual a 0,05. Utilizaram-se os testes de Qui-quadrado (χ^2) para o estudo de relações entre variáveis nominais (escolaridade e género) e, testes t-student para amostras independentes ou testes de U-Mann Whithney para variáveis quantitativas, consoante as variáveis apresentassem distribuição normal ou violassem os pressupostos da normalidade, respetivamente. Para avaliar se os domínios da impulsividade são diferencialmente afetados em doentes com DP quando comparados ao grupo de controlo aplicaram-se testes t-student para amostras independentes ou testes MANOVA não paramétrica, consoante as variáveis seguissem distribuição normal ou violassem os pressupostos da normalidade, respetivamente. Quando se pretendeu analisar diferenças entre os estados On/Off no mesmo grupo de doentes com DP utilizaram-se os testes t-student para amostras emparelhadas ou o teste de Wilcoxon, consoante as variáveis apresentassem distribuição normal ou não normal, respetivamente. Consideraram-se estatisticamente significativas as diferenças de médias cujo *p-value* (*p*) do teste foi inferior ou igual a 0,05.

Devido ao número reduzido da amostra do estudo, não foi matematicamente possível efetuar um estudo estatístico comparativo entre a influência aguda das diferentes terapêuticas para a DP nos domínios da impulsividade. Desta forma, tendo em conta a estatística descritiva de cada variável foram consideradas percentagens de variação positiva quando o doente cometeu mais erros no estado On do que no estado Off e o oposto para a variação negativa. Quando se compara os diferentes tipos de terapêuticas antiparkinsónicas considerou-se o tamanho do efeito no sentido negativo quando o grupo em causa apresentou menos erros nas tarefas comportamentais comparativamente aos restantes grupos e o inverso foi considerado como variação positiva. Acrescenta-se que esta última análise foi também elaborada para cada um dos estados On/Off.

Resultados

Caraterização da Amostra

Tanto o grupo experimental, constituído por indivíduos com DP, bem como o grupo controlo, constituído por indivíduos saudáveis da comunidade, foram caracterizados quanto à idade, escolaridade, características neuropsicológicas (ver Tabela 1) e género (ver Figura 1). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em nenhum dos domínios sociodemográficos e neuropsicológicos analisados (**idade**: $t(23)=-1,567$; $p>0,130$ / **escolaridade**: $\chi^2(5)=4,300$, $p>0,506$ / **MOCA**: $U=71,000$, $p>0,693$ / **BDI-II**: $t(23)=1,886$; $p>0,071$ / **AES**: $U=53,500$, $p>0,178$ / **género**: $\chi^2(1)=1,989$, $p>1,570$).

Tabela 1 – Estatística descritiva dos domínios sociodemográficos (idade e escolaridade) e neuropsicológicos do grupo de doentes com DP e do grupo de controlo.

	Doentes com DP			Grupo de Controlo		
	M*, DP**	Mínimo	Máximo	M*, DP**	Mínimo	Máximo
Idade	61,667(7,377)	46	71	66,231(7,178)	56	75
Escolaridade	5(2,59)	4	13	4,85(2,30)	3	12
MOCA	22,750(4,025)	16	28	23,462(2,989)	15	26
BDI-II	10,917(9,605)	0	32	5,692(2,689)	2	10
AES	22,667(3,257)	18	31	21,461(3,929)	18	31

*M- Média; **DP- Desvio Padrão

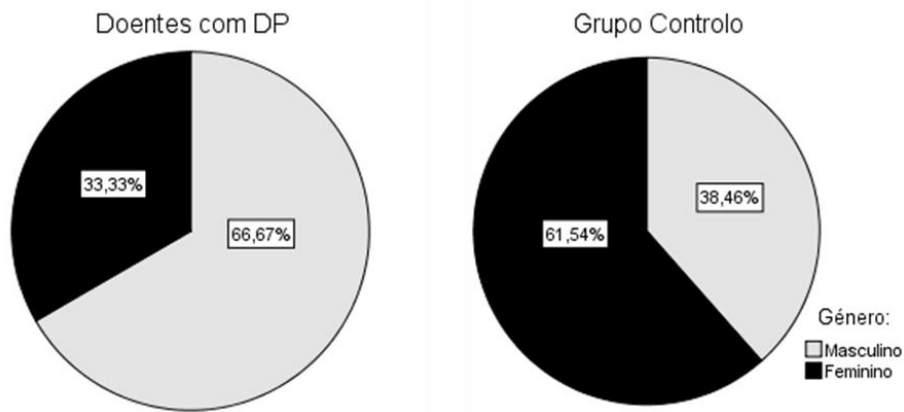


Figura 1 – Caracterização do grupo de doentes com DP e do grupo de controlo, segundo o género.

Por outro lado, considerando a divisão efetuada no grupo de doentes com DP em função do tipo de terapêutica antiparkinsoniana aplicada, foram consideradas as seguintes características clínicas: o tempo de evolução da DP; a escala HY atual (*Hoehn and Yahr*); a dose equivalente de *L-Dopa* total; a dose equivalente de Agonistas Dopaminérgicos; o MDS-UPDRS-III, para os estados On e Off; a média de melhoria no MDS-UPDRS-III (%); a Terapêutica antidepressiva; e especificamente para o grupo de doentes sob terapêutica com DBS o período temporal pós-cirúrgico. Adicionalmente consideraram-se as características neuropsicológicas. (ver Tabela 2)

Tabela 2 – Características clínicas e neuropsicológicas do grupo de doentes com DP.

	<i>L-Dopa Challenge</i>	<i>ApoM Challenge</i>	DBS
Tempo de evolução (anos) da DP (M*, DP**)	16,500 (11,030)	15,000 (4,830)	13,750 (2,754)
Escala HY (M*, DP**)	2,250 (0,500)	2,000 (0)	2,250 (0,500)
Dose equivalente de <i>L-Dopa</i> total (M*, DP**)	813,750 (275,541)	1320,000 (176,446)	744,000 (134,638)
Dose equivalente de Agonistas Dopaminérgicos (M*, DP**)	76,250 (96,209)	270,000(213,299)	144,000(134,638)
MDS-UPDRS-III OFF (M*, DP**)	48,750 (7,274)	54,250 (11,899)	53,500 (5,508)
MDS-UPDRS-III ON (M*, DP**)	24,500 (2,646)	20,500 (6,351)	27,000 (5,715)
Média de melhoria no MDS-UPDRS-III (%)	50%	62%	50%
Terapêutica antidepressiva	2/4	2/4	0/4
Período temporal pós-cirúrgico (M*, DP**)	-	-	15 (7,476)
MOCA (M*, DP**)	23,000(4,830)	19,750(3,304)	25,500(1,732)
BDI-II (M*, DP**)	17,250(13,841)	10,750(3,862)	4,750(5,252)
AES	24,500(4,509)	20,500(2,380)	23,000(1,414)

*M- Média; **DP- Desvio Padrão

Comparação do grupo de doentes com DP com o grupo de controlo

Tarefa Comportamental: GNG

Dos resultados, verificou-se que o grupo de doentes com DP apresentou em ambos os estados On/Off, valores médios superiores para a variável CE, em comparação com o grupo de controlo, não sendo esta diferença estatisticamente significativa (estado On: $t(23)=1,227$; $p>0,231$) / estado Off: $t(23)=0,986$; $p>0,333$).

Tabela 3 – Estatística descritiva da variável CE no grupo de doentes com DP nos estados On/Off e no grupo de controlo.

		Média	Mediana	Desvio Padrão
CE	DP Estado ON	8,500	9,000	4,543
	DP Estado OFF	8,208	9,000	5,186
	Grupo de Controlo	6,423	5,500	3,915

Por sua vez, comparando o efeito dos estados On/Off no desempenho da tarefa comportamental, observou-se pelo número médio de CE cometido, que o grupo de doentes com DP apresentou um desempenho semelhante para ambos os estados On/Off ($t(11)=0,237$; $p>0,817$).

Tarefa Comportamental: AX - CPT

Nenhum doente foi excluído pelo critério de exclusão direto (combinação “BY”) porém, quando aplicado o critério de exclusão através da variável Omissões foi excluído um *Run* em dois doentes.

Comparativamente ao grupo de controlo, o grupo de doentes com DP apresentou média de valores superior para as variáveis *Acue* (ambos os estados On/Off) e *AY* (apenas no estado On) e média de valores inferiores para as variáveis *BX* (ambos os estados On/Off) e *AY* (apenas estado Off) (ver Tabela 4). Contudo, estas diferenças não foram estatisticamente significativas (estado On: $X^2(3)=6,432$; $p>0,0922$ / estado Off: $X^2(3)=5,472$; $p>0,139$).

Tabela 4 – Estatística descritiva das variáveis *Acue*, *AY* e *BX* no grupo de doentes com DP nos estados On/Off e no grupo de controlo.

		Média	Mediana	Desvio Padrão
<i>Acue</i>	DP Estado On	8,833	5,750	9,614
	DP Estado Off	6,958	3,500	9,619
	Grupo de Controlo	2,423	2,000	3,047
<i>AY</i>	DP Estado On	6,000	5,250	4,107
	DP Estado Off	4,333	2,250	5,020
	Grupo de Controlo	5,692	4,000	4,418
<i>BX</i>	DP Estado On	1,042	1,250	0,722
	DP Estado Off	1,625	0,500	2,451
	Grupo de Controlo	2,654	1,500	4,548

Da mesma forma, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na análise do desempenho da tarefa comportamental para o grupo com DP em função do estado On/Off (erros *Acue*: $Z=-1,162$; $p>0,244$ / erros *AY*: $Z=-1,848$; $p>0,064$ / erros *BX*: $Z=-0,154$; $p>0,877$).

Tarefa Comportamental: BART

Para ambas as variáveis, o grupo de doentes com DP no estado On apresentou média de valores superiores ao grupo de controlo, contrariamente ao observado para o estado Off. (ver Tabela 5) No entanto, os resultados não evidenciaram diferenças estatisticamente

significativas, comparativamente ao grupo de controlo (estado On: $X^2(2)=0,076$; $p>0,390$ / estado Off $X^2(2)=0,197$; $p>0,093$).

Tabela 5 – Estatística descritiva das variáveis *Adjusted Pumps* e *Pumps Post Punition* no grupo de doentes com DP nos estados On/Off e no grupo de controlo.

		Média	Mediana	Desvio Padrão
<i>Adjusted Pumps</i>	DP Estado On	14,281	13,297	6,276
	DP Estado Off	9,755	7,835	7,091
	Grupo de Controlo	13,508	13,080	5,10603
<i>Pumps Post Punition</i>	DP Estado On	14,716	11,250	7,930
	DP Estado Off	8,836	7,250	8,015
	Grupo de Controlo	11,516	11,200	4,819

Quando se analisou o desempenho da tarefa comportamental em função do estado On/Off dos doentes com DP, observou-se que a maioria dos erros ocorreu no estado On e, na variável *Adjusted Pumps* as diferenças entre os estados On/Off foram estatisticamente significativas ($Z=-2,353$; $p<0,018$).

Comparação do grupo de doentes com DP sob regimes terapêuticos diferentes

Tarefa Comportamental: GNG

Considerando o grupo de doentes com DP em função do tipo de terapêutica antiparkinsoniana aplicada observou-se, pelo número médio de CE cometido, que para ambos os estados On/Off, os doentes do subgrupo L-Dopa *Challenge* apresentaram média de valores

superior. Acresce ainda, que o desempenho da tarefa comportamental ocorreu de forma mais heterogénea (elevado valor de coeficiente de variação (CV)) no subgrupo Apomorfina *Challenge* enquanto, nos doentes sob terapêutica com DBS o desempenho foi predominantemente homogéneo (ver Tabela 6).

Tabela 6 – Estatística descritiva (média e CV) da variável CE no grupo de doentes com DP (subgrupo L-Dopa *Challenge*; subgrupo Apomorfina *Challenge*; grupo de doentes sob terapêutica com DBS) no estado On/Off.

		L-Dopa <i>Challenge</i>	ApoM <i>Challenge</i>	DBS	
Doente com DP	Estado ON	Média	10,500	6,875	8,125
		CV	58%	59%	45%
	Estado OFF	Média	11,750	6,000	6,875
		CV	52%	87%	36%

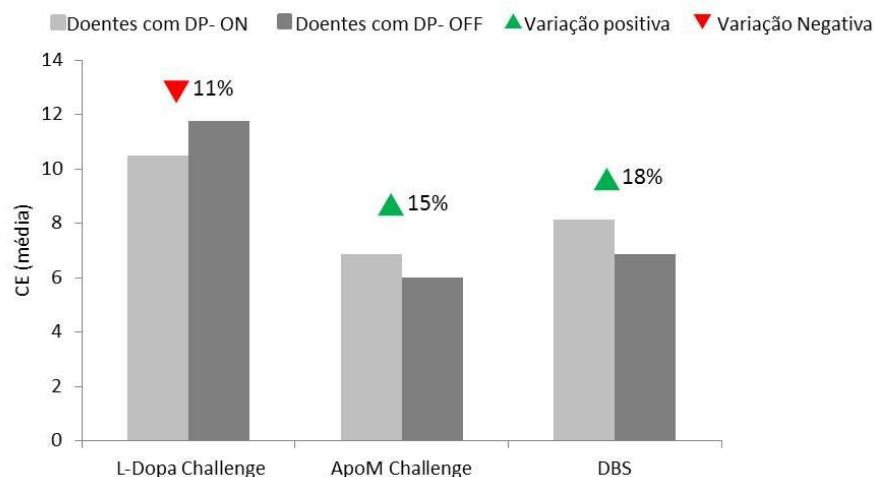


Figura 2 – Distribuição da variável CE (média) e tamanho do efeito entre os dois estados On/Off, no grupo de doentes com DP (Subgrupo L-Dopa *Challenge*; subgrupo Apomorfina *Challenge* e grupo de doentes sob terapêutica com DBS).

Quanto ao tamanho do efeito entre os estados On/Off no desempenho da tarefa comportamental em cada grupo de doentes com DP observou-se que todos os grupos apresentaram valores semelhantes mas, o subgrupo L-Dopa *Challenge* é o único que apresentou mais erros no estado Off. (ver Figura 2)

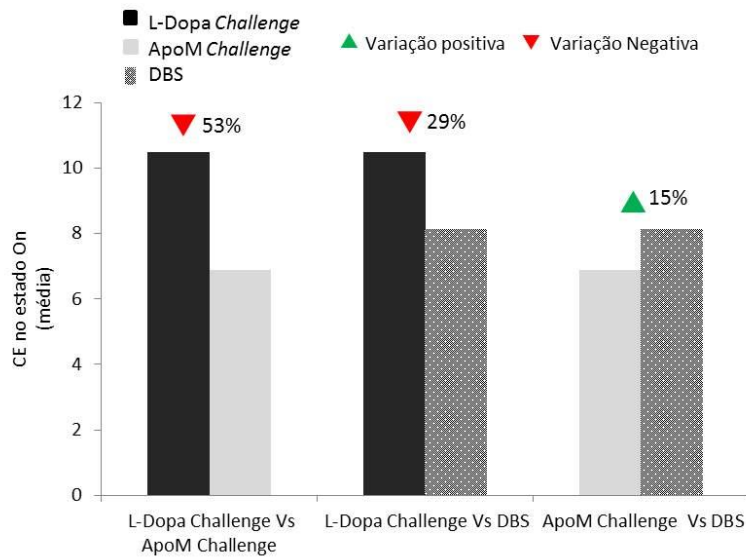


Figura 3 – Tamanho do efeito entre os tipos de terapêutica antiparkinsoniana aplicados ao grupo de doentes com DP no estado On com base na variável CE (média) (Subgrupo L-Dopa *Challenge* vs subgrupo Apomorfina *Challenge* vs grupo de doentes sob terapêutica com DBS).

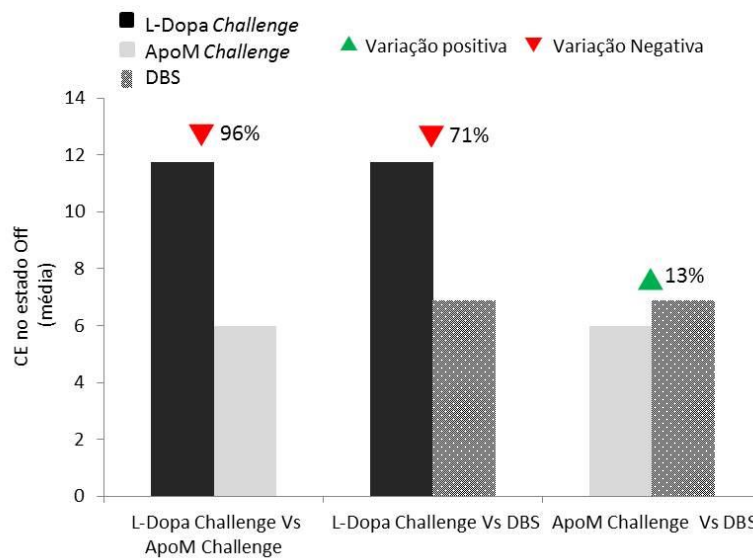


Figura 4 – Tamanho do efeito entre os tipos de terapêutica antiparkinsoniana aplicados ao grupo de doentes com DP no estado Off com base na variável CE (média) (Subgrupo L-Dopa *Challenge* vs subgrupo Apomorfina *Challenge* vs grupo de doentes sob terapêutica com DBS).

Analisando o tamanho do efeito entre os tipos de terapêuticas antiparkinsonianas aplicados ao grupo de doentes com DP verificou-se que, para ambos os estados On/Off, o subgrupo L-Dopa *Challenge* cometeram mais erros, comparativamente ao subgrupo Apomorfina *Challenge* e ao grupo de doentes sob terapêutica com DBS. (ver Figuras 3 e 4)

Tarefa Comportamental: AX - CPT

Em relação à variável *Acue* os valores médios mais elevados observaram-se no subgrupo L-Dopa *Challenge* para ambos os estados On/Off. Além disso, todos os grupos apresentaram elevada variabilidade mas foi o subgrupo L-Dopa *Challenge*, para ambos os estados On/Off, que evidenciou valores mais elevados de CV. (ver Tabela 7)

Tabela 7 – Estatística descritiva (média e CV) da variável *Acue* no grupo de doentes com DP (Subgrupo L-Dopa *Challenge*; subgrupo Apomorfina *Challenge*; grupo de doentes sob terapêutica com DBS) no estado On/Off.

			L-Dopa <i>Challenge</i>	ApoM <i>Challenge</i>	DBS
Doentes com DP	Estado ON	Média	12,375	9,125	5,000
		CV	113%	101%	93%
	Estado OFF	Média	13,375	3,875	3,625
		CV	114%	97%	96%

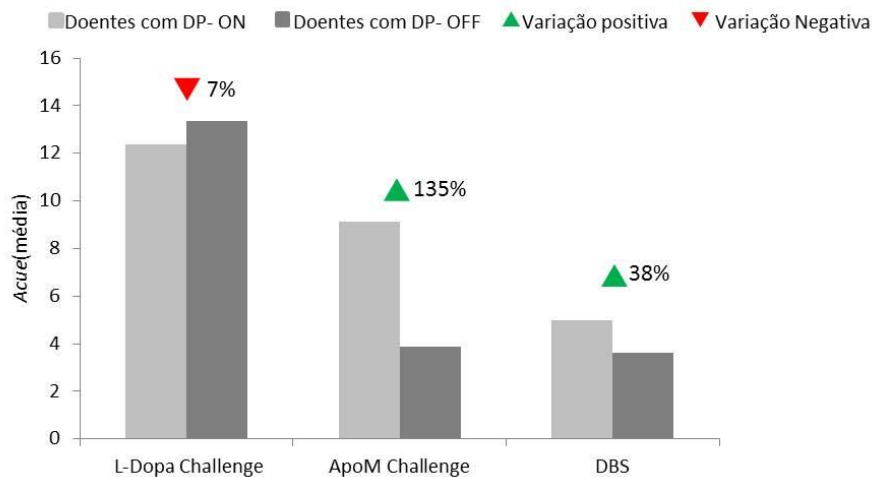


Figura 5 – Distribuição da variável *Acue* (média) e tamanho do efeito entre os dois estados On/Off, no grupo de doentes com DP (Subgrupo L-Dopa *Challenge*; subgrupo Apomorfina *Challenge*; grupo de doentes sob terapêutica com DBS).

Em relação ao tamanho do efeito entre os estados On/Off no desempenho da tarefa comportamental em cada grupo de doentes com DP observou-se que, o subgrupo L-Dopa *Challenge* apresentou menor variação e foi o único que apresentou mais erros no estado Off. Nos restantes grupos, destaque para o subgrupo Apomorfina *Challenge* que apresentou um elevado número de erros *Acue* no estado On comparativamente ao Off. (ver Figura 5)

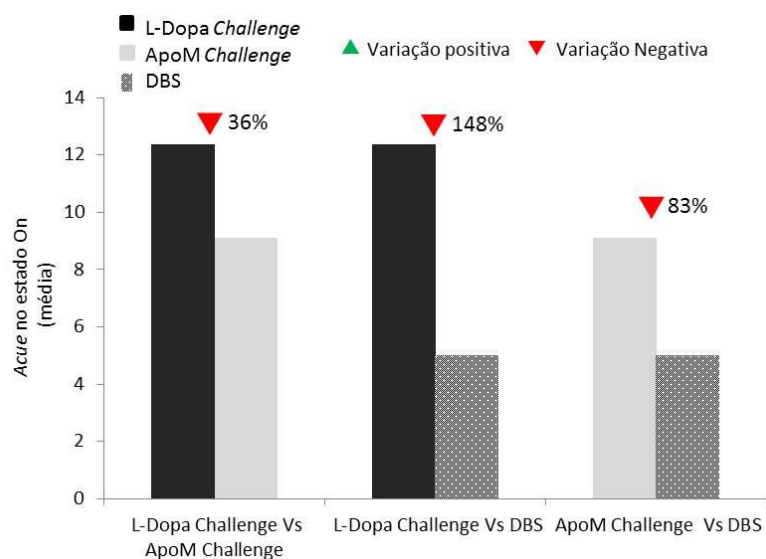


Figura 6 – Tamanho do efeito entre os tipos de terapêutica antiparkinsoniana aplicados ao grupo de doentes com DP no estado On com base na variável *Acue* (média) (Subgrupo L-Dopa *Challenge* vs subgrupo Apomorfina *Challenge* vs grupo de doentes sob terapêutica com DBS).

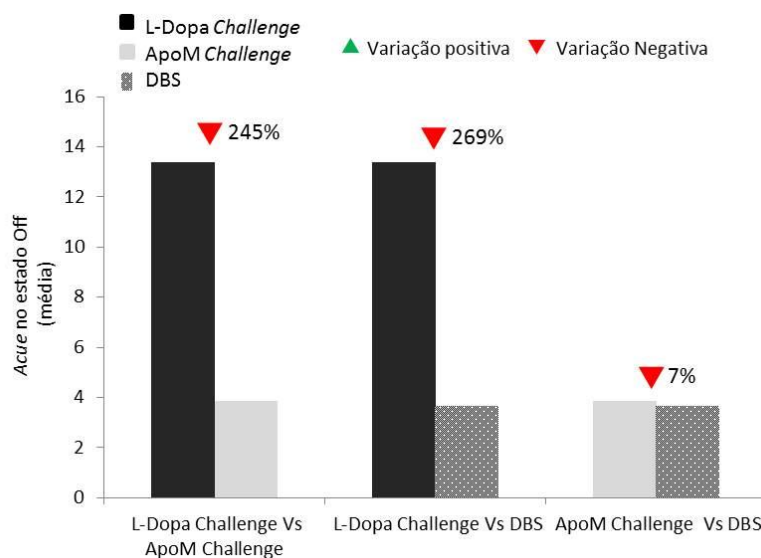


Figura 7 – Tamanho do efeito entre os tipos de terapêutica antiparkinsoniana aplicados ao grupo de doentes com DP no estado Off com base na variável *Acue* (média) (Subgrupo L-Dopa *Challenge* vs subgrupo Apomorfina *Challenge* vs grupo de doentes sob terapêutica com DBS).

Para ambos os estados On/Off, o subgrupo L-Dopa *Challenge* apresentou tamanhos do efeito elevados quando comparado com os restantes grupos. Por outro lado, no estado Off, observou-se que o grupo de doentes sob terapêutica com DBS foi semelhante ao subgrupo Apomorfina *Challenge* mas, no estado On observou-se tamanho do efeito no sentido inverso com o subgrupo Apomorfina *Challenge* a cometer mais erros que o grupo de doentes sob terapêutica com DBS. (ver Figuras 6 e 7)

Face à variável *AY* no estado On, o subgrupo L-Dopa *Challenge* e o grupo de doentes sob terapêutica com DBS apresentaram valores médios iguais. Para ambos os estados On/Off, os valores médios inferiores observaram-se no subgrupo Apomorfina *Challenge*. Quanto à variabilidade no desempenho da tarefa comportamental em todos os grupos observou-se maior homogeneidade no estado On e o oposto no estado Off. (ver Tabela 8)

Tabela 8 – Estatística descritiva (média e CV) da variável *AY* no grupo de doentes com DP (Subgrupo L-Dopa *Challenge*; subgrupo Apomorfina *Challenge*; grupo de doentes sob terapêutica com DBS) no estado On/Off.

		L-Dopa <i>Challenge</i>	ApoM <i>Challenge</i>	DBS	
Doentes com DP	Estado ON	Média	7,875	2,250	7,875
		CV	56%	38%	46%
	Estado OFF	Média	6,750	0,500	5,750
		CV	78%	82%	103%

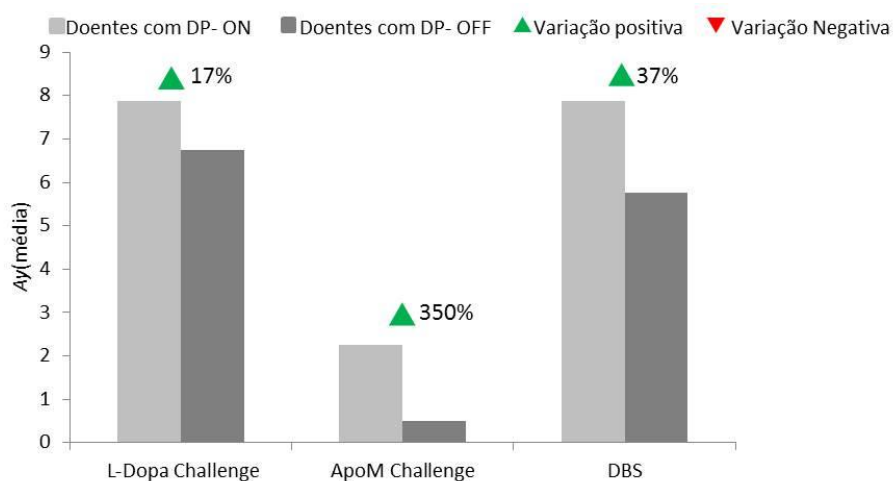


Figura 8 – Distribuição da variável *AY* (média) e tamanho do efeito entre os dois estados On/Off, no grupo de doentes com DP (Subgrupo L-Dopa *Challenge*; subgrupo Apomorfina *Challenge*; grupo de doentes sob terapêutica com DBS).

No que concerne ao tamanho do efeito entre os estados On/Off no desempenho da tarefa comportamental em cada grupo de doentes com DP observou-se que apesar de todos os grupos cometeram mais erros no estado On, o subgrupo Apomorfina *Challenge* destacou-se com o maior valor do tamanho de efeito. (ver Figura 8)

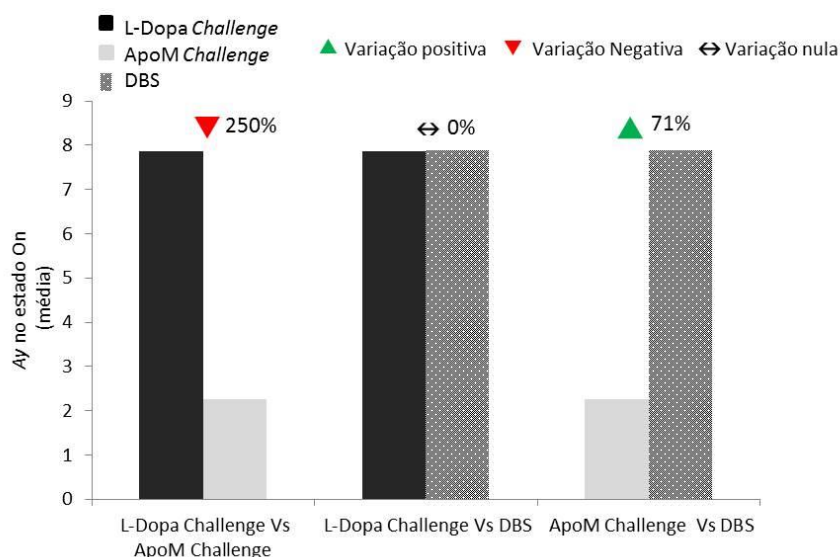


Figura 9 – Tamanho do efeito entre os tipos de terapêutica antiparkinsoniana aplicados ao grupo de doentes com DP no estado On com base na variável AY (média) (Subgrupo L-Dopa Challenge vs subgrupo Apomorfina Challenge vs grupo de doentes sob terapêutica com DBS).

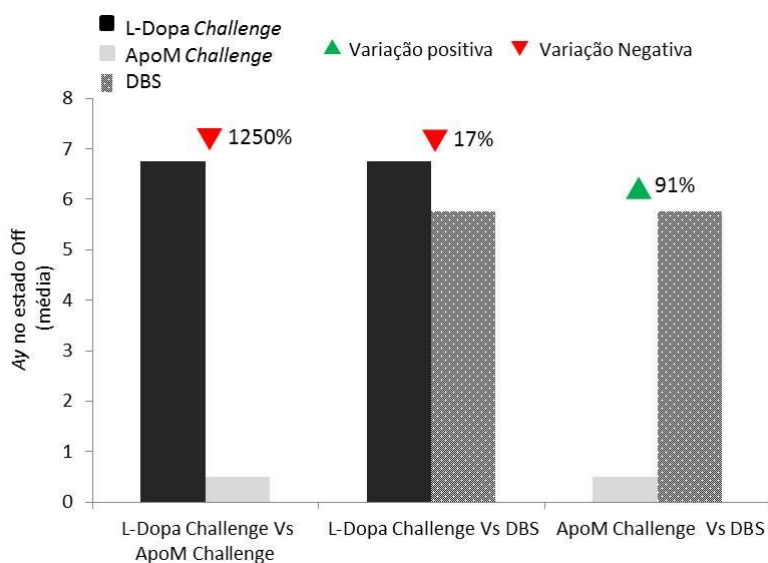


Figura 10 – Tamanho do efeito entre os tipos de terapêutica antiparkinsoniana aplicados ao grupo de doentes com DP no estado Off com base na variável AY (média) (Subgrupo L-Dopa Challenge vs subgrupo Apomorfina Challenge vs grupo de doentes sob terapêutica com DBS).

Quando o subgrupo L-Dopa Challenge é comparado ao grupo de doentes sob terapêutica com DBS observou-se um tamanho do efeito nulo para o estado On e, um tamanho de efeito pequeno para o estado Off. Para ambos os estados On/Off, observou-se um

elevado tamanho de efeito quando o subgrupo Apomorfina *Challenge* foi comparado com os restantes grupos. (ver Figuras 9 e 10)

Dos resultados apresentados da variável *BX*, o subgrupo Apomorfina *Challenge* apresentou valores médios inferiores no estado On e elevada heterogeneidade no desempenho da tarefa comportamental. No estado Off, os valores médios foram semelhantes entre os grupos e, todos os grupos evidenciaram elevada heterogeneidade. (ver Tabela 9)

Tabela 9 – Estatística descritiva (média e CV) da variável *BX* no grupo de doentes com DP (Subgrupo L-Dopa *Challenge*; subgrupo Apomorfina *Challenge*; grupo de doentes sob terapêutica com DBS) no estado On/Off.

			L-Dopa <i>Challenge</i>	ApoM <i>Challenge</i>	DBS
Doentes com DP	Estado ON	Média	1,375	0,500	1,250
		CV	69%	82%	40%
	Estado OFF	Média	2,000	1,375	1,500
		CV	168%	200%	112%

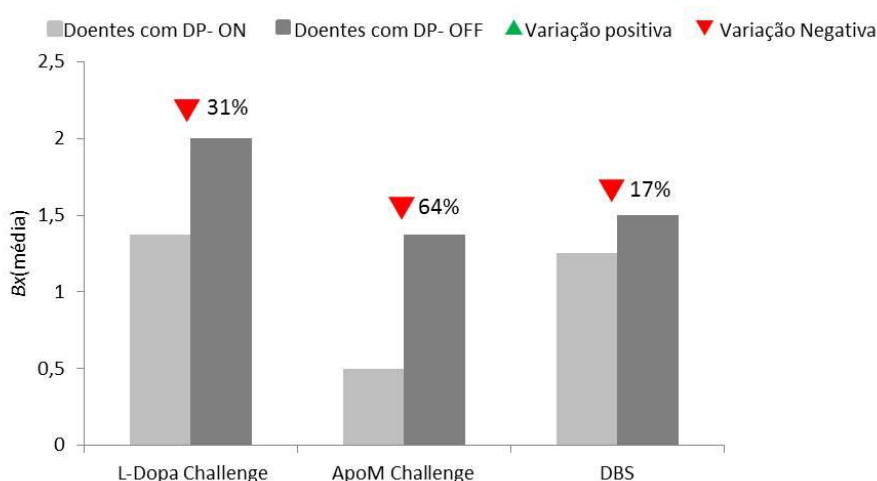


Figura 11 – Distribuição da variável *BX* (média) e percentagem de variação entre os dois estados, no grupo de doentes com DP (Subgrupo L-Dopa *Challenge*; subgrupo Apomorfina *Challenge*; grupo de doentes sob terapêutica com DBS).

Quando se compara o tamanho do efeito entre os estados On/Off no desempenho da tarefa comportamental em cada grupo de doentes com DP observou-se para a variável *BX* que todos os grupos cometeram mais erros no estado Off, sendo mais evidente no subgrupo Apomorfina *Challenge*. (ver Figura 11)

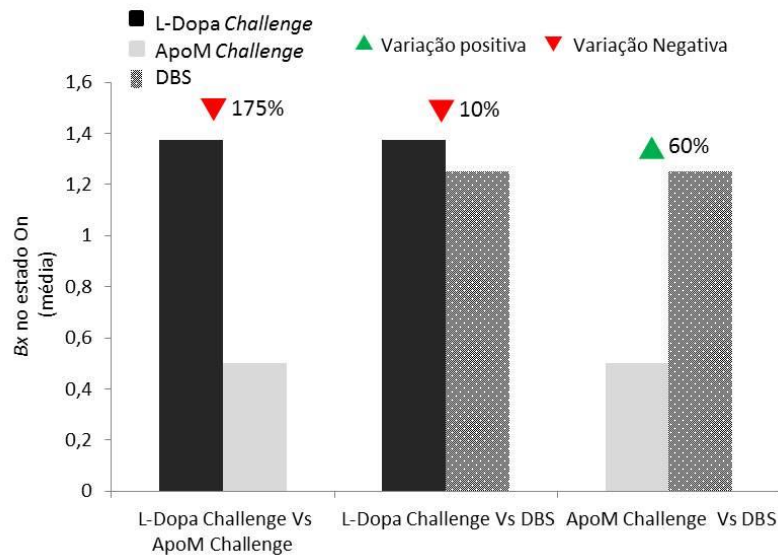


Figura 12 – Tamanho do efeito entre os tipos de terapêutica antiparkinsoniana aplicados ao grupo de doentes com DP no estado On com base na variável *BX* (média) (Subgrupo L-Dopa *Challenge* vs subgrupo Apomorfina *Challenge* vs grupo de doentes sob terapêutica com DBS).

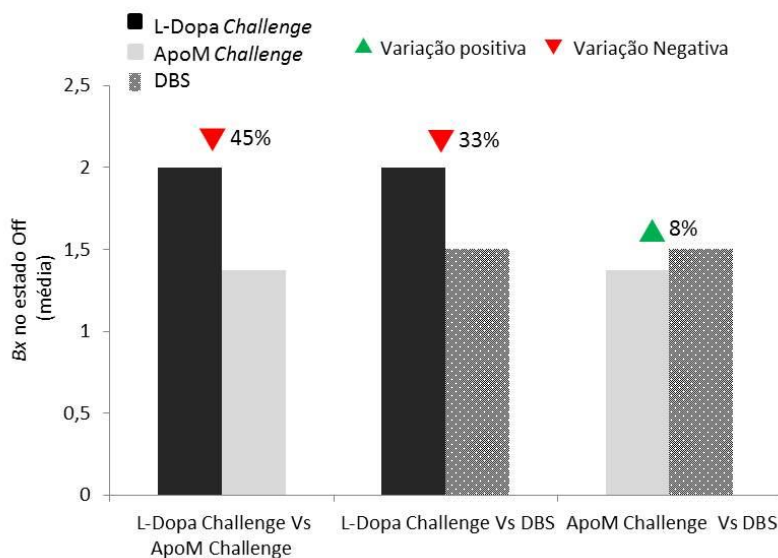


Figura 13 – Tamanho do efeito entre os tipos de terapêutica antiparkinsoniana aplicados ao grupo de doentes com DP no estado Off com base na variável *BX* (média) (Subgrupo L-Dopa *Challenge* vs subgrupo Apomorfina *Challenge* vs grupo de doentes sob terapêutica com DBS).

No estado On, o subgrupo Apomorfina *Challenge* evidenciou um tamanho de efeito elevado quando comparado aos restantes grupos. Por outro lado, quando a comparação é feita entre o subgrupo L-Dopa *Challenge* e o grupo de doentes sob terapêutica com DBS o tamanho do efeito foi muito menor. (ver Figuras 12 e 13)

Tarefa Comportamental: BART

No que respeita aos resultados da variável *Adjusted Pumps*, no estado On, o subgrupo L-Dopa *Challenge* e o grupo de doentes sob terapêutica com DBS apresentaram valores médios semelhantes. No estado Off, destaque para o subgrupo Apomorfina *Challenge* que além de apresentar maior homogeneidade no desempenho da tarefa apresentou valores médios inferiores. (ver Tabela 10)

Tabela 10 – Estatística descritiva (média e CV) da variável *Adjusted Pumps* no grupo de doentes com DP (Subgrupo L-Dopa *Challenge*; subgrupo Apomorfina *Challenge*; grupo de doentes sob terapêutica com DBS) no estado On/Off.

		L-Dopa <i>Challenge</i>	ApoM <i>Challenge</i>	DBS	
Doentes com DP	Estado ON	Média	16,641	11,179	15,023
		CV	50%	29%	45%
	Estado OFF	Média	13,237	6,179	9,849
		CV	86%	39%	39%

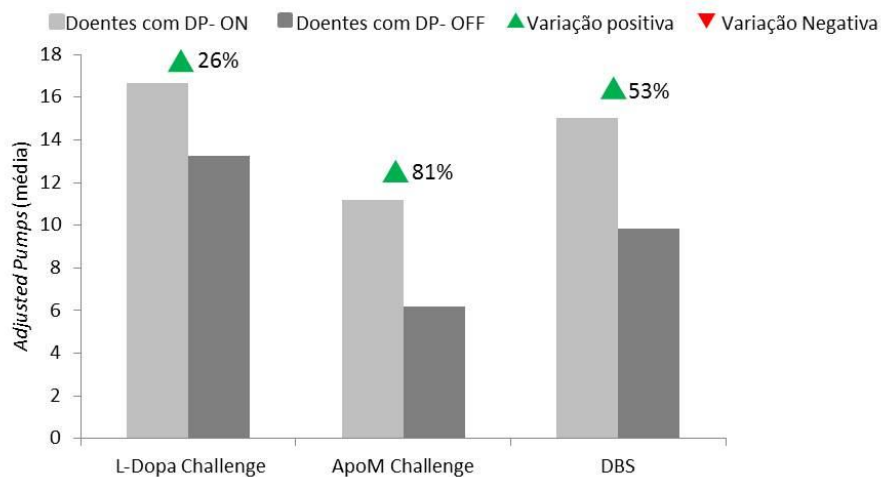


Figura 14 – Distribuição da variável *Adjusted Pumps* (média) e tamanho do efeito entre os dois estados On/Off, no grupo de doentes com DP (Subgrupo L-Dopa Challenge; subgrupo Apomorfina Challenge; grupo de doentes sob terapêutica com DBS).

Relativamente ao tamanho do efeito entre os estados On/Off no desempenho da tarefa comportamental em cada grupo de doentes com DP, observou-se que todos os grupos apresentaram mais erros no estado On sendo mais visível no subgrupo Apomorfina Challenge. (ver Figura 14)

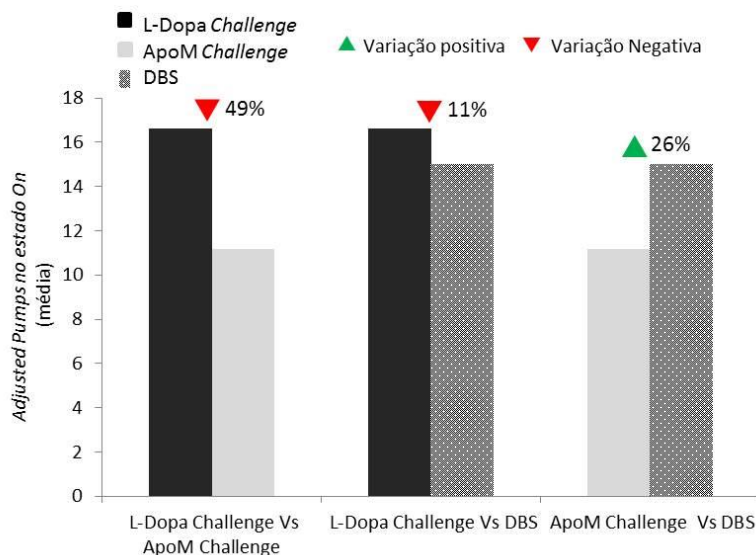


Figura 15 – Tamanho do efeito entre os tipos de terapêutica antiparkinsoniana aplicados ao grupo de doentes com DP no estado On com base na variável *Adjusted Pumps* (média) (Subgrupo L-Dopa Challenge vs subgrupo Apomorfina Challenge vs grupo de doentes sob terapêutica com DBS).

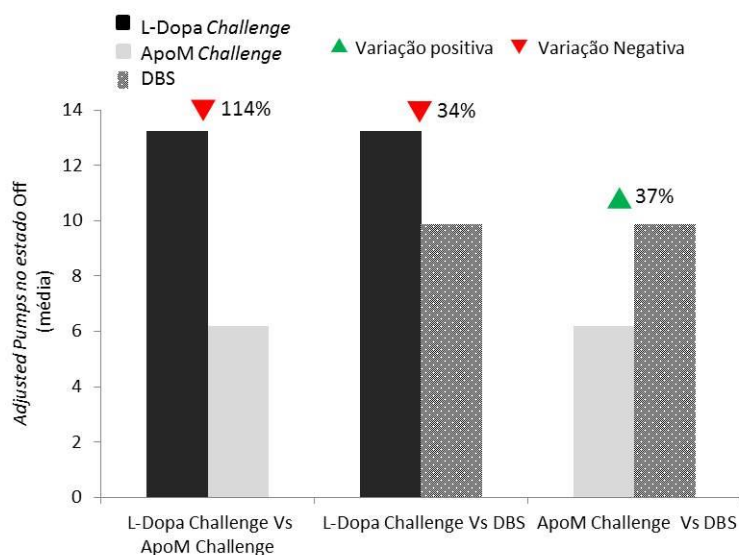


Figura 16 – Tamanho do efeito entre os tipos de terapêutica antiparkinsoniana aplicados ao grupo de doentes com DP no estado Off com base na variável *Adjusted Pumps* (média) (Subgrupo *L-Dopa Challenge* vs subgrupo *Apomorfina Challenge* vs grupo de doentes sob terapêutica com DBS).

No estado On observou-se tamanho do efeito reduzido entre os tipos de terapêutica antiparkinsoniana aplicados para todos os grupos de doentes com DP. No estado Off, o maior tamanho do efeito foi observado quando se comparou os subgrupos *L-Dopa Challenge* e *Apomorfina Challenge*. (ver Figuras 15 e 16)

Quanto aos resultados da variável *Pumps Post Punition*, o subgrupo *Apomorfina Challenge* apresentou valores médios inferiores para ambos os estados On/Off e, no estado On evidenciou maior heterogeneidade. Por sua vez, no estado Off o grupo de doentes sob terapêutica com DBS foi mais homogêneo. (ver Tabela 11)

Tabela 11 – Estatística descritiva (média e CV) da variável *Pumps Post Ppuniton* no grupo de doentes com DP (Subgrupo L-Dopa *Challenge* vs subgrupo Apomorfina *Challenge* vs grupo de doentes sob terapêutica com DBS) no estado On/Off.

		L-Dopa <i>Challenge</i>	ApoM <i>Challenge</i>	DBS	
Doentes com DP	Estado ON	Média	16,031	10,938	17,181
		CV	55%	70%	47%
	Estado OFF	Média	13,994	3,938	8,575
		CV	86%	81%	42%

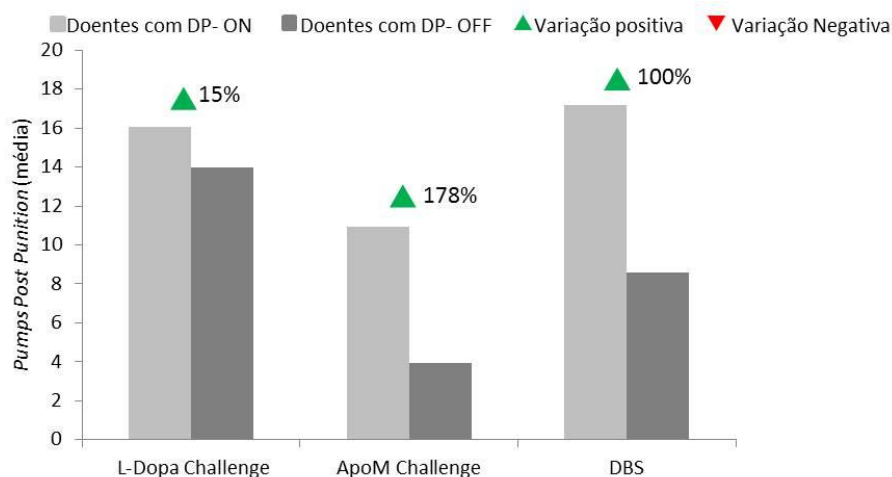


Figura 17 – Distribuição da variável *Pumps Post Puniton* (média) e tamanho do efeito entre os dois estados On/Off, no grupo de doentes com DP (Subgrupo L-Dopa *Challenge*; subgrupo Apomorfina *Challenge*; grupo de doentes sob terapêutica com DBS).

Comparando o tamanho do efeito entre os estados On/Off no desempenho da tarefa comportamental em cada grupo de doentes com DP denotou-se que todos os grupos tiveram variação positiva mas os valores de maior variação dizem respeito, por ordem crescente, ao grupo de doentes sob terapêutica com DBS e ao subgrupo Apomorfina *Challenge*. (ver Figura 17)

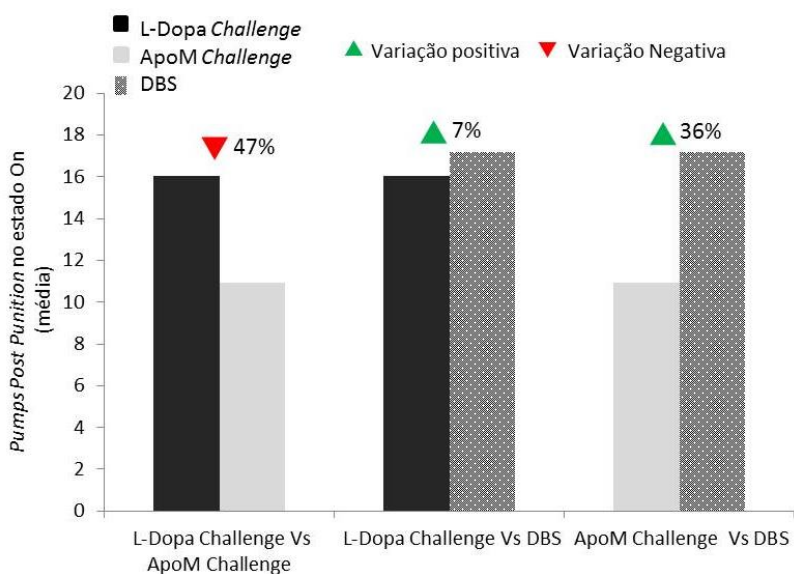


Figura 18 – Tamanho do efeito entre os tipos de terapêutica antiparkinsoniana aplicados ao grupo de doentes com DP no estado On com base na variável *Pumps Post Punition* (média) (Subgrupo *L-Dopa Challenge* vs subgrupo *Apomorfina Challenge* vs grupo de doentes sob terapêutica com DBS).

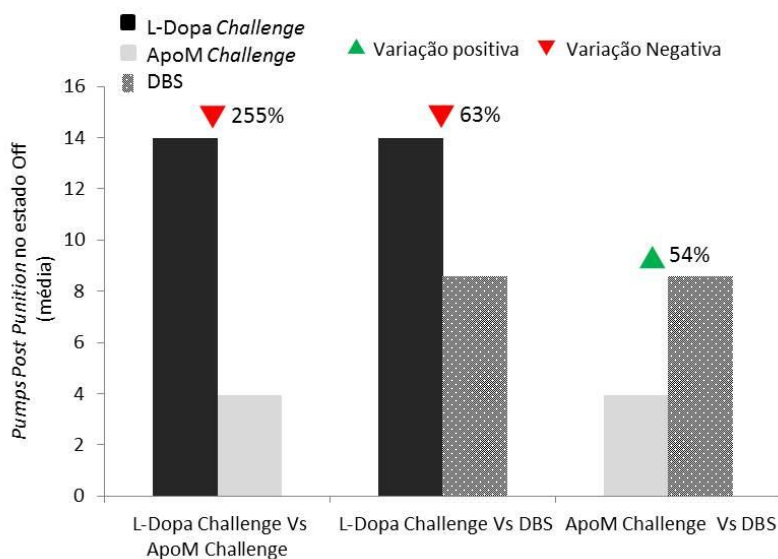


Figura 19 – Tamanho do efeito entre os tipos de terapêutica antiparkinsoniana aplicados ao grupo de doentes com DP no estado Off com base na variável *Pumps Post Punition* (média) (Subgrupo *L-Dopa Challenge* vs subgrupo *Apomorfina Challenge* vs grupo de doentes sob terapêutica com DBS).

Neste caso, o tamanho de efeito entre o grupo de doentes sob terapêutica com DBS e o subgrupo *L-Dopa Challenge* no estado On evidenciou semelhanças entre os grupos. Por outro lado, no estado Off o maior valor de tamanho de efeito foi observado entre os subgrupos *L-Dopa Challenge* e *Apomorfina Challenge*.

Discussão

Numa primeira análise comparativa entre o grupo de doentes com DP no estado On/Off com o grupo de controlo, observou-se que ambos os grupos apresentaram comportamento semelhante quanto à impulsividade motora (domínios reativo e proactivo) e impulsividade cognitiva. Da mesma forma, o grupo de doentes com DP apresentou comportamento semelhante para a variação do estado On/Off nos domínios reativo e proactivo da impulsividade motora. Segundo a literatura, a impulsividade nos doentes com DP é justificada pela existência de um défice de inibição generalizado na DP que resulta num pior desempenho nas tarefas comportamentais que envolvam a inibição da resposta nos doentes com DP comparativamente a indivíduos saudáveis.(10,27–30) O facto dos resultados relativos à impulsividade motora não corroborarem os estudos mencionados poderá ser justificado, por um lado, pelo número reduzido da amostra e por outro, pelo facto da tarefa comportamental GNG utilizar menos estímulos inibitórios quando comparada com outras tarefas comportamentais.(28,31) Também Antonelli *et al.* evidenciou controvérsia quanto ao impacto da DP *per si* no domínio cognitivo da impulsividade possivelmente devido à heterogeneidade individual dos doentes com DP. Na mesma perspetiva destacam-se outros trabalhos que demonstraram desempenho semelhante entre um grupo de doentes com DP e um grupo indivíduos saudáveis em tarefas comportamentais cognitivas.(10,32,33) Em relação à impulsividade cognitiva, o grupo de doentes com DP demonstrou arriscar mais no estado On comparativamente ao estado Off, o que poderá sugerir influência da terapêutica para a DP no comportamento dos doentes com DP em situações de risco ambíguo.

Salienta-se que devido à ausência de literatura no que concerne à avaliação aguda dos domínios da impulsividade e por serem poucos os estudos que se dedicam à análise dos domínios da impulsividade em doentes cronicamente medicados para a DP, a discussão que se segue carece de algum suporte bibliográfico.

Como já referido, devido ao número reduzido da amostra do estudo não foi matematicamente possível efetuar um estudo estatístico comparativo mas, analisando a estatística descritiva é interessante salientar algumas tendências que os resultados parecem sugerir.

Quando se observa a influência aguda das diferentes terapêuticas para a DP nos domínios da impulsividade com variação do estado On/Off, todas parecem demonstrar uma tendência a maior impulsividade motora (domínio reativo) na transição do estado Off para On, com exceção do subgrupo L-Dopa *Challenge* que apresentou um comportamento semelhante em ambos os estados On/Off. Jahanshahi *et al.* demonstrou pela primeira vez que a DBS-STN induz défices no controlo inibitório e na incapacidade de inibir respostas prepotentes quando demonstrou que no estado On os doentes com DP cometeram mais erros e foram mais rápidos na tarefa comportamental *Stroop*.(34) O facto do subgrupo L-Dopa *Challenge* ter apresentado um comportamento muito semelhante entre os estados On e Off no domínio motor da impulsividade é consistente com o trabalho desenvolvido por Obeso *et al.* que demonstrou ausência de efeito da terapêutica com L-Dopa na inibição motora (tarefa comportamental *Stop-Signal Reaction Time*) em doentes com DP. De salientar igualmente, o trabalho desenvolvido por Crucian *et al.* onde a variação do estado On/Off nos doentes com DP sob terapêutica com L-Dopa não motivou diferenças no desempenho de uma tarefa comportamental que requeria o controlo da inibição motora.(35) Assim, os resultados obtidos poderão indicar que a inibição motora avaliada nas tarefas comportamentais GNG e AX-CPT poderá não ser sensível à influência da L-Dopa.

No domínio proactivo da impulsividade motora, para todas as terapêuticas antiparkinsónicas aplicadas, o estado Off parece predispor a maior impulsividade comparativamente ao estado On. Os trabalhos de Favre *et al.* e Obeso *et al.* sugerem que DBS-STN parece ter influência no controlo inibitório proactivo e segundo os autores, esse

controlo é melhorado com a DBS no estado On comparativamente ao estado Off.(34) Da mesma forma, Frank *et al.* demonstrou que a “reflexão” ou “*hold your horses*”, ou seja, componentes necessárias à tomada de decisão em situações de conflito (domínio proactivo), não foram sensíveis à terapêutica com L-Dopa, uma vez que os doentes com DP demonstraram tempos de reação longos em situações de conflito elevado para ambos os estados On e Off.(18) Embora seja amplamente aceite a presença de défice de inibição generalizado na DP, os mecanismos proactivo e reativos não são mutuamente exclusivos mas é a interação entre ambos que garante um controlo inibitório eficiente. Contudo, como o domínio proactivo tem sido alvo de pouca investigação, as bases neurológicas envolvidas e a sua relação com a DP ainda não estão esclarecidas.(36)

A tendência de que o estado On parece predispor a maior impulsividade comparativamente ao estado Off, foi também observada na avaliação da impulsividade cognitiva para todas as terapêuticas antiparkinsonianas aplicadas. Por outro lado, para todas as terapêuticas antiparkinsonianas aplicadas, no estado On o sistema de recompensa cognitivo tende a ser menos sensível à punição comparativamente ao estado Off. Este resultado é corroborado pelo estudo de Frank *et al.* quando demonstrou que os doentes com DP são mais sensíveis ao *feedback* negativo e menos sensíveis ao *feedback* positivo no estado Off enquanto apresentam comportamento inverso para o estado On.(37)

Quanto ao estudo comparativo entre a influência aguda das diferentes terapêuticas para a DP nos domínios da impulsividade, o subgrupo L-Dopa *Challenge* para ambos os estados On/Off parece ser o grupo com maior predisposição à impulsividade motora e cognitiva. Pelo contrário, o subgrupo Apomorfina *Challenge* parece ser o grupo com menor predisposição às impulsividades motora e cognitiva. O facto do desempenho na tarefa comportamental AX-CPT (domínios reativo e proactivo da impulsividade motora) no estado On ser semelhante entre o subgrupo L-Dopa *Challenge* e o grupo de doentes com DP sob

terapêutica com DBS parece suportar o estudo desenvolvido por Antonelli *et al.* onde demonstrou que a impulsividade motora em doentes com DP avaliada através de tarefas computacionais GNG pode ser mais influenciada, comparativamente aos agonistas da dopamina, pela estimulação do STN comprometendo assim a ativação das áreas corticais envolvidas na inibição de resposta reativa e proactiva.(13) Tal como no presente trabalho, o estudo de Frank *et al.* evidenciou que o STN parece apresentar menor tendência a repostas prematuras.(18) Extrapolando a mesma análise comparativa mas em relação ao estado Off observou-se que em ambos os domínios reativos da impulsividade motora (tarefas comportamentais GNG e AX-CPT) a tendência manteve-se semelhante ao observado no estado On, respetivamente. Acrescenta-se ainda o comportamento semelhante (tarefa comportamental AX-CPT) entre o subgrupo Apomorfina *Challenge* e o grupo de doentes sob terapêutica com DBS.

A diferença de resultados observada no grupo de doentes sob terapêutica com DBS com a variação do estado On/Off parece evidenciar que a DBS-STN tem impacto no processo de controlo inibitório, o qual poderá ser influenciado pelo local de estimulação: área límbica do STN ou área motora do STN.(10) Estudos de Ressonância Magnética Funcional (fRMN) demonstraram que o STN está envolvido no controlo do comportamento motor, cognitivo e emocional.(11) Além disso evidenciaram que a inibição de resposta parece ativar redes neuronais envolvendo o córtex frontal inferior direito, a área motora suplementar direita e as regiões direitas do STN. Da mesma forma, diversos estudos de imagem examinaram o efeito da DBS-STN na ativação das redes neuronais necessárias ao controlo de inibição de reposta em doentes com DP e demonstraram que quando o STN está sob estimulação ocorre uma ativação diminuta das áreas frontais supramencionadas.(11) No entanto, vários estudos serão necessários para aprimorar quais os contactos ou as frequências de estimulação que alteram o

controle inibitório e melhorar o conhecimento face à controvérsia dos resultados descritos.(11)

Analisando individualmente o desempenho dos doentes com DP do subgrupo Apomorfina *Challenge* é interessante verificar que com exceção da tarefa comportamental GNG é o grupo que melhor evidencia a influência da variação do estado Off para On no desempenho das tarefas comportamentais. Paradoxalmente é o grupo com menor tendência às impulsividades motora e cognitiva. Até ao momento não foram realizados estudos adequados que demonstrem o papel da Apomorfina no campo da impulsividade nos doentes com DP, porém alguns autores sugerem que há menor taxa de desenvolvimento de DCI com o uso da apomorfina do que com outros agonistas de dopamina, como também demonstrou Moore *et al.* que dos 6 agonistas estudados a Apomorfina apresentou menor ocorrência de DCI.(15,35) Apesar de não se conseguir precisar a incidência exata do desenvolvimento de DCI com a apomorfina versus outros agonistas da dopamina estudos associam a atividade dos recetores dopaminérgicos D3 nas regiões límbicas ao desenvolvimento de DCI.(38) Visto a apomorfina ter um rácio de recetores D3:D2 baixo comparativamente a outros agonistas da dopamina, esta terapêutica parece ter relevância clínica ao diminuir a tendência a comportamentos impulsivos.(38,39)

Tem-se tornado claro que a impulsividade é um conceito complexo, multifatorial e dependente de diferentes redes neuronais.(10) Desta forma, o domínio reativo da impulsividade parece estar dependente da rede neuronal entre o córtex frontal e os gânglios da base do hemisfério direito. Esta rede neuronal inclui a área motora suplementar, o córtex frontal inferior e os gânglios da base.(10,31) Este domínio ao utilizar a via hiperdireta através do STN que por ser uma via mais rápida apresenta um efeito mais global. Por outro lado o corpo estriado parece ser mais importante em inibir respostas mais seletivas refletindo a ativação da via indireta no controlo inibitório proactivo.(10,31) Contudo, ainda não está claro

como essas áreas cerebrais atuam e se a inibição proactiva e reativa dependem de redes neuronais comuns, próprias ou da combinação de ambas.(40) Por outro lado, tornar-se difícil definir e avaliar todos os domínios da impulsividade cognitiva. Um estudo de avaliação imagiológica funcional demonstrou o envolvimento da via mesocorticolímbica frontal em tarefas comportamentais que envolviam o risco ambíguo (domínio cognitivo).(10,17)

No presente estudo há limitações importantes que deverão ser tidas em conta, nomeadamente o tamanho reduzido da amostra. Esta limitação prende-se essencialmente com o facto da aprovação das terapias avançadas, mais propriamente a Apomorfina e a DBS, estar sujeita a critérios rígidos e morosos, pelo que foi difícil obter um número adequado de doentes sob estas terapêuticas. Além disto, o facto de serem tarefas computacionais exaustivas e, os doentes estarem sujeitos a variações On/Off torna esta avaliação mais desafiadora para os próprios doentes. Por fim, visto tratar-se de doentes polimedicados cronicamente não é possível excluir a eventualidade de ocorrência de interação terapêutica.

Não obstante, e apesar de todas as desvantagens o presente trabalho é, ao conhecimento atual, inovador na abordagem da avaliação da impulsividade na DP em dois estados diferentes e mais ainda, na comparação do impacto dos diferentes regimes terapêuticos no comportamento impulsivo dos doentes.

A nível de trabalho futuro, e como complemento a este estudo, sugere-se que a amostra seja de maiores dimensões para que seja possível extrair conclusões mais sustentadas, sendo também interessante incorporar estudos de imagem funcional de forma a aperfeiçoar o conhecimento da dinâmica neurológica envolvida nos domínios da impulsividade.

Conclusão

Este estudo sendo um instrumento relevante para aprofundar o conhecimento do comportamento impulsivo dos doentes com DP sugeriu que os domínios reativos e cognitivos da impulsividade são preferencialmente afetados por doentes com DP sob terapêutica/estimulação no estado On comparativamente ao estado Off. Sugeriu também, que a sensibilidade do sistema cognitivo de recompensa à punição parece estar ausente no estado On dos doentes com DP, principalmente no grupo de doentes com DP sob terapêutica com DBS. Quando se compara os diferentes grupos de doentes com DP o estudo sugeriu que o subgrupo L-Dopa *Challenge* parece associar-se a maior impulsividade motora (domínio reativo) enquanto o subgrupo Apomorfina *Challenge* a menor impulsividade motora e cognitiva. Por fim, o desempenho das tarefas comportamentais parece sofrer influência das diferentes terapêuticas para a DP, mais evidente com a apomorfina, o que parece sugerir que cada terapêutica para a DP interage com diferentes redes neuronais.

No entanto, são necessários mais estudos, estudos com amostras de maior dimensão e estudos de imagem funcional que permitam uma melhor compreensão dos fenómenos responsáveis pelos comportamentos impulsivos.

Agradecimentos

Professora Doutora Cristina Januário pelo apoio científico criterioso na elaboração desta dissertação.

Doutor Fradique Moreira pela disponibilidade, incentivo na escolha do tema, e orientação nas diferentes fases do estudo.

Doutor Mário Sousa e Dra. Nádía Canário por todo o auxílio e apoio manifestado ao longo desta jornada.

A todos os profissionais que trabalham na enfermaria de Neurologia B, por permitirem a minha presença ao longo deste tempo e por acederem sempre que necessário aos meus pedidos de colaboração.

Referências Bibliográficas

1. Jiménez-Urbieta H, Gago B, De La Riva P, Delgado-Alvarado M, Marin C, Rodriguez-Oroz MC. Dyskinesias and impulse control disorders in Parkinson's disease: From pathogenesis to potential therapeutic approaches. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;56:294–314.
2. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1600–11.
3. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591–601.
4. Ceravolo R, Frosini D, Rossi C, Bonuccelli U. Impulse control disorders in Parkinson's disease: definition, epidemiology, risk factors, neurobiology and management. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15:S111–5.
5. Jellinger K. Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease. *J Neural Transm*. 2015;122:1429–40.
6. Balestrino R, Martinez-Martin P. Neuropsychiatric symptoms, behavioural disorders, and quality of life in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2017;373:173–8.
7. Weintraub D, David AS, Evans AH, Grant JE, Stacy M. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(2):121–7.
8. Reynolds B, Ortengren A, Richards JB, de Wit H. Dimensions of impulsive behavior: Personality and behavioral measures. *Pers Individ Dif*. 2006;40(2):305–15.
9. Patton JH, Stanford MS, BE. Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. *J Clin Psychol*. 1995;51(6):768–74.
10. Antonelli F, Ray N, Strafella AP. Impulsivity and Parkinson's disease: More than just disinhibition. *J Neurol Sci*. 2011;310(1–2):202–7.
11. Jahanshahi M, Obeso I, Baunez C, Alegre M, Krack P. Parkinson's Disease, the

- Subthalamic Nucleus, Inhibition, and Impulsivity. *Mov Disord* 2015;30(2):128–40.
12. Benis D, David O, Lachaux J-P, Seigneuret E, Krack P, Fraix V, et al. Subthalamic nucleus activity dissociates proactive and reactive inhibition in patients with Parkinson's disease. *Neuroimage*. 2014;91:273–81.
 13. Antonelli F, Ko JH, Miyasaki J, Lang AE, Houle S, Valzania F, et al. Dopamine-agonists and impulsivity in Parkinson's disease: Impulsive choices vs. impulsive actions. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(6):2499–506.
 14. Claassen DO, van den Wildenberg WPM, Harrison MB, van Wouwe NC, Kanoff K, Neimat JS, et al. Proficient motor impulse control in Parkinson disease patients with impulsive and compulsive behaviors. *Pharmacol Biochem Behav*. 2015;129:19–25.
 15. Moore TJ, Glenmullen J, Mattison DR. Reports of Pathological Gambling, Hypersexuality, and Compulsive Shopping Associated With Dopamine Receptor Agonist Drugs. *JAMA Intern Med*. 2014;174(12):1930.
 16. Weintraub D. Dopamine and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2009;64(S2):S93–100.
 17. Robert G, Drapier D, Verin M, Millet B, Azulay J-P, Blin O. Cognitive impulsivity in Parkinson's disease patients: Assessment and pathophysiology. *Mov Disord*. 2009;24(16).
 18. Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA, Sherman SJ. Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science*. 2007;318(5854):1309–12.
 19. Garlovsky JK, Simpson J, Grünewald RA, Overton PG. Impulse control disorders in Parkinson's disease: Predominant role of psychological determinants. *Psychol Health*. 2016;31(12):1391–414.
 20. Shotbolt P, Moriarty J, Costello A, Jha A, David A, Ashkan K, et al. Relationships between deep brain stimulation and impulse control disorders in Parkinson's disease,

- with a literature review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 J;18(1):10–6.
21. Okun MS, Weintraub D. Should impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome be indications for deep brain stimulation and intestinal levodopa? *Mov Disord*. 2013;28(14):1915–9.
 22. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ, Daniel SE. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Neurosurgery, and Psychiatry*. 1992;55:181–4.
 23. Freitas S, Simões MR, Martins C, Vilar M, Santana I. Estudos de adaptação do Montreal Cognitive Assessment (MoCA) para a população portuguesa. *Avaliação Psicológica*. 2010;9(3):345–57.
 24. Caeiro L, Silva T, Ferro JM, Ribeiro JLP, Figueira ML. Metric properties of the portuguese version of the apathy evaluation scale. Vol. 13, *Psicologia, Saúde & Doenças*. Sociedade Portuguesa de Psicologia da Saúde; 2012. 266–282 .
 25. Campos RC, Gonçalves B. The Portuguese Version of the Beck Depression Inventory-II (BDI-II). *Eur J Psychol Assess*. 2011;27(4):258–64.
 26. Brainard DH. The Psychophysics Toolbox. *Spat Vis*. 1997;10(4):433–6.
 27. Nombela C, Rittman T, Robbins TW, Rowe JB, Mannari P. Multiple Modes of Impulsivity in Parkinson's Disease. Arias-Carrion O, editor. *PLoS One*. 2014 Jan 21;9(1):e85747.
 28. Vriend C, Gerrits NJHM, Berendse HW, Veltman DJ, van den Heuvel OA, van der Werf YD. Failure of stop and go in de novo Parkinson's disease—a functional magnetic resonance imaging study. *Neurobiol Aging*. 2015 J;36(1):470–5.
 29. Georgiev D, Dirnberger G, Wilkinson L, Limousin P, Jahanshahi M. In Parkinson's disease on a probabilistic Go/NoGo task deep brain stimulation of the subthalamic nucleus only interferes with withholding of the most prepotent responses. *Exp Brain*

- Res. 2016 A;234(4):1133–43.
30. Cooper JA, Sagar HJ, Tidswell P, Jordan N. Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in Parkinson's disease. *Brain*. 1994;117:517–29.
 31. Aron AR. From Reactive to Proactive and Selective Control: Developing a Richer Model for Stopping Inappropriate Responses. *Biol Psychiatry*. 2011;69(12):e55–68.
 32. Euteneuer F, Schaefer F, Stuermer R, Boucsein W, Timmermann L, Barbe MT, et al. Dissociation of decision-making under ambiguity and decision-making under risk in patients with Parkinson's disease: A neuropsychological and psychophysiological study. *Neuropsychologia*. 2009;47(13):2882–90.
 33. Brandt J, Rogerson M, Al-Joudi H, Reckess G, Shpritz B, Umeh CC, et al. Betting on DBS: Effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation on risk taking and decision making in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychology*. 2015;29(4):622–31.
 34. Jahanshahi M. Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on inhibitory and executive control over prepotent responses in Parkinson's disease. *Front Syst Neurosci*. 2013;7:118.
 35. Obeso I, Wilkinson L, Jahanshahi M. Experimental brain research. Vol. 213, *Experimental Brain Research*. Springer-Verlag; 435–445.
 36. Criaud M, Wardak C, Ben Hamed S, Ballanger B, Boulinguez P. Proactive Inhibitory Control of Response as the Default State of Executive Control. *Front Psychol*. 2012;3:59.
 37. Frank MJ, Seeberger LC, O'reilly RC. By Carrot or by Stick: Cognitive Reinforcement Learning in Parkinsonism. *Science (80)*; 2004;306(5703):1940–3.
 38. Jenner P, Katzenschlager R. Apomorphine - pharmacological properties and clinical trials in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;33:S13–21.
 39. Seeman P. Parkinson's disease treatment may cause impulse-control disorder via

dopamine D3 receptors. *Synapse*. 2015;69(4):183–9.

40. van Belle J, Vink M, Durston S, Zandbelt BB. Common and unique neural networks for proactive and reactive response inhibition revealed by independent component analysis of functional MRI data. *Neuroimage*. 2014;103:65–74.

**Anexo 1 – Protocolo de Avaliação de Doentes com DP para Apomorfina do Serviço de
Neurologia-DBS dos CHUC**



Nome: _____ Data: ___/___/___

Doença de Parkinson

Protocolo Teste de Apomorfina

1. Doente deverá estar no estado OFF (idealmente não deverá ter feito nenhuma toma de medicação dopaminérgica nas ultimas 8-12h);
2. Administração de 20 mg de Domperidona por via oral 30 min antes do teste;
3. Registo de Tensão Arterial e frequência cardíaca inicial (sentado e em pé) antes da primeira administração de apomorfina;
4. Aplicação de escala motora inicial (MDS-UPDRS-III) no estado OFF, antes da primeira administração de apomorfina;
5. Administração subcutânea de 1 mg apomorfina. Avaliar a presença de efeitos adversos (náuseas, hipotensão ortostática, sonolência);
6. Registo de Tensão arterial e frequência cardíaca 10 min após administração de apomorfina (sentado e em pé);
7. Aplicação de escala motora (MDS-UPDRS-III) cerca de 15 min após administração de apomorfina;
8. Aguardar 45 min após administrar apomorfina, registar novamente Tensão arterial e frequência cárdica (sentado e em pé);
9. Repetir os passos 5 a 8 administrando doses crescentes de apomorfina, com incrementos de 1mg entre elas (isto é: 2mg, 3mg, 4mg, 5mg, 6mg) até equipa médica considerar que foi atingida resposta satisfatória.

	Tensão arterial		Frequência cardíaca		Sonolência	Náuseas	Outros
	<i>sentado</i>	<i>Em pé</i>	<i>sentado</i>	<i>Em pé</i>			
<i>Inicial</i>							
Teste	<i>10 min</i>	<i>45 min</i>	<i>10 min</i>	<i>45 min</i>			
1mg							
2mg							
3mg							
4mg							
5mg							
6mg							

Efeitos Secundários:

Farmacológicos	Modo de administração
<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas e vômitos 	<ul style="list-style-type: none"> • Formação de nódulos no local de injeção/infusão
<ul style="list-style-type: none"> • Discinesias pico dose 	<ul style="list-style-type: none"> • Desconforto local
<ul style="list-style-type: none"> • Complicações Neuropsiquiátricas (alucinações, euforia, aumento libido, confusão, alterações personalidade, agitação, incapacidade de estar parado, psicose, ...) 	<ul style="list-style-type: none"> • Infeção local/abcesso • Ulceração • Formação de cicatrizes
<ul style="list-style-type: none"> • Sedação 	
<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensão Ortostática 	
<ul style="list-style-type: none"> • Cefaleia 	
<ul style="list-style-type: none"> • Anemia hemolítica (raro 0.1-1%) 	
<ul style="list-style-type: none"> • Eosinofilia 	

Anexo 2 – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS)

_____	_____	____-____-____ (mm-dd-yyyy)	_____
Patient Name or Subject ID	Site ID	Assessment Date	Investigator’s Initials

MDS UPDRS Score Sheet

1.A	Source of information	<input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Caregiver <input type="checkbox"/> Patient + Caregiver	3.3b	Rigidity– RUE	
			3.3c	Rigidity– LUE	
Part I			3.3d	Rigidity– RLE	
1.1	Cognitive impairment		3.3e	Rigidity– LLE	
1.2	Hallucinations and psychosis		3.4a	Finger tapping– Right hand	
1.3	Depressed mood		3.4b	Finger tapping– Left hand	
1.4	Anxious mood		3.5a	Hand movements– Right hand	
1.5	Apathy		3.5b	Hand movements– Left hand	
1.6	Features of DDS		3.6a	Pronation- supination movements– Right hand	
1.6a	Who is filling out questionnaire	<input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Caregiver <input type="checkbox"/> Patient + Caregiver	3.6b	Pronation- supination movements– Left hand	
			3.7a	Toe tapping–Right foot	
1.7	Sleep problems		3.7b	Toe tapping– Left foot	
1.8	Daytime sleepiness		3.8a	Leg agility– Right leg	
1.9	Pain and other sensations		3.8b	Leg agility– Left leg	
1.10	Urinary problems		3.9	Arising from chair	
1.11	Constipation problems		3.10	Gait	
1.12	Light headedness on standing		3.11	Freezing of gait	
1.13	Fatigue		3.12	Postural stability	
Part II			3.13	Posture	
2.1	Speech		3.14	Global spontaneity of movement	
2.2	Saliva and drooling		3.15a	Postural tremor– Right hand	
2.3	Chewing and swallowing		3.15b	Postural tremor– Left hand	
2.4	Eating tasks		3.16a	Kinetic tremor– Right hand	
2.5	Dressing		3.16b	Kinetic tremor– Left hand	
2.6	Hygiene		3.17a	Rest tremor amplitude– RUE	
2.7	Handwriting		3.17b	Rest tremor amplitude– LUE	
2.8	Doing hobbies and other activities		3.17c	Rest tremor amplitude– RLE	
2.9	Turning in bed		3.17d	Rest tremor amplitude– LLE	
2.10	Tremor		3.17e	Rest tremor amplitude– Lip/jaw	
2.11	Getting out of bed		3.18	Constancy of rest	
2.12	Walking and balance			Were dyskinesias present	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
2.13	Freezing			Did these movements interfere with ratings?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
3a	Is the patient on medication?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes		Hoehn and Yahr Stage	
3b	Patient’s clinical state	<input type="checkbox"/> Off <input type="checkbox"/> On	Part IV		
3c	Is the patient on Levodopa?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	4.1	Time spent with dyskinesias	
3.C1	If yes, minutes since last dose:		4.2	Functional impact of dyskinesias	
Part III			4.3	Time spent in the OFF state	
3.1	Speech		4.4	Functional impact of fluctuations	
3.2	Facial expression		4.5	Complexity of motor fluctuations	
3.3a	Rigidity– Neck		4.6	Painful OFF-state dystonia	

July 1, 2008

Copyright © 2008 Movement Disorder Society. All rights reserved.
 This chart may not be copied, distributed or otherwise used in whole or in part without prior written consent of the Movement Disorder Society