

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LETICIA CRISTINE RIBAS

COMPORTAMENTO IMPULSIVO-COMPULSIVO EM PORTADORES DA  
DOENÇA DE PARKINSON EM USO DA MEDICAÇÃO ANTIPARKINSONIANA

CURITIBA - PR

2019

LETICIA CRISTINE RIBAS

COMPORTAMENTO IMPULSIVO-COMPULSIVO EM PORTADORES DA  
DOENÇA DE PARKINSON EM USO DA MEDICAÇÃO ANTIPARKINSONIANA

Dissertação apresentada ao curso de pós-graduação em  
Farmacologia, Setor de Ciências Biológicas, Universidade  
Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do  
título de Mestre em Farmacologia

Orientador: Prof. Dr. Maria Aparecida Barbato Frazão Vital

Co-orientador: Prof. Dr. Roberto Andreatini

CURITIBA

2019

Universidade Federal do Paraná. Sistema de Bibliotecas.  
Biblioteca de Ciências Biológicas.

(Giana Mara Seniski Silva – CRB/9 1406)

Ribas, Leticia Cristine

Comportamento impulsivo-compulsivo em portadores da doença de Parkinson em uso da medicação antiparkinsoniana. / Leticia Cristine Ribas. – Curitiba, 2019.

54 p.: il.

Orientador: Maria Aparecida Barbato Frazão Vital

Coorientador: Roberto Andreatini

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia.

1. Doença de Parkinson 2. Comportamento compulsivo 3. Comportamento impulsivo 4. Levodopa I. Título II. Vital, Maria Aparecida Barbato Frazão, 1964- III. Andreatini, Roberto IV. Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Biológicas. Programa de PósGraduação em Farmacologia.

CDD (22. ed.) 616.833

## TERMO DE APROVAÇÃO

LETICIA CRISTINE RIBAS

COMPORTAMENTO IMPULSIVO-COMPULSIVO EM PORTADORES DE  
DOENÇA DE PARKINSON EM USO DA MEDICAÇÃO ANTIPARKINSONIANA

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia no programa de pós-graduação em Farmacologia, Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná, pela seguinte banca examinadora:



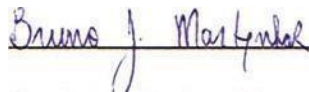
Prof. Orientadora: **Maria Aparecida Barbatto Frazão Vital**



Prof. Co-orientador: **Roberto Andreatini**



Prof. Avaliador: **Jannina Menezes Zanoveli**



Prof. Avaliador: **Bruno Jacson Martynhak**

Curitiba, 27 de março de 2019

Dedico esta dissertação aos pacientes da Associação Paranaense dos Portadores de Parkinsonismo com quem trabalhei durante a execução deste trabalho e pude conhecer um pouco de suas histórias e aprender mais sobre a Doença de Parkinson.

Dedico às minhas filhas, Lara e Maria Clara, que me acompanharam nestes anos de estudo e me motivaram a sempre seguir adiante.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por me permitir estar realizando esta pesquisa.

Agradeço à Universidade Federal do Paraná que me possibilitou meus estudos na graduação e pós-graduação. Meu sincero respeito à Instituição.

Agradeço à minha orientadora, prof. Maria, por toda a sua dedicação, apoio, correções e incentivos.

Agradeço ao meu co-orientador, prof. Roberto, por todo o apoio e discussões.

Agradeço a todo o corpo docente da Farmacologia, sempre inspiradores e dedicados ao ensino e à pesquisa.

Agradeço à prof Janaína Menezes Zanoveli e ao prof Bruno Jacson Martynhak pelas correções, discussões e incentivos.

Agradeço aos meus colegas pela amizade e colaboração, principalmente Caroline Nogozzeki e Deborah Galvão.

Agradeço à Associação Paranaense dos Portadores de Parkinsonismo, principalmente Dra Renata Ramina, Elise Aubert-Valero e Vanessa Szuba, por toda a gentileza e por me permitir a realização da pesquisa no local.

Agradeço aos pacientes da Associação Paranaense dos Portadores de Parkinsonismo por toda a paciência no momento da execução das entrevistas.

Agradeço à Samanta da Rocha e Bruna Almeida que possibilitaram a realização da testagem neuropsicológica.

Agradeço às minhas filhas, meu marido e minha mãe pela compreensão nos períodos em que me ausentei para estudar.

## RESUMO

Os transtornos impulsivos-compulsivos representam sintomas psiquiátricos com graves consequências para o indivíduo e sua família. Algumas das medicações prescritas para os pacientes com doença de Parkinson, como o pramipexol, podem ter como efeitos colaterais o desencadeamento dos comportamentos impulsivos-compulsivos. O estudo investigou o potencial das medicações antiparkinsonianas na indução dessas mudanças comportamentais em 50 portadores da doença de Parkinson. O comportamento dos pacientes foi avaliado com o uso do Questionário para Transtornos Impulsivos-Compulsivos na Doença de Parkinson (QUIP-C), Escala de Impulsividade de Barrat (BIS-11), Escala de Depressão Geriátrica (GDS-15), Escala de Mania de Young (YMRS) e através da testagem neuropsicológica Bateria de Avaliação Frontal (FAB). O estudo mostrou a alta frequência dos comportamentos impulsivos-compulsivos nos pacientes avaliados, as dimensões da impulsividade apresentadas, além dos vários fatores relacionados com o desencadeamento dos sintomas impulsivos-compulsivos na doença de Parkinson.

Palavras-chave: comportamento impulsivo-compulsivo, doença de Parkinson, pramipexol, levodopa.

## ABSTRACT

Impulsive-compulsive behaviors represent psychiatric symptoms with serious consequences for the individual and family. Some of the medications prescribed to patients with Parkinson's disease, such as pramipexole, are held liable for the induction of impulsive-compulsive behaviors. This study investigates the potential of antiparkinsonians medications in the induction of these behavioral changes.

We evaluated 50 patients with Parkinson's disease. The behavior was assessed with the use of the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in

Parkinson's Disease (QUIP-C), Barrat Impulsiveness Scale (BIS-11), Geriatric Depression Scale (GDS-15), Young Mania Rating Scale (YMRS) and Frontal Assessment Battery (FAB). The study shows the high frequency of impulsivecompulsive behaviors in the patients evaluated, the dimensions of impulsivity presented, as well as the several factors related to impulsivecompulsive symptoms in Parkinson's disease.

Key-words: impulsive-compulsive behavior, Parkinson's disease, pramipexole, levodopa.



## **LISTA DE ABREVIATURAS**

DP - Doença de Parkinson

CIC - Comportamento Impulsivo-Compulsivo

Não CIC - Ausência de Comportamento Impulsivo-Compulsivo

QUIP-C - Questionário para Transtornos Impulsivos-Compulsivos na Doença de Parkinson

TCI - Transtornos do Controle dos Impulsos

CC - Compulsividade Comportamental

CM - Compulsividade medicamentosa

BIS-11 - Escala de Impulsividade de Barrat

CI - Controle inibitório

NP - Não-planejamento

GDS-15 - Escala de Depressão Geriátrica

YMRS - Escala de Mania de Young

FAB - Bateria de Avaliação Frontal

SIML - Similaridades

FLEX - Flexibilidade cognitiva

MOTOR - Série motora

IC - Instruções conflitantes

GO/NGO - go/nongo

PRES - Preensão

Prx - Pramipexol

Ldopa - Levodopa

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	11
1.1 Doença de Parkinson	11
1.1.2 Etiopatogenia	11
1.1.3 Tratamento	11
1.2 Impulsividade	12
1.3 Compulsividade	13
1.4 Impulsividade e compulsividade na Doença de Parkinson	13
1.4.1 Etiologia	13
1.4.2 Transtornos do Controle dos Impulsos	15
1.4.3 Punding	15
1.4.4 Síndrome da Desregulação Dopaminérgica	16
1.5 Avaliação da Impulsividade/Compulsividade	16
1.5.1 BIS-11	16
1.5.2 QUIP-C	16
1.5.3 FAB	17
1.5.4 GDS-15/YMRS	17
<b>2 OBJETIVOS</b>	19
2.1 Objetivo Geral	19
2.2 Objetivos Específicos	19
<b>3 ARTIGO CIENTÍFICO</b>	20
<b>4 CONCLUSÕES</b>	38
4.1 Conclusão Geral	38
4.2 Conclusões Específicas	38
<b>5 REFERÊNCIAS</b>	39
<b>6 ANEXOS</b>	45
6.1 BIS-11	45
6.2 QUIP-C	47
6.3 FAB	49

6.4 GDS-15	50
6.5 YMRS	51

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 DOENÇA DE PARKINSON

A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa, heterogênea na sua apresentação e caracterizada por bradicinesia, tremor de repouso, rigidez muscular e distúrbios do reflexo postural. Os déficits motores geralmente são precedidos por sintomatologias não motoras como hiposmia, transtorno comportamental do sono REM, constipação e transtornos do humor. A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa de ocorrência mais frequente, sendo a primeira a doença de Alzheimer. A idade de início da doença é variável com sintomas em idades mais precoces como na terceira década ou início muito mais tardio (Obeso et al, 2017).

### 1.1.2 ETIOPATOGENIA

A degeneração progressiva que ocorre na doença de Parkinson está relacionada à perda neuronal dopaminérgica em neurônios que se projetam da *substantia nigra pars compacta* ao striatum (Alvarsson et al, 2015). Esta perda neuronal está associada com gliose e com a presença de Corpos de Lewy, inclusões intraneuronais eosinofílicas, cujo principal componente são as  $\alpha$ sinucleínas, proteínas pré-sinápticas sugestivas de ação neurotóxica (Przedborski et al, 2017).

### 1.1.3 TRATAMENTO

O tratamento sintomático tem como objetivo o aumento da atividade dopaminérgica que pode ser realizado através de várias classes de drogas, os precursores de dopamina (levodopa), os inibidores da catecolortometiltransferase (COMT) que reduzem a degradação dopaminérgica (entacapone, tolcapone), os inibidores da monoamina oxidase (MAO) também agindo na redução da degradação dopaminérgica (selegiline, rasagiline) e os agonistas dopaminérgicos (pramipexole, ropinirole, rotigotine) (Connolly et al,

2003). O tratamento medicamentoso utilizado na doença de Parkinson pode causar efeitos adversos que incluem sinais e sintomas motores, como as discinesias e as flutuações motoras, e efeitos adversos não motores como os sintomas psiquiátricos relacionados aos transtornos impulsivos-compulsivos e síndromes psicóticas. Estudos relacionam esses sintomas motores e não motores dos antiparkinsonianos à excessiva ativação dos receptores dopaminérgicos (Evans et al, 2009).

## **1.2 IMPULSIVIDADE**

Os comportamentos impulsivos são caracterizados por alterações no processo volitivo e representam uma redução na fase de intenção até a fase de execução de um ato. O comportamento é incontrolável, sem ponderações, reflexões prévias e avaliação das consequências, além da falta de percepção da pessoa quanto à inadequação do ato (Dalgarrondo, 2008). Diferentes transtornos mentais apresentam como sintoma a impulsividade, demonstrando assim a heterogeneidade do seu aparecimento. A prevalência de transtornos mentais relacionados com a impulsividade é de 4,3% para a população brasileira. Na impulsividade observa-se a inabilidade em adiar uma gratificação, com os freios comportamentais representados pelas emoções básicas, pelas funções cognitivas e pela empatia, essa englobando o social e o comportamento moral. Os impulsos inatos e propulsores do comportamento são representados pelo desejo e pela agressividade. Seguindo estas observações, a impulsividade apresenta várias dimensões clínicas, podendo ser devida à instabilidade afetiva (transtorno afetivo bipolar), às falhas cognitivas (transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, síndromes demenciais), ao déficit empático (transtorno de personalidade antissocial), ao impulso hedônico (dependências comportamentais) e ao impulso agressivo (transtorno explosivo intermitente e comportamentos autolesivos) (Tavares et al, 2015).

A impulsividade é um comportamento que pode ser encontrado em vários transtornos psiquiátricos. Na definição de um comportamento impulsivo alguns aspectos devem ser observados: a redução na percepção das consequências

negativas geradas por um comportamento; as reações rápidas a um estímulo, sem um planejamento prévio e, por último, a dificuldade na avaliação das respostas de longo prazo. O comportamento impulsivo, quando definido como uma predisposição, representa não somente um ato e sim um padrão de comportamento, com suas implicações clínicas e forenses (Moeller et al., 2001).

### **1.3 COMPULSIVIDADE**

A compulsividade é caracterizada por ações inapropriadas e perseverantes evidenciando um prejuízo no controle comportamental, ou seja, dificuldade de inibição de uma ação, gerando desconforto subjetivo e uma tentativa de resistir ao ato. Após a realização do comportamento o paciente apresenta alívio temporário da ansiedade. A compulsividade geralmente se apresenta acompanhada de idéias obsessivas (Dalgarrondo,2008).

Os comportamentos impulsivos e compulsivos são estudados pertencendo a pólos opostos, mas dentro de um continuum quanto à possibilidade de controlá-los, onde a impulsividade é representada por déficits no controle comportamental e, contrariamente, a compulsividade caracteriza-se como um controle comportamental excessivo. Além dessas observações, de maneira geral a busca por sensações é uma característica da impulsividade e a evitação se sofrimento é o que se observa na compulsividade (Oldham et al, 1996).

## **1.4 IMPULSIVIDADE E COMPULSIVIDADE NA DOENÇA DE PARKINSON**

### **1.4.1 ETIOLOGIA**

Os pacientes com doença de Parkinson apresentam de forma muito frequente sintomas impulsivos, e os agonistas dopaminérgicos, principalmente o pramipexol, seriam os principais desencadeadores das dificuldades em processos inibitórios e planejamento de ação. O pramipexol é um agonista dopaminérgico com afinidade para os receptores D2 e D3 de dopamina, mas tem como principal alvo os receptores D3, local possivelmente responsável

pelos comportamentos impulsivos-compulsivos que surgem com o uso desta droga. A frequência dos transtornos impulsivos-compulsivos encontrada na doença de Parkinson e com o uso de agonistas dopaminérgicos é de 32% para o pramipexol, 22% para rotigotina, 16% para a pergolida e 6,8% para bromocriptina, com as frequências mais elevadas relacionadas com a estimulação seletiva D3 (Seeman, 2015). O pramipexol também está relacionado com atividades antidepressivas. Em um estudo com animais utilizando-se o modelo inflamatório de depressão induzido por LPS, o pramipexol foi capaz de melhorar os sintomas depressivos, o que não foi relacionado com a ativação dos receptores D2, mas sim por uma possível atividade antiinflamatória (Lieberknecht et al, 2016). Na prática clínica com o pramipexol, este pode melhorar os sintomas depressivos em pacientes com ou sem doença de Parkinson e até mesmo induzir a um estado de hipomania em alguns casos, com possibilidade de aumento da impulsividade por este mecanismo (Aiken, 2007). Estudos em modelo animal também evidenciaram o pramipexol aumentando os níveis dos fatores neurotróficos, BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) e o GDNF (*glial-derived neurotrophic factor*), justificando assim também a atividade antidepressiva da droga (Li C et al, 2010). Entre outras drogas utilizadas especificamente para o tratamento da doença de

Parkinson, a levodopa é também uma das mais implicadas no desencadeamento de comportamentos impulsivos e compulsivos (Evans et al, 2009). O estudo de Antonelli et al avaliou com o uso de neuroimagem funcional (PET) a resposta a testes neuropsicológicos (Tomada de Decisão e Go/NonGo) antes e após o uso de pramipexol. Observou-se que o pramipexol aumenta a impulsividade no Teste de Tomada de Decisão através da ativação dos córtex pré-frontal e córtex cingulado posterior, ou seja, afetando de forma muito mais pronunciada a impulsividade cognitiva do que a impulsividade motora avaliada pelo Teste Go/NonGo. Este estudo demonstra que a impulsividade comportamental não é afetada de maneira uniforme, com os seus componentes cognitivos sofrendo maior alteração (Antonelli et al, 2014). O estudo de Engeln et al avaliou o comportamento impulsivo de ratos antes e após a lesão viral nigroestriatal e observou a impulsividade premorbida em interação com a extensão do processo degenerativo, ou seja, esses representam outros fatores

que interagem com a terapia dopaminérgica no surgimento da impulsividade (Engeln et al, 2016). Sendo assim, segundo estudos clínicos, os pacientes mais vulneráveis aos efeitos colaterais não-motores são aqueles do sexo masculino, com idade não muito avançada, tendo doença de longa duração e com história pessoal ou familiar de comportamento impulsivo, transtorno bipolar ou abuso de substâncias, além de certas características da personalidade que estão mais propensas à impulsividade (Evans et al, 2009).

Na avaliação dos comportamentos impulsivos deve-se levar em conta as funções executivas, responsáveis por todo o planejamento de ação. As disfunções cognitivas estão presentes na doença de Parkinson durante toda a sua evolução e desde as fases iniciais. As manifestações cognitivas não estão necessariamente relacionadas com demência, sendo as disfunções executivas, lentificação em processos decisórios, déficit de memória e visuoespaciais os mais frequentemente observados (Miotto et al, 2017). O estudo de Bentivoglio et al investigou a cognição de pacientes com doença de Parkinson e transtornos do controle dos impulsos e não observou significativa relação entre as variáveis cognição e impulsividade, mas houve uma pior performance dos pacientes nos testes neuropsicológicos, notadamente no subtteste Go/NonGo da FAB, revelando disfunções frontais (Bentivoglio et al, 2013). O estudo conduzido por Marconi et al pontuou que alterações cognitivas na doença de Parkinson são menos frequentes que específicas alterações no lobo frontal, com 29% dos pacientes apresentando disfunções frontais quando avaliados pela FAB, mais sensível a danos frontais, do que 11% dos pacientes apresentando outras disfunções cognitivas detectadas através do Mini Exame do Estado Mental (MMSE) (Marconi et al, 2012).

#### **1.4.2 TRANSTORNOS DO CONTROLE DOS IMPULSOS**

Na doença de Parkinson os transtornos do controle dos impulsos que incluem o jogo patológico, a hipersexualidade, a compra e o comer compulsivo são os mais frequentemente identificados. A prevalência dos transtornos do controle dos impulsos em pacientes com doença de Parkinson em tratamento é de 14% e aumenta para 17,1% naqueles que fazem uso de agonistas dopaminérgicos (Evans et al, 2009).



### **1.4.3 PUNDING**

*Punding* são estereotípias motoras, inicialmente descritos nos dependentes de psicoestimulantes (anfetamina e cocaína) e caracterizados por atividades repetitivas como colecionar e ordenar objetos (pedras), desmontar e montar relógios, escrever e categorizar informações, escovar excessivamente o cabelo e limpar o rosto (*grooming behaviors*), por exemplo. As estereotípias ocorrem em cerca de 14% dos pacientes com doença de Parkinson e em 30% daqueles que recebem doses maiores do que 800 mg de levodopa ao dia. Os pacientes que apresentam este quadro clínico podem negligenciar as suas necessidades fisiológicas e ter ou não *insight* do seu comportamento, também não relatam ansiedade associada e alguns descrevem as estereotípias como prazerosas (Rusyniak, 2011).

### **1.4.4 SÍNDROME DA DESREGULAÇÃO DOPAMINÉRGICA**

A síndrome da desregulação dopaminérgica é caracterizada pelo uso compulsivo de medicações que atuam aumentando a atividade dopaminérgica e está relacionada com comportamentos agressivos, inquietação motora/acatisia, hipomania e risco de suicídio. A ocorrência da adicção a fármacos dopaminérgicos é de 4% nos portadores da doença de Parkinson e está associada a sintomas depressivos, uso de álcool e história prévia de uso de drogas (Evans et al, 2009).

## **1.5 AVALIAÇÃO DA IMPULSIVIDADE-COMPULSIVIDADE**

### **1.5.1 BIS-11**

A Escala de Impulsividade de Barrat (BIS-11) foi proposta por Ernest Barrat em 1959 para a avaliação das diferentes dimensões da impulsividade. A BIS-11 é um questionário de auto-aplicação composto por 30 itens que podem ser respondidos de acordo com uma escala Lickert de 4 pontos: 1 = raramente ou nunca; 2 = às vezes; 3 = frequentemente; 4 = quase sempre ou sempre. Os escores variam de 30 a 120 pontos e quanto mais altos forem maior é a impulsividade. O ponto de corte para o escore total é de 61 pontos e para os

escores parciais de não-planejamento e controle inibitório, 18 e 38 respectivamente. (Malloy-Diniz et al, 2015). ANEXO 1

### **1.5.2 QUIP-C**

O Questionário para Transtornos Impulsivos-Compulsivos na Doença de Parkinson (QUIP-C) é um instrumento auto-administrável de triagem, padrãoouro, para comportamentos impulsivos-compulsivos específicos da doença de Parkinson. O questionário é dividido em 3 itens: o item 1 avalia os transtornos do controle dos impulsos (jogos de azar, sexo, compras e comer compulsivo); o item 2 questiona sobre comportamentos compulsivos (punding e acumulações por exemplo); o item 3 avalia o uso compulsivo da medicação. A resposta para cada questão deve ser “sim” ou “não”, e somente um escore positivo já detecta sintomas que devem ser avaliados clinicamente (Krieger et al, 2017). ANEXO 2

### **1.5.3 FAB**

A Bateria de Avaliação Frontal (FAB) é um meio utilizado para a avaliação das funções executivas. A FAB foi proposta para a detecção de disfunções executivas através de 6 itens: similaridades, flexibilidade cognitiva, série motora, instruções conflitantes, go-no go e comportamento de preensão. Os 6 itens são avaliados com respostas que vão de 0 a 3, sendo 3 a melhor resposta. Os escores totais da FAB são correlacionados com o nível educacional, sendo 10,9 para 1 a 3 anos de escolaridade; 12,8 para 4 a 7 anos; 13,8 para 8 a 11 anos e 15,3 para 12 ou mais anos de escolaridade. ANEXO 3

### **1.5.4 GDS-15 E YMRS**

Como o estudo se propôs a avaliar as várias dimensões da impulsividade, a escala utilizada para a detecção de sintomas depressivos foi a Escala de Depressão Geriátrica (GDS-15) e para a avaliação de sintomas maníacos a Escala de Mania de Young (YMRS). A GDS-15 foi desenvolvida para a avaliação de idosos quanto à presença ou não de sintomas depressivos. A sua versão reduzida é composta de 15 itens cuja resposta é escolhida entre “sim” e

“não”, com valores de 0 ou 1. Num total acima de 5 existe a suspeita de sintomas depressivos. ANEXO 4

A YMRS é uma entrevista semi-estruturada para a identificação e avaliação da gravidade de sintomas maníacos. A escala é composta de 11 itens: humor e afeto; atividade motora/energia aumentada; interesse sexual; sono; irritabilidade; fala (velocidade e quantidade); linguagem; conteúdo do pensamento; comportamento disruptivo agressivo; aparência; insight. O entrevistador avalia as condições do paciente no momento da entrevista a partir do seu relato e observação direta. A resposta escolhida pelo examinador varia de 0 a 4, com a possibilidade de escolha do item “não avaliado”. A pontuação de 0-11 significa eutímia ou sintomas em remissão; 12-19 sintomas de hipomania; >20 sintomas de mania (quanto maior o escore, mais grave é o quadro clínico). ANEXO 5

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar em portadores da doença de Parkinson os comportamentos impulsivos e compulsivos e sua relação com a terapêutica antiparkinsoniana.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1-Estudar as alterações comportamentais do espectro impulsivo-compulsivo que podem se apresentar nos pacientes com doença de Parkinson.

2-Esclarecer as dimensões do comportamento impulsivo na doença de Parkinson.

### 3 ARTIGO CIENTÍFICO

Os materiais e métodos, resultados, discussão e referências bibliográficas encontram-se no artigo científico que foi submetido à revista *Movement Disorders*.

#### **Impulsive-compulsive behavior in patients of Parkinson's disease with use of antiparkinsonians medication**

Letícia C. Ribas, Samanta F. B. da Rocha, Bruna de A. Almeida, Roberto Andreatini, Maria A. B. F. Vital

Pharmacology Department, Federal University of Paraná, Brazil

#### ABSTRACT

Impulsive-compulsive behaviors represent psychiatric symptoms with serious consequences for the individual and family. Some of the medications prescribed to patients with Parkinson's disease, such as pramipexole, are held liable for the induction of impulsive-compulsive behaviors. This study investigates the potential of antiparkinsonians medications in the induction of these behavioral changes.

We evaluated 50 patients with Parkinson's disease. The behavior was assessed with the use of the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in

Parkinson's Disease (QUIP-C), Barrat Impulsiveness Scale (BIS-11), Geriatric Depression Scale (GDS-10), Young Mania Rating Scale (YMRS) and Frontal Assessment Battery (FAB). The study shows the high frequency of impulsivecompulsive behaviors in the patients evaluated, the dimensions of impulsivity presented, as well as the several factors related to impulsivecompulsive symptoms in Parkinson's disease.

Key-words: impulsive-compulsive behavior, Parkinson's disease, pramipexole, levodopa.

Abbreviations: QUIP-C, Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease; ID, impulsive disorders; CB, compulsive behavior; CD, compulsive drugs; BIS-11, Barrat Impulsiveness Scale; IC, inhibitory control; NP, non-planning; GDS-15, Geriatric Depression Scale; YMRS, Young Mania Rating Scale; FAB, Frontal Assessment Battery; SIML, similarities; FLEX, cognitive flexibility; MOTOR, motor series; CI, conflicting instructions; GO/NGO, go/non go; PREH, prehension behavior; ICB, impulsive-compulsive behavior; non-ICB, absence of impulsive-compulsive behavior; Ldopa, levodopa; Prx, pramipexole.

## 1.INTRODUCTION

Parkinson's disease is a heterogeneous disorder characterized by bradykinesia, rest tremor, muscle rigidity and postural reflex disturbances, as well as non-motor deficits such as cognitive impairment, behavioral changes and sleep disorders (Obeso et al, 2017). Progressive degeneration in Parkinson's disease occurs due to dopaminergic neuronal loss in neurons projecting from the *substantia nigra pars compacta* to the striatum (Alvarsson et al, 2015). Symptomatic treatment, which aims to increase dopaminergic activity, can be achieved through various drug classes, dopamine precursors (levodopa), catechol-ortho-methyltransferase inhibitors that reduce dopaminergic (entacapone, tolcapone) degradation, monoamine oxidase inhibitors also acting to reduce dopamine degradation (selegiline, rasagiline) and dopaminergic agonists (pramipexole, ropinirole, rotigotine) (Connolly et al, 2003). The drug treatment used in Parkinson's disease can have as adverse effects both motor signs and symptoms (dyskinesias and motor fluctuations), as non-motor symptoms (impulsive-compulsive disorders and psychotic syndrome). Studies relate these motor and non-motor symptoms to an excessive activation of dopaminergic receptors (Evans et al, 2009).

Patients most vulnerable to non-motor side effects related to impulsivity are men, not very advanced, having a long-term illness and a personal or family history of impulsive behavior, bipolar disorder or substance abuse, in addition to certain personality traits that are more prone to difficulties in planning (Engeln et al, 2016). The use of substances that stimulate dopaminergic activity may trigger disorders of impulse control, stereotypies (punding) and dopaminergic

dysregulation syndrome. In Parkinson's disease, impulse control disorders that include pathological gambling, hypersexuality, buying, and compulsive eating are the most frequently identified. The prevalence of impulse control disorders in patients with Parkinson's disease under treatment is 14% and increases to 17.1% in those using dopaminergic agonists (Evans et al, 2009). Punding are motor stereotypies, initially described in psychostimulant dependents (amphetamine and cocaine) and characterized by repetitive activities such as collecting and ordering objects (stones), disassembling and assembling clocks, writing and categorizing information, excessive brushing and grooming behaviors, for example. Stereotypies occur in about 14% of patients with Parkinson's disease and in 30% of those receiving doses greater than 800 mg levodopa daily. Patients who present this clinical features may neglect their physiological needs and may or may not have insight into their behavior, they also do not report associated anxiety, and some describe stereotypies as pleasurable (Rusyniak, 2011). Dopaminergic dysregulation syndrome is characterized by the compulsive use of medications that increase dopaminergic activity and is related to aggressive behavior, motor restlessness / akathisia, hypomania and suicide risk. The occurrence of addiction to dopaminergic drugs is 4% in patients with Parkinson's disease and is associated with depressive symptoms, alcohol use and previous history of drug (Evans et al, 2009).

Pramipexole (Prx) is a dopaminergic agonist with affinity for D2 and D3 dopamine receptors, but its main target is D3 receptors, the site possibly responsible for the impulsive-compulsive behaviors that arise with the use of this drug. The frequency of impulsive-compulsive disorders found in Parkinson's disease and the use of dopaminergic agonists is 32% for Prx, 22% for rotigotine, 16% for pergolide and 6.8% for bromocriptine, with the highest frequencies related to selective stimulation D3 (Seeman, 2015). Prx is also related to antidepressant activities. In an animal study using an inflammatory model of depression induced by LPS, pramipexole was able to improve depressive symptoms, which was not related to the activation of D2 receptors, but to a possible anti-inflammatory activity (Lieberknecht et al, 2016). In clinical practice with Prx, this may improve depressive symptoms in patients with or without Parkinson's disease and even induce a state of hypomania in some cases

(Aiken, 2007). Studies in the animal model also showed pramipexole increasing levels of neurotrophic factors, BDNF (brain-derived neurotrophic factor) and GDNF (generic grown-derived neurotrophic factor), thus also justifying the antidepressant activity of the drug (Li C et al, 2010). Among other drugs used specifically for the treatment of Parkinson's disease, levodopa is also one of the most involved in triggering impulsive and compulsive behaviors (ICB) (Evans, 2009).

Cognitive dysfunctions are present in Parkinson's disease throughout its evolution or even early in the disease. Cognitive manifestations are not necessarily related to dementia, which has a prevalence of around 40%. Executive dysfunction, slowness in decisions, visuospatial and memory disorders are more frequently observed in Parkinson's disease. Non-motor symptoms such as depressives and psychotics can also trigger cognitive changes in the patient (Miotto et al, 2017). A certain study investigating cognition in patients with Parkinson's disease and disorders of impulse control showed no significant relationship between the variables cognition and impulsivity, but there was a worse performance of the patients in the neuropsychological tests, notably in the go/no-go subtest of the Frontal Assessment Battery (FAB), thus revealing frontal dysfunctions (Bentivoglio, 2013). The study conducted by Marconi and colleagues points out that cognitive deficits are less frequent than specific alterations in the frontal lobe, with 29% of patients presenting frontal dysfunction that were evaluated by the Frontal Assessment Battery (FAB), more sensitive to frontal damage and 11 % of patients with other cognitive dysfunctions detected through the Mini Mental State Examination (MMSE) (Marconi et al, 2012).

The aim of this study was to determine the frequency of ICB in patients with Parkinson's disease, identifying their relationship with antiparkinsonian drugs. In addition, affective, cognitive and personality changes are evaluated and related to behavioral impulsivity.



## 2. MATERIAL AND METHODS

### 2.1 Patients

The assessment of impulsive-compulsive behavior was performed in 50 patients with Parkinson's disease using the drug therapy usually prescribed in this population. The study was carried out by Associação Paranaense dos Portadores de Parkinsonismo with outpatient men aged 55 to 85 years with clinical diagnosis of Parkinson's disease undergoing drug treatment and who agreed to participate in the study. Patients who presented a clinical picture that prevented collaboration, such as an advanced dementia course, were excluded from the study. The study project was Plataforma Brasil and approved by Comitê de Ética da Universidade Federal do Paraná (CAAE: 74881517.0.0000.0102).

### 2.2 Instruments

Impulsive-compulsive behavior will be evaluated through scales: Barrat Impulsiveness Scale (BIS-11), Young Mania Rating Scale (YMRS), Geriatric Depression Scale (GDS-15) and Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease (QUIP C). The neuropsychological tests that will be performed belong to the Frontal Assessment Battery (FAB).

QUIP-C is a self-administered screening instrument for impulsive-compulsive behaviors in Parkinson's disease. The questionnaire is divided into three items: item 1 evaluates impulsive behaviors (gambling, sex, shopping and eating); item 2 assesses compulsive behaviors (punding, hobbyism and walkabout); item 3 evaluates the compulsive use of medication. The answer to each question should be "yes" or "no," and a positive score already detects symptoms that should be evaluated clinically (Krieger et al, 2017). The BIS-11 is a self-report questionnaire composed of 30 items that must be answered according to a four-point Likert scale: 1 = rarely or never; 2 = sometimes; 3 = frequently; 4 = almost always or always. The score ranges from 30 to 120 points and the higher the scores the greater the impulsivity. For the total score the cut-off point is 61 and, for partial non-planning and inhibitory control scores, 18 and 38, respectively (Malloy-Diniz et al, 2015). GDS-15 was developed for the evaluation of the elderly regarding the presence or absence of depressive symptoms. Its reduced version is composed of 15 items whose answer is chosen between "yes" and

"no", with values of 0 or 1. In a total above 5 there is suspicion of depressive symptoms (Paradela et al, 2005). The YMRS is a semi-structured interview for the identification and evaluation of the severity of manic symptoms. The scale is composed of 11 items: elevated mood; motor activity / increased energy; sexual interest; sleep; irritability; speech (rate and amount); language; content of thought; aggressive behavior; appearance; insight. The interviewer assesses the patient's conditions at the time of the interview from his or her direct observation and observation. The answer chosen by the examiner ranges from 0 to 4, with the possibility of choosing the item "not evaluated". A score of 0-11 means euthymia or symptoms in remission; 12-19 symptoms of hypomania; > 20 symptoms of mania (the higher the score, the worse the clinical case) (Vilela et al, 2005). The FAB was proposed for the detection of executive dysfunctions through 6 items: similarities, cognitive flexibility, motor series, conflicting instructions, gonogo and prehension behavior. The 6 items are evaluated with answers ranging from 0 to 3, with 3 being the best answer. The total FAB scores are correlated with the educational level, being 10.9 for 1 to 3 years of schooling; 12.8 for 4 to 7 years; 13.8 for 8 to 11 years and 15.3 for 12 or more years of schooling (Beato et al, 2012).

### 2.3 Statistics

Data were analyzed using the IBM SPSS Statistics v.25.0 software. Armonk, NY: IBM Corp. Categorical variables were described by frequency distributions and quantitative variables by means and standard deviations. Groups defined by drugs were compared using Pearson's chi-square test (categorical variables). One-way analysis of variance or nonparametric Kruskal-Wallis test was used for quantitative variables. Normality of the data distribution was evaluated using Shapiro-Wilk's test. P-values <0.05 were considered statistically significant.

## 3. RESULTS

### 3.1 Clinical and socio-demographic data

The sample included 50 patients with Parkinson's disease divided into three drug groups: Ldopa (n = 19), Ldopa+Prx+others (n = 19) and Ldopa+others (n = 12). The mean and standard deviation of the age of all patients is  $70 \pm 8.7$  years

and there was no statistical difference regarding the age of the patients and the drug groups. About the time of illness, there was a statistical difference ( $p=0.037$ ) between the Ldopa and Ldopa+others groups where the addition of other drugs to the initial treatment with levodopa is generally observed during the progression of the disease. Regarding education level, despite the observation of higher percentages of patients with elementary schooling in the Ldopa+Prx+others (47.4%) and Ldopa+others (50.0%) groups, and patients graduated in the Ldopa group (52.6%), there was no statistical difference between the groups. The results can be seen in table 1.

Table 1. Clinical and socio-demographic data

Variable	All (n=50)	Drug			p*
		Ldopa (n=19)	Ldopa+Prx+others (n=19)	Ldopa+others (n=12)	
Age (years)	70.0 ± 8.7	72.6 ± 6.4	66.5 ± 8.1	71.3 ± 11.3	0.074
Illness time (years)	9.1 ± 5.4	7.1 ± 5.0	9.2 ± 4.5	12.2 ± 6.1	0.037*
Education -					
Elementary school	21 (42)	6 (31.6)	9 (47.4)	6 (50.0)	
- High school	14 (28)	3 (15.8)	6 (31.6)	5 (41.7)	
- Graduate	15 (30)	10 (52.6)	4 (21.1)	1 (8.3)	0.080

Results described as mean ± standard deviation or frequency (percent)

\*Student's t test or non-parametric Kruskal-Wallis test,  $p<0.05$

Illness time (Ldopa x Ldopa+Prx+others:  $p=0.093$ ; Ldopa x Ldopa+others:  $p=0.012$ ; Ldopa+Prx+others x Ldopa+others:  $p=0.269$ ) Abbreviations: Ldopa, levodopa; Prx, pramipexole.

The term "others" refers to the following drugs: amantadine, selegiline, entacapone, rotigotine and rasagiline.

### 3.2 Instruments

The 50 patients with Parkinson's disease were evaluated by the application of QUIP-C, BIS-11, GDS-15, YMRS and FAB.

QUIP-C detected ICB in 34 (68%) patients of the total sample. In the Ldopa group, 52.6% of the patients presented ICB, in the Ldopa+Prx+others group, 73.7% of the patients and in the Ldopa+others group, 83.3% of the patients, but there was no statistical difference between the groups ( $p = 0.162$ ). Evaluating

the subdivisions of the QUIP-C, 26 (48%) of the patients had ICD, 22 (44%) presented BC and 9 (18%) had DC. Among the drug groups there was no statistical difference regarding the presence of ICD and BC. About DC there were statistically significant differences ( $p = 0.035$ ) with Ldopa and Ldopa+others, respectively, presenting 5.3% and 41.7%, respectively, with behavioral symptoms.

With the application of BIS-11, 27 (54%) patients presented behavioral impulsivity, with statistical difference ( $p = 0.011$ ) in the Ldopa (68.4%) and Ldopa+others (16.7%) groups. In the subdivision of BIS-11, 31 (62%) patients had difficulties in inhibitory control, with no statistical difference between the drug groups, and 23 (46%) patients had difficulty in planning the action, with statistical difference ( $p = 0.045$ ) between the Ldopa groups with 31.6%, the Ldopa+Prx+others with 68.4% and the Ldopa+others with 33.3%.

Of the 50 patients in the sample, 27 (54%) of the patients had depressive symptoms according to GDS-15, but there was no statistical difference between the drug groups ( $p = 0.244$ ).

In the detection of executive dysfunctions by FAB, patients presented alterations in all six items of the test evaluated, but there was no statistical difference between the three drug groups. The results can be seen in table 2.

The results of YMRS were negative for the presence of manic symptoms and therefore are not represented in table 2.

Table 2: Instruments

Variable	Classif	All (n=50)	Drug			p*
			Ldopa (n=19)	Ldopa+Prx/others (n=19)	Ldopa+others (n=12)	
<b>QUIP C</b>						
	ICB	34 (68)	10 (52.6)	14 (73.7)	10 (83.3)	
	Non-ICB	16 (32)	9 (47.4)	5 (26.3)	2 (16.7)	0.162
ICD	No	24 (48)	10 (52.6)	10 (52.6)	4 (33.3)	
	Yes	26 (52)	9 (47.4)	9 (47.4)	8 (66.7)	0.506
BC	No	28 (56)	14 (73.7)	7 (36.8)	7 (58.3)	
	Yes	22 (44)	5 (26.3)	12 (63.2)	5 (41.7)	0.072
DC	No	41 (82)	18 (94.7)	16 (84.2)	7 (58.3)	
	Yes	9 (18)	1 (5.3) a	3 (15.8) ab	5 (41.7) b	0.035*
<b>BIS-11 Total</b>						
	<61	23 (46)	6 (31.6)	7 (36.8)	10 (83.3)	
	≥61	27 (54)	13 (68.4) a	12 (63.2) ab	2 (16.7) b	0.011*
IC	<38	19 (38)	5 (26.3)	7 (36.8)	7 (58.3)	
	≥38	31 (62)	14 (73.7)	12 (63.2)	5 (41.7)	0.200
NP	<18	27 (54)	13 (68.4)	6 (31.6)	8 (66.7)	
	≥18	23 (46)	6 (31.6) a	13 (68.4) b	4 (33.3) ab	0.045*
<b>GDS-15</b>						
	<5	23 (46)	8 (42.1)	7 (36.8)	8 (66.7)	
	≥5	27 (54)	11 (57.9)	12 (63.2)	4 (33.3)	0.244
<b>FAB</b>						
SIML	Non normal	11 (22)	5 (26.3)	4 (21.1)	2 (16.7)	
	Normal	39 (78)	14 (73.7)	15 (78.9)	10 (83.3)	0.813
FLEX	Non normal	13 (26)	6 (31.6)	3 (15.8)	4 (33.3)	
	Normal	37 (74)	13 (68.4)	16 (84.2)	8 (66.7)	0.433
MOTOR	Non normal	22 (44)	9 (47.4)	5 (26.3)	8 (66.7)	
	Normal	28 (56)	10 (52.6)	14 (73.7)	4 (33.3)	0.082
IC	Non normal	16 (32)	8 (42.1)	3 (15.8)	5 (41.7)	
	Normal	34 (68)	11 (57.9)	16 (84.2)	7 (58.3)	0.157
GO/NGO	Non normal	27 (54)	11 (57.9)	10 (52.6)	6 (50.0)	
	Normal	23 (46)	8 (42.1)	9 (47.4)	6 (50.0)	0.901
PREH	Non normal	5 (10)	4 (21.1)	0 (0)	1 (8.3)	
	Normal	45 (90)	15 (78.9)	19 (100)	11 (91.7)	0.094

\*Chi-square test, p&lt;0.05

Abbreviations: QUIP C, questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease; ICB, impulsive-compulsive behavior; ICD, impulse control disorders; BC, behavioral compulsion; DC, drug compulsion; BIS-11, Barrat Impulsiveness Scale; IC, inhibitory control; NP, nonplanning;

GDS-15, Geriatric Depression Scale; FAB, Frontal Assessment Battery; SIML, similarities; FLEX, cognitive flexibility; MOTOR, motor series; IC, conflicting instructions; GO/NGO, inhibitory control; PREH, prehension behavior.

The relationship between the QUIP-C and BIS-11 instruments was evaluated and it was observed that of the 23 patients presenting BIS  $\geq$  61 (more impulsive), 82.6% presented ICB evaluated by QUIP-C. Of the 27 patients with BIS-11  $<$  61 (less impulsive), only 15 (55.6%) presented ICB. This difference is statistically significant ( $p = 0.041$ ).

#### 4. DISCUSSION

In the present study, the frequency of ICB in patients with Parkinson's disease occurred in 68% of patients in the application of QUIP-C. Behavioral impulsivity was present in 54% of patients in the use of BIS-11. QUIP-C questions the patient about the presence of symptoms within the impulsive-compulsive spectrum that are related to Parkinson's disease, unlike BIS-11, which is an instrument that evaluates impulsive behavior as a personality trait and not specific to the Parkinson's disease.

In the subdivisions of the QUIP-C, the ICD represented by gambling, compulsion for sex, shopping and food, were present in 26 (52%) of the patients with ICB and the BC in 22 (44%) of the patients, but not occurring statistical difference between the drug groups. Regarding DC, it occurred in 9 (18%) patients with ICB and was more present in the Ldopa+others with 5 (41.7%) patients ( $p = 0.035$ ). Dopaminergic dysregulation syndrome is related to the compulsive use of dopaminergic medications and can occur in patients with Parkinson's disease who present a longer duration of disease and who use higher doses of Ldopa (Evans et al, 2009). The Ldopa+others group had a longer disease duration, around  $12.2 \pm 6.1$  years, which may be related to a higher presence of DC in this group.

The BIS-11 was the instrument used to detect impulsive behavior. A total of 27 (54%) patients presented behavioral impulsivity, with a higher frequency of occurrence in the Ldopa and Ldopa+Prx+others groups, 68.4% and 63.2% respectively, and 16.7% in the Ldopa+others group ( $p = 0.011$ ). About the difficulty of action planning evaluated by the BIS-11, a greater dysfunctionality

was observed in the Ldopa+Prx+others group, with 68.4% of the patients compromised ( $p = 0.045$ ). In inhibitory control, 68% of the patients presented difficulties, but between the drug groups there was no statistical difference. To understand the impulsivity associated with Parkinson's disease, it is necessary to analyze the various factors that may contribute to its onset. It should be taken into account the premorbid impulsivity and its own interaction with the extent of neurodegeneration, in addition to the response to dopaminergic therapy (Engeln et al, 2016). This observation also highlights the presence of different dimensions of impulsivity affected in Parkinson's disease and that the behavioral changes of dopaminergic therapy may be very different among patients regarding the onset of ICB (Antonelli et al, 2014). This may explain why, unlike other clinical studies, the use of pramipexole was not determinant in this evaluation for the appearance of the behavioral changes studied.

In the study, when these two instruments were related, approximately 82.6% of BIS-11 impulsive patients also presented ICB with the QUIP-C, and about 55.6% did not impulsive through the BIS-11 had QUIP-C positive. That is, the presence of impulsive characteristics in the personality was shown to be marked in the appearance of ICB ( $p = 0.041$ ). Thus, the personality of the patient is directly related to these behavioral characteristics and the medication ends up intensifying risk behaviors. Antonini's study with patients newly diagnosed with Parkinson's disease and without drug therapy suggests that subclinical behavioral changes occur in patients even without dopaminergic therapy and that impulsivity is modulated by dopaminergic activity. About 28% of treated patients and 20% of controls presented ICB suggesting that medication may increase impulsivity (Antonini et al, 2011).

In the evaluation of behavioral impulsivity triggered by mood changes, no patient evaluated by the YMRS was in the manic state of bipolar affective disorder, although the evidence of the scale was not appropriate for use in patients with Parkinson's disease in assessing motor aspects already impaired by parkinsonism. The GDS-15 showed patients with symptoms suggestive of depressive disorders, around 27 (54%) of the sample, but did not show any relation with the drug groups, also contrary to other clinical studies by the relation of depressive symptoms to Parkinson's disease and relief of those with

the use of pramipexole and findings of an antidepressant activity of this drug (Antonini et al, 2011).

Patients had many impairments in FAB, but without statistical difference between the drug groups. Cognition can be affected by Parkinson's disease and neuropsychological changes can be found in its early stages. Cognitive, executive and memory dysfunction, and visuospatial difficulties may be present without the characterization of dementia in Parkinson's disease (Miotto et al., 2017). In patients with ICB there is a tendency for worse cognitive performance due to symptoms due to prefrontal and subcortical dysfunction and to dopaminergic therapy (Santangelo et al, 2013). The study of Antonelli et al evaluated with the use of PET the response in neuropsychological tests (delay discounting task and go/no-go task) before and after the use of pramipexole. It was observed that pramipexole increased the impulsivity in the delay discounting task, significantly, through the activation of the medial prefrontal cortex and posterior cingulate cortex. This study also shows the different sensitivity in dopaminergic treatment in triggering impulsivity (Antonelli et al, 2014).

## 5. CONCLUSION

The study showed through the QUIP-C and BIS-11 instruments that ICB are frequent in patients with Parkinson's disease, although it is not evident in this study the relationship of these behavioral changes with the drug therapy used. The executive dysfunctions assessed by the FAB were also striking in the evaluated patients and may represent one of the reasons why impulsivity is very present in patients with Parkinson's disease. In addition, changes in mood, in the study represented by the depressive symptoms evaluated by the GDS-15, can act as aggravating of executive dysfunctions.

Although there were no significant correlations between the ICB and the medications used in Parkinson's disease, possibly due to the reduced sample, the study draws attention to the psychiatric and neuropsychological symptoms associated with the disease and causing extreme dysfunctionality to the patient.



## 6. ACKNOWLEDGMENTS

We thank Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). MABF Vital and R Andreatini are recipients of CNPQ fellowship.

## 7. CONFLICT OF INTEREST

The authors report no conflicts of interest.

## 8. REFERENCES

Aiken CB. Pramipexole in psychiatry: a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatr* 2007; aug 68(8): 1230-6.

Albrecht S, Buerger E. Potential neuroprotection mechanisms in PD: focus on dopamine agonist pramipexole. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(12): 2977-87.

Almeida OP, Almeida AS. Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14(10): 858-65.

American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-V). Porto Alegre: Artmed, 2014.

Antonelli F, et al. Dopamine-agonists and impulsivity in Parkinson's disease: impulsive choices vs. impulsive actions. *Hum Brain Map* 2014; 35 (6): 2499-2506.

Antonini A, Siri C, et al. Impulsivity and compulsivity in drug-naïve patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2011; 26: 464-69.

Balasubramani PP, Chakravarthy VS, et al. Identifying the basal ganglia network model markers for medication-induced impulsivity in Parkinson's disease patients. *PLOS one* 2015; 10 (6): 1-23.

Balconi M, Siri C, et al. Personality traits and cortical activity affect gambling behavior in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2018; 8 (2): 341-52.

Beato R, et al. Frontal Assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: normative data. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 70 (4): 278-80.

Bentivoglio AR, Baldonero E, et al. Neuropsychological features of patients with Parkinson's disease and impulsive control disorders. *Neurol Sci* 2013; 34: 120713.

Berghauzen-Maciejewska K et al. Adaptive down-regulation of the serotonin transporter in the 6-hydroxydopamine-induced rat model of preclinical stages of Parkinson's disease and after chronic pramipexole treatment. *Neurosci* 2016 feb 9; 314: 22-34.

Berghauzen-Maciejewska K et al. Alterations of BDNF and trkB mRNA expression in the 6-Hydroxydopamine-induced model of preclinical stages of Parkinson's disease: an influence of chronic pramipexole in rats. *PLOS one* 2015 mar 4; 10(3): e0117698.

Chagas MH, Sanches RF, et al. Quality of life and depressive symptoms in Parkinson's disease. *Rev Bras Psiquiatr* 2011; 33(1): 99-101.

Charvin D, Medori R, Hauser RA, Rascol O. Therapeutic strategies for Parkinson disease: beyond dopaminergic drugs. *Nature* 2018; sep: 1-19.

Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA* 2014 apr; 311(16): 1670-83.

Cools R, Barker R, et al. L-dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsych* 2003; 41: 1431-41.

Dalgalarrondo P. *Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais*. Porto Alegre: Artmed, 2019.

Dalley JW, et al. Dopamine, serotonin and impulsivity. *Neurosci* 2012; 215: 4258.

Dawson A, Dissanayaka NN, Evans A, et al. Neurocognitive correlates of medication-induced addictive behaviours in Parkinson's disease: a systematic review. *Eur neuropsychopharmacol* 2018; 28 (5): 561-78.

De Micco R, Russo A, Tedeschi G, Tessitore A. Impulse control behaviors in Parkinson's disease: drugs or disease? Contribution from imaging studies. *Front Neurol* 2018; 9: 1-7.

Engeln M, Ansquer S, et al. Multi-faceted impulsivity following nigral degeneration and dopamine replacement therapy. *Neuropharm* 2016; 109: 6977.

Evans AH, Strafella AP, et al. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1561-70.

Franke C, Storch A. Non motor fluctuations in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2017; 139: 947-71.

Fuentes D, Malloy-Diniz LF, et al. *Neuropsicologia*. Porto Alegre: Artmed, 2014.

García-García I, Zeighami Y, Dagher A. Reward prediction errors in drug addiction and Parkinson's disease: from neurophysiology to neuroimaging. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17:46.

Gómez CC, Dueñas M, et al. A multicenter comparative study of impulse control disorder in latin american patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharm* 2017; 40: 51-5.

Gorenstein C, Andrade L, Zuardi A. *Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia*. São Paulo: Lemos editorial, 2000.

Grant JE, Kim SW. Brain circuitry of compulsivity and impulsivity. *CNS Spectr* 2014; 19 (1): 21-7. Hawkes C, Del Tredici K, Braak H. A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2010; 16: 79-84.

Hurtado-Pomares M, et al. The frontal assessment battery in clinical practice: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2017 jun.

Ichinose T, Tanimoto H, Yamagata N. Behavioral modulation by spontaneous activity of dopamine neurons. *Front Syst Neurosci* 2017; 11 (88): 1-12.

Imperiale F, Agosta F, et al. Brain structural and functional signatures of impulsive-compulsive behaviours in Parkinson's disease. *Molecular Psychiatry* 2017; 00: 1-8.

Isaias IU, Siri C, et al. The relationship between impulsivity and impulsive control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23 (3): 411-5.

Kramer ER, Liss B. GDNF-Ret signaling in midbrain dopaminergic neurons and its implication for Parkinson's disease. *FEBS Lett* 2015; 589: 3760-72.

Krieger DM, et al. Parkinson's disease impulsive-compulsive disorders questionnaire – current short (QUIP-CS) – translation and validation of content of portuguese version. *J Bras Psiquiatr* 2017; 66 (2): 111-5.

Langston JW. The MPTP story. *J Parkinsons Dis* 2017; 7 (1): S11-19.

Li C, Guo Y, et al. Neuroprotection of pramipexole in UPS impairment induced animal model of Parkinson's disease. *Neurochem Res* 2010 oct; 35(10): 154656.

Lieberknecht V, Cunha MP, et al. Antidepressant-like effect of pramipexole in an inflammatory model of depression. *Behav Brain Res* 2017; 320: 365-73. Lima CF et al. The frontal assessment battery (FAB) in Parkinson's disease and

correlations with formal measures of executive functioning. *J Neurol* 2008; 255 (11): 1756-61.

Madden GJ, Bickel WK. *Impulsivity*. Washington: American Psychological Association, 2010.

Malloy-Diniz LF, Mattos P, et al. Tradução e adaptação cultural da Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) para aplicação em adultos brasileiros. *J Bras Psiquiatr* 2010; 59(2): 99-105.

Malloy-Diniz LF, de Paula J, et al. Normative data of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) for brazilian adults. *Rer Bras Psiquiatr* 2015; 37(3): 245-48.

Marconi R, Antonini A, et al. Frontal Assessment Battery scores and non-motor symptoms in parkinsonian disorders. *Neurol Sci* 2012; 33: 585-93.

Marín-Lahoz J, Pagonabarraga J, et al. Parkinson's disease: impulsivity does not cause impulse control disorders but boosts their severity. *Front Psychiatry* 2018; 9: 465.

Markovic V, Agosta F, et al. Role of habenula and amygdala dysfunction in Parkinson disease patients with punding. *Neurology* 2017; 88: 1-8.

Martini A, Dal Lago D, et al. Impulse control disorders in Parkinson's disease: a meta-analysis of cognitive, affective, and motivational correlates. *Front Neurol* 2018; 28: 9-654.

McCown WG, Johnson JL, Shure MB. *The impulsive cliente: theory, research and treatment*. Washington: American Psychological Association, 1993.

McNamara, P. *The cognitive neuropsychiatry of Parkinson's disease*. Boston: The MIT Press, 2011.

Miotto EC, De Lucia MCS, Scaff M. *Neuropsicologia clínica*. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2017.

Moeller FG, Barratt ES, et al. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry* 2001; 158(11): 1783-93.

Obeso JA, Stamelou M, et al. Past, presente, and future of Parkinson's disease: a special essay on the 200th anniversary of the shaking palsy. *Mov Disord* 2017; 32 (9); 1264-310.

Oldham JM, Hollander E, Skodol AE. *Impulsivity and compulsivity*. Washington: American Psychiatric Press, 1996.

Oliver B, Mos J, Slangen JL. Animal models in psychopharmacology. Boston: Springer Basel AG, 1991. O'Sullivan S, Djamshidian A, et al. Excessive hoarding in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 1026-33.

Paradela EM, Lourenço RA, Veras RP. Validation of geriatric depression scale in a general outpatient clinic. *Rev Saude Publ* 2005; 39 (6): 918-23.

Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. *J Clin Psychol* 1995; 51(6): 768-74.

Pes R, Godar S, et al. Pramipexole enhances disadvantageous decision-making: lack of relation to changes in phasic dopamine release. *Neuropharmacology* 2016; accepted manuscript.

Powe W, et al. The premorbid personality of Parkinson patients. *J Neural Transm* 1983; 19: 15-224.

Przedborski S. The two-century journey of Parkinson disease research. *Nature* 2017; 18 (apr): 251-9.

Rajan R, Krishnan S, et al. Dopamine receptor D3rs6280 is associated with aberrant decision-making in Parkinson's disease. *Mov Disord Clin Pract* 2018; 5 (4): 413-16.

Ray Chaudhuri K, Poewe W, Brooks D. Motor and non motor complications of levodopa: phenomenology, risk factors, and imaging features. *Mov Disord* 2018; 33 (6): 909-19.

Remus JL, Dantzer DVM. Inflammation models of depression in rodents: relevance to psychotropic drug discovery. *Int J Neuropharmacol* 2016; mar 19 (9): 1-13.

Rockstein M, Sussman ML. Development and aging in the nervous system. New York, NY: Academic Press, 1973.

Rusyniak DE. Neurologic manifestations of chronic methamphetamine abuse. *Neurol Clin* 2011; aug 29 (3): 641-55.

Sailaja K, Gopinath G. Ultrastructure of developing substantia nigra in humans. *Int J Devl Neurosc* 1996; 14 (6): 761-70.

Santangelo G, Trojano L, et al. Impulse control disorders and cognitive dysfunctions in patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2013; 34: 2045-46.

Santangelo G, Vitale C, et al. Mild cognitive impairment in newly diagnosed Parkinson's disease: a longitudinal prospective study. *Parkinsonism and Related Disorders* 2015; 21: 1219-26.

Shapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nature* 2017; 18 (Jul); 435-50. Stark AJ, Claassen DO. Positron emission tomography in Parkinson's disease: insights into impulsivity. In *Rev Psychiatry* 2017; 29 (6): 618-27.

Stark AJ, Smith CT, et al. Nigrostriatal and mesolimbic D2/3 receptor expression in Parkinson's disease patients with compulsive reward-driven behaviors. *J Neurosci* 2018; 38 (13): 3230-39.

Svenningsson P, Westman E, et al. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers and treatment. *Lancet Neurol* 2012; 11(8): 697-707.

Tang T, Li Y, et al. Cerebral Dopamine Neurotrophic Factor: a potential therapeutic agente for Parkinson's disease. *Neurosci Bull* 2017; mar 23.

Tavares H, Abreu CN, et al. *Psiquiatria, saúde mental e a clínica da impulsividade*. Barueri, SP: Manole, 2015.

Todes CJ, Lees AJ. The premorbid personality of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48 (2): 97-100.

Torbey E, Pachana NA, Dissanayaka NN. Depression rating scales in Parkinson's disease: a critical review updating recente literature. *J Affect Disord* 2015 sep15; 184: 216-24.

Vargas AP, Cardoso FEC. Impulsive control and related disorders in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2018; 76 (6): 399-410.

Vasconcelos AG, Malloy-Diniz L, Corrêa H. Systematic review of psychometric properties of Barrat Impulsiveness Scale Version 11 (BIS -11). *Clin Neuropsychiatry*, 2012; 9: 61-74.

Vasconcelos AG, et al. Impulsivity componentes measured by the Brazilian version of the Barrat Impulsiveness Scale (BIS – 11). *Psicol Reflex Crit* 2015; 28: 96-105.

Vilela JAA, Crippa JAS, et al. Reliability and validity of a portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38(9): 1429-39.

Voon V, Sohr M, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case-control study. *Ann Neurol* 2011; 69: 986-96.

Weintraub D, Claassen DO. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2017; 133: 679-717.

Weintraub D, David AS, Evans AH, et al. Clinical Spectrum of impulsive control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30 (2): 121-7.

Weintraub D, Koester J, et al. Impulsive control disorders in Parkinson disease: a cross sectional study of 3090 patients. Arch Neurol 2010; 67 (5): 589-95.

Yesavage JA. Geriatric depression scale: consistency of depressive symptoms over time. Percept Mot Skills 1991; 73: 1032.

Zhao H, Alam A, et al. Molecular mechanisms of brain-derived neurotrophic factor in neuro-protection: recentes developments. Brain res 2017; 1665: 1-21.

## **4 CONCLUSÕES**

### **4.2 CONCLUSÃO GERAL**

O estudo mostrou, através dos instrumentos QUIP-C e BIS-11, que os comportamentos impulsivos-compulsivos foram frequentes na amostra estudada, embora não tenha ficado evidente a relação entre as mudanças comportamentais e a terapêutica medicamentosa prescrita. As disfunções executivas avaliadas pela FAB foram marcantes nos pacientes avaliados e representam um motivo pelo qual a impulsividade está muito presente na doença de Parkinson. Embora não houve correlação significativa entre os comportamentos impulsivos-compulsivos e as medicações utilizadas na doença de Parkinson, possivelmente devido a amostragem reduzida, o estudo ressalta que os sintomas psiquiátricos e neuropsiquiátricos associados com a doença estão muito presentes e causam importante disfuncionalidade ao paciente.

### **4.3 CONCLUSÕES ESPECÍFICAS**

1-As alterações do humor com sintomas depressivos e avaliadas pela GDS-15 estiveram presentes nos pacientes e representam um risco de agravamento das funções cognitivas.

2-As alterações do humor do tipo maníaco não foram observadas com a aplicação da YMRS, ou seja, os sintomas maníacos não foram os responsáveis pelas manifestações impulsivas nesse estudo.

## 5 REFERÊNCIAS

- Aiken CB. Pramipexole in psychiatry: a systematic review of the literature. **J Clin Psychiatr** 2007; aug 68(8): 1230-6.
- Albrecht S, Buerger E. Potential neuroprotection mechanisms in PD: focus on dopamine agonist pramipexole. **Curr Med Res Opin** 2009; 25(12): 2977-87.
- Almeida OP, Almeida AS. Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. **Int J Geriatr Psychiatry** 1999; 14(10): 858-65.
- American Psychiatric Association. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-V)**. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- Antonelli F, et al. Dopamine-agonists and impulsivity in Parkinson's disease: impulsive choices vs. impulsive actions. **Hum Brain Map** 2014; 35 (6): 2499-2506.
- Antonini A, Siri C, et al. Impulsivity and compulsivity in drug-naïve patients with Parkinson's disease. **Mov Disord** 2011; 26: 464-69.
- Balasubramani PP, Chakravarthy VS, et al. Identifying the basal ganglia network model markers for medication-induced impulsivity in Parkinson's disease patients. **PLOS one** 2015; 10 (6): 1-23.
- Balconi M, Siri C, et al. Personality traits and cortical activity affect gambling behavior in Parkinson's disease. **J Parkinsons Dis** 2018; 8 (2): 341-52.
- Beato R, et al. Frontal Assessment battery in a brazilian sample of healthy controls: normative data. **Arq Neuropsiquiatr** 2012; 70 (4): 278-80.
- Bentivoglio AR, Baldonero E, et al. Neuropsychological features of patients with Parkinson's disease and impulsive control disorders. **Neurol Sci** 2013; 34: 1207-13.
- Berghauzen-Maciejewska K et al. Adaptive down-regulation of the serotonin transporter in the 6-hydroxydopamine-induced rat model of preclinical stages of Parkinson's disease and after chronic pramipexole treatment. **Neurosci** 2016 feb 9; 314: 22-34.
- Berghauzen-Maciejewska K et al. Alterations of BDNF and trkB mRNA expression in the 6-Hydroxydopamine-induced model of preclinical stages of Parkinson's disease: an influence of chronic pramipexole in rats. **PLOS one** 2015 mar 4; 10(3): e0117698.



Chagas MH, Sanches RF, et al. Quality of life and depressive symptoms in Parkinson's disease. **Rev Bras Psiquiatr** 2011; 33(1): 99-101.

Charvin D, Medori R, Hauser RA, Rascol O. Therapeutic strategies for Parkinson disease: beyond dopaminergic drugs. **Nature** 2018; sep: 1-19.

Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. **JAMA** 2014 apr; 311(16): 1670-83.

Cools R, Barker R, et al. L-dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. **Neuropsych** 2003; 41: 1431-41.

Dalgalarondo P. **Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais**. Porto Alegre: Artmed, 2019.

Dalley JW, et al. Dopamine, serotonin and impulsivity. **Neurosc** 2012; 215: 4258.

Dawson A, Dissanayaka NN, Evans A, et al. Neurocognitive correlates of medication-induced addictive behaviours in Parkinson's disease: a systematic review. **Eur neuropsychopharmacol** 2018; 28 (5): 561-78.

De Micco R, Russo A, Tedeschi G, Tessitore A. Impulse control behaviors in Parkinson's disease: drugs or disease? Contribution from imaging studies. **Front Neurol** 2018; 9: 1-7.

Engeln M, Ansquer S, et al. Multi-faceted impulsivity following nigral degeneration and dopamine replacement therapy. **Neuropharm** 2016; 109: 6977.

Evans AH, Strafella AP, et al. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. **Mov Disord** 2009; 24: 1561-70.

Franke C, Storch A. Non motor fluctuations in Parkinson's disease. **Int Rev Neurobiol** 2017; 139: 947-71.

Fuentes D, Malloy-Diniz LF, et al. **Neuropsicologia**. Porto Alegre: Artmed, 2014.

García-García I, Zeighami Y, Dagher A. Reward prediction errors in drug addiction and Parkinson's disease: from neurophysiology to neuroimaging. **Curr Neurol Neurosci Rep** 2017; 17:46.

Gómez CC, Dueñas M, et al. A multicenter comparative study of impulse control disorder in latin american patients with Parkinson disease. **Clin Neuropharm** 2017; 40: 51-5.

Gorenstein C, Andrade L, Zuardi A. **Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia**. São Paulo: Lemos editorial, 2000.

Grant JE, Kim SW. Brain circuitry of compulsivity and impulsivity. **CNS Spectr** 2014; 19 (1): 21-7.

Hawkes C, Del Tredici K, Braak H. A timeline for Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders** 2010; 16: 79-84.

Hurtado-Pomares M, et al. The frontal assessment battery in clinical practice: a systematic review. **Int J Geriatr Psychiatry** 2017 jun.

Ichinose T, Tanimoto H, Yamagata N. Behavioral modulation by spontaneous activity of dopamine neurons. **Front Syst Neurosci** 2017; 11 (88): 1-12.

Imperiale F, Agosta F, et al. Brain structural and functional signatures of impulsive-compulsive behaviours in Parkinson's disease. **Molecular Psychiatry** 2017; 00: 1-8.

Isaias IU, Siri C, et al. The relationship between impulsivity and impulsive control disorders in Parkinson's disease. **Mov Disord** 2008; 23 (3): 411-5.

Kramer ER, Liss B. GDNF-Ret signaling in midbrain dopaminergic neurons and its implication for Parkinson's disease. **FEBS Lett** 2015; 589: 3760-72.

Krieger DM, et al. Parkinson's disease impulsive-compulsive disorders questionnaire – current short (QUIP-CS) – translation and validation of content of portuguese version. **J Bras Psiquiatr** 2017; 66 (2): 111-5.

Langston JW. The MPTP story. **J Parkinsons Dis** 2017; 7 (1): S11-19.

Li C, Guo Y, et al. Neuroprotection of pramipexole in UPS impairment induced animal model of Parkinson's disease. **Neurochem Res** 2010 oct; 35(10): 1546-56.

Lieberknecht V, Cunha MP, et al. Antidepressant-like effect of pramipexole in an inflammatory model of depression. **Behav Brain Res** 2017; 320: 365-73.

Lima CF et al. The frontal assessment battery (FAB) in Parkinson's disease and correlations with formal measures of executive functioning. **J Neurol** 2008; 255 (11): 1756-61.

Madden GJ, Bickel WK. **Impulsivity**. Washington: American Psychological Association, 2010.

Malloy-Diniz LF, Mattos P, et al. Tradução e adaptação cultural da Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) para aplicação em adultos brasileiros. **J Bras Psiquiatr** 2010; 59(2): 99-105.

Malloy-Diniz LF, de Paula J, et al. Normative data of the Barrat Impulsiveness Scale (BIS-11) for brazilian adults. **Rer Bras Psiquiatr** 2015; 37(3): 245-48.

Marconi R, Antonini A, et al. Frontal Assessment Battery scores and non-motor symptoms in parkinsonian disorders. **Neurol Sci** 2012; 33: 585-93.

Marín-Lahoz J, Pagonabarraga J, et al. Parkinson's disease: impulsivity does not cause impulse control disorders but boosts their severity. **Front Psychiatry** 2018; 9: 465.

Markovic V, Agosta F, et al. Role of habenula and amygdala dysfunction in Parkinson disease patients with punding. **Neurology** 2017; 88: 1-8.

Martini A, Dal Lago D, et al. Impulse control disorders in Parkinson's disease: a meta-analysis of cognitive, affective, and motivational correlates. **Front Neurol** 2018; 28: 9-654.

McCown WG, Johnson JL, Shure MB. **The impulsive cliente: theory, research and treatment**. Washington: American Psychological Association, 1993.

McNamara, P. **The cognitive neuropsychiatry of Parkinson's disease**. Boston: The MIT Press, 2011.

Miotto EC, De Lucia MCS, Scaff M. **Neuropsicologia clínica**. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2017.

Moeller FG, Barratt ES, et al. **Psychiatric aspects of impulsivity**. Am J Psychiatry 2001; 158(11): 1783-93. Obeso JA, Stamelou M, et al. Past, presente, and future of Parkinson's disease: a special essay on the 200th anniversary of the shaking palsy. **Mov Disord** 2017; 32 (9); 1264-310.

Oldham JM, Hollander E, Skodol AE. **Impulsivity and compulsivity**. Washington: American Psychiatric Press, 1996.

Oliver B, Mos J, Slangen JL. **Animal models in psychopharmacology**. Boston: Springer Basel AG, 1991.

O'Sullivan S, Djamshidian A, et al. Excessive hoarding in Parkinson's disease. **Mov Disord** 2010; 25: 1026-33.

Paradela EM, Lourenço RA, Veras RP. Validation of geriatric depression scale in a general outpatient clinic. **Rev Saude Publ** 2005; 39 (6): 918-23.

Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. **J Clin Psychol** 1995; 51(6): 768-74.

Pes R, Godar S, et al. Pramipexole enhances disadvantageous decision-making: lack of relation to changes in phasic dopamine release. **Neuropharmacology** 2016; accepted manuscript.

Powe W, et al. The premorbid personality of Parkinson patients. **J Neural Transm** 1983; 19: 15-224.

Przedborski S. The two-century journey of Parkinson disease research. **Nature** 2017; 18 (apr): 251-9.

Rajan R, Krishnan S, et al. Dopamine receptor D3rs6280 is associated with aberrant decision-making in Parkinson's disease. **Mov Disord Clin Pract** 2018; 5 (4): 413-16.

Ray Chaudhuri K, Poewe W, Brooks D. Motor and non motor complications of levodopa: phenomenology, risk factors, and imaging features. **Mov Disord** 2018; 33 (6): 909-19.

Remus JL, Dantzer DVM. Inflammation models of depression in rodents: relevance to psychotropic drug discovery. **Int J Neuropharmacol** 2016; mar 19 (9): 1-13.

Rockstein M, Sussman ML. **Development and aging in the nervous system**. New York, NY: Academic Press, 1973.

Rusyniak DE. Neurologic manifestations of chronic methamphetamine abuse. **Neurol Clin** 2011; aug 29 (3): 641-55.

Sailaja K, Gopinath G. Ultrastructure of developing substantia nigra in humans. **Int J Devl Neurosc** 1996; 14 (6); 761-70.

Santangelo G, Trojano L, et al. Impulse control disorders and cognitive dysfunctions in patients with Parkinson's disease. **Neurol Sci** 2013; 34: 204546.

Santangelo G, Vitale C, et al. Mild cognitive impairment in newly diagnosed Parkinson's disease: a longitudinal prospective study. **Parkinsonism and Related Disorders** 2015; 21: 1219-26.

Shapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. **Nature** 2017; 18 (Jul); 435-50.

Stark AJ, Claassen DO. Positron emission tomography in Parkinson's disease: insights into impulsivity. **In Rev Psychiatry** 2017; 29 (6): 618-27.

Stark AJ, Smith CT, et al. Nigrostriatal and mesolimbic D2/3 receptor expression in Parkinson's disease patients with compulsive reward-driven behaviors. **J Neurosci** 2018; 38 (13): 3230-39.

Svenningsson P, Westman E, et al. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers and treatment. **Lancet Neurol** 2012; 11(8): 697-707.

Tang T, Li Y, et al. Cerebral Dopamine Neurotrophic Factor: a potential therapeutic agente for Parkinson's disease. **Neurosci Bull** 2017; mar 23.  
Tavares H, Abreu CN, et al. *Psiquiatria, saúde mental e a clínica*

Tavares H, Abreu CN, et al. **Psiquiatria, saúde mental e a clínica da impulsividade**. Barueri, SP: Manole, 2015.

Todes CJ, Lees AJ. The premorbid personality of patients with Parkinson's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 1985; 48 (2): 97-100.

Torbey E, Pachana NA, Dissanayaka NN. Depression rating scales in Parkinson's disease: a critical review updating recente literature. **J Affect Disord** 2015 sep15; 184: 216-24.

Vargas AP, Cardoso FEC. Impulsive control and related disorders in Parkinson's disease. **Arq Neuropsiquiatr** 2018; 76 (6): 399-410.

Vasconcelos AG, Malloy-Diniz L, Corrêa H. Systematic review of psychometric properties of Barrat Impulsiveness Scale Version 11 (BIS -11). **Clin Neuropsychiatry**, 2012; 9: 61-74.

Vasconcelos AG, et al. Impulsivity componentes measured by the Brazilian version of the Barrat Impulsiveness Scale (BIS – 11). **Psicol Reflex Crit** 2015; 28: 96-105.

Vilela JAA, Crippa JAS, et al. Reliability and validity of a portuguese version of the Young Mania Rating Scale. **Braz J Med Biol Res** 2005; 38(9): 1429-39.

Voon V, Sohr M, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case-control study. **Ann Neurol** 2011; 69: 986-96.

Weintraub D, Claassen DO. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. **Int Rev Neurobiol** 2017; 133: 679-717.

Weintraub D, David AS, Evans AH, et al. Clinical Spectrum of impulsive control disorders in Parkinson's disease. **Mov Disord** 2015; 30 (2): 121-7.

Weintraub D, Koester J, et al. Impulsive control disorders in Parkinson disease: a cross sectional study of 3090 patients. **Arch Neurol** 2010; 67 (5): 589-95.

Yesavage JA. Geriatric depression scale: consistency of depressive symptoms over time. **Percept Mot Skills** 1991; 73: 1032.

Zhao H, Alam A, et al. Molecular mechanisms of brain-derived neurotrophic fator in neuro-protection: recentes developments. **Brain res** 2017; 1665: 1-21.

## 6 ANEXOS

### ANEXO 1

#### ESCALA DE BARRAT PARA IMPULSIVIDADE (BIS-11)

As afirmações a seguir referem-se a experiências que muitas pessoas vivenciam diariamente.

Circule o número que melhor descreve O QUANTO a experiência mencionada tem lhe incomodado ou causado aflição. Os números referem-se às seguintes expressões:

**1=raramente ou nunca**

**2=de vez em quando**

**3=com frequência**

**4=quase sempre ou sempre**

1-EU PLANEJO TAREFAS CUIDADOSAMENTE

2-EU FAÇO COISAS SEM PENSAR

3-EU TOMO DECISÕES RAPIDAMENTE

4-EU SOU DESPREOCUPADO (CONFIO NA SORTE, "DESENCANADO")

5-EU NÃO PRESTO ATENÇÃO

6-EU TENHO PENSAMENTOS QUE SE ATROPELAM

7-EU PLANEJO VIAGENS COM BASTANTE ANTECEDÊNCIA

8-EU TENHO AUTOCONTROLE

9-EU ME CONCENTRO FACILMENTE

10-EU ECONOMIZO (POUPO) REGULARMENTE

11-EU FICO ME CONTORCENDO NA CADEIRA EM PEÇAS DE TEATRO

OU PALESTRAS

12-EU PENSO NAS COISAS COM CUIDADO

13-EU FAÇO PLANOS PARA ME MANTER NO EMPREGO

(EU CUIDO PARA NÃO PERDER MEU EMPREGO)

14-EU FALO COISAS SEM PENSAR

15-EU GOSTO DE PENSAR EM PROBLEMAS COMPLEXOS

16-EU TROCO DE EMPREGO

17-EU AJO IMPULSIVAMENTE

18-EU FICO ENTEDIADO COM FACILIDADE QUANDO ESTOU  
RESOLVENDO PROBLEMAS MENTALMENTE

19-EU AJO NO “CALOR” DO MOMENTO

20-EU MANTENHO A LINHA DE RACIOCÍNIO

(“NÃO PERCO O FIO DA MEADA”)

21-EU TROCO DE CASA (RESIDÊNCIA)

22-EU COMPRO COISAS POR IMPULSO

23-EU SÓ CONSIGO PENSAR EM UMA COISA DE CADA VEZ

24-EU TROCO DE INTERESSES E PASSATEMPOS (“HOBBY”)

25-EU GASTO OU COMPRO A PRESTAÇÃO MAIS DO QUE GANHO

26-ENQUANTO ESTOU PENSANDO EM UMA COISA, É COMUM QUE  
OUTRAS IDÉIAS ME VENHAM À CABEÇA OU AO MESMO TEMPO

27-EU TENHO MAIS INTERESSE NO PRESENTE DO QUE NO FUTURO

28-EU ME SINTO INQUIETO EM PALESTRAS OU AULAS

29-EU GOSTO DE JOGOS E DESAFIOS MENTAIS

30-EU ME PREPARO PARA O FUTURO

## **ANEXO 2**

### **QUESTIONÁRIO PARA TRANSTORNOS IMPULSIVOS-COMPULSIVOS NA DOENÇA DE PARKINSON (QUIP C)**

Respondido por: ( ) paciente ( ) informante ( ) paciente e informante

#### **A)JOGOS DE AZAR**

1.Você tem ou teve algum problema com excessiva participação em jogos de azar (cassinos, apostas pela internet, loterias, raspadinhas, pôquer, caça níqueis)?

( ) SIM ( ) NÃO

2.Você tem ou teve alguma dificuldade em controlar seu comportamento com relação a jogos de azar (jogar cada vez mais com o passar do tempo ou ter dificuldades em reduzir ou parar)?

( ) SIM ( ) NÃO

#### **B)SEXO**

1.Você tem ou teve algum problema relacionado com seu comportamento sexual (exigir sexo do seu parceiro, promiscuidade, prostituição, mudança de orientação sexual, masturbação, atividades sexuais pela internet ou telefone ou pornografia)?

( ) SIM ( ) NÃO

2.Você pensa ou já pensou demais sobre comportamentos sexuais (não conseguir tirar o assunto da cabeça ou se sentir culpado)?

( ) SIM ( ) NÃO

#### **C)COMPRAS**

1.Você tem ou teve algum problema relacionado com compras excessivas (comprar um produto em excesso ou comprar coisas que não necessita ou não usa)?

( ) SIM ( ) NÃO

2.Você se envolve ou se envolveu em atividades especificamente com o propósito de continuar com o comportamento relacionado com compras (esconder o que estava fazendo, mentir, esconder os produtos, pedir empréstimos, acumular débitos, roubar ou se envolver em atividades ilegais)?

( ) SIM ( ) NÃO

#### **D)ALIMENTAÇÃO**

1.Você tem ou teve algum problema relacionado com comer excessivamente (passar a comer quantidades maiores ou tipos diferentes de alimentos, mais rapidamente que o



normal, até se sentir desconfortavelmente cheio ou comer quando não está com fome)?

( ) SIM ( ) NÃO

2.Você tem ou teve o desejo incontrolável de exercitar algum hábito alimentar que você acredita ser excessivo ou que possa causar incômodo (inquietação, irritabilidade sempre que não consegue realizar o desejo)?

( ) SIM ( ) NÃO

#### **E)OUTROS COMPORTAMENTOS**

Você passa tempo demais:

1.Em tarefas específicas, passatempos ou outras atividades organizadas (escrever, pintar, cuidar do jardim, consertar ou desmontar objetos, fazer coleções, usar o computador, trabalhar em projetos)?

( ) SIM ( ) NÃO

2.Repetindo certas atividades motoras simples (limpar, arrumar, examinar objetos, classificá-los, organizá-los)?

( ) SIM ( ) NÃO

3.Andando ou dirigindo sem um destino ou objetivo específico?

( ) SIM ( ) NÃO

#### **F)USO DE MEDICAMENTOS**

1.Você ou outras pessoas (médico) acham que você constantemente toma ou tomava seu remédio para a doença de Parkinson em quantidade excessiva?

( ) SIM ( ) NÃO

2.Você tem ou teve alguma dificuldade em controlar o seu uso dos medicamentos para a doença de Parkinson (sentir um desejo de tomar mais remédio ou sentir-se mal humorado ou desmotivado ao tomar uma dosagem mais baixa)?

( ) SIM ( ) NÃO

## **ANEXO 3**

### **BATERIA DE AVALIAÇÃO FRONTAL – FAB**

#### **1.SIMILARIDADES (CONCEITUAÇÃO)**

“De que maneira eles são parecidos?”

“Uma banana e uma laranja.”

“Uma mesa e uma cadeira.”

“Uma tulipa, uma rosa e uma margarida.”

#### **2.FLUÊNCIA LEXICAL (FLEXIBILIDADE MENTAL)**

“Diga quantas palavras você puder começando com a letra S, qualquer palavra exceto sobrenomes ou nomes próprios.”

#### **3.SÉRIE MOTORA (PROGRAMAÇÃO)**

“Olhe cuidadosamente para o que eu estou fazendo.”

(três vezes com a mão esquerda: “punho-borda-palma”)

“Agora com a sua mão direita faça a mesma série, primeiro comigo e depois sozinho.”

(três vezes com o examinador e depois sozinho)

#### **4.INSTRUÇÕES CONFLITANTES (SENSIBILIDADE E INTERFERÊNCIA)**

“Bata duas vezes quando eu bater uma vez.”

“Bata uma vez quando eu bater duas vezes.”

#### **5.VAI-NÃO VAI (CONTROLE INIBITÓRIO)**

“Bata uma vez quando eu bater uma vez.”

“Não bata quando eu bater duas vezes.”

#### **6.COMPORTAMENTO DE PREENSÃO (AUTONOMIA AMBIENTAL)**

“Não pegue minhas mãos.”

## **ANEXO 4**

### **ESCALA DE DEPRESSÃO GERIÁTRICA (GDS-15)**

1. ESTÁ SATISFEITO COM A SUA VIDA?

**SIM** (0)      **NÃO** (1)

2. DIMINUIU A MAIOR PARTE DE SUAS ATIVIDADES E INTERESSES?

**SIM** (1)      **NÃO** (0)

3. SENTE QUE A VIDA ESTÁ VAZIA?

**SIM** (1)      **NÃO** (0)

4. ABORRECE-SE COM FREQUÊNCIA?

**SIM** (1)      **NÃO** (0)

5. SENTE-SE DE BEM COM A VIDA NA MAIOR PARTE DO TEMPO?

**SIM** (0)      **NÃO** (1)

6. TEME QUE ALGO RUIM POSSA LHE ACONTECER?

**SIM** (1)      **NÃO** (0)

7. SENTE-SE FELIZ A MAIOR PARTE DO TEMPO?

**SIM** (0)      **NÃO** (1)

8. SENTE-SE FREQUENTEMENTE DESAMPARADO?

**SIM** (1)      **NÃO** (0)

9. PREFERE FICAR EM CASA A SAIR E FAZER COISAS NOVAS?

**SIM** (1)      **NÃO** (0)

10. ACHA QUE TEM MAIS PROBLEMAS DE MEMÓRIA QUE A MAIORIA?

**SIM** (1)      **NÃO** (0)

11. ACHA QUE É MARAVILHOSO ESTAR VIVO AGORA?

**SIM** (0)      **NÃO** (1)

12. VALE A PENA VIVER COMO VIVE AGORA?

**SIM** (0)      **NÃO** (1)

13. SENTE-SE CHEIO DE ENERGIA?

**SIM** (0)      **NÃO** (1)

14. ACHA QUE SUA SITUAÇÃO TEM SOLUÇÃO?

**SIM** (0)      **NÃO** (1)

15. ACHA QUE TEM MUITA GENTE EM SITUAÇÃO MELHOR?

**SIM** (1)      **NÃO** (0)

## **ANEXO 5**

### **ESCALA DE MANIA DE YOUNG (YMRS)**

#### **1.HUMOR E AFETO**

- (0) ausência de elevação do humor ou afeto.
- (1) humor ou afeto discreta ou possivelmente aumentados quando questionado.
- (2) relato subjetivo de elevação clara do humor; mostra-se otimista, autoconfiante, alegre; afeto apropriado ao conteúdo do pensamento.
- (3) afeto elevado ou inapropriado ao conteúdo do pensamento; jocoso.
- (4) eufórico; risos inadequados, cantando.
- (×) não avaliado.

#### **2.ATIVIDADE MOTORA – ENERGIA AUMENTADA**

- (0) ausente.
- (1) relato subjetivo de aumento da energia ou atividade motora.
- (2) apresenta-se animado ou com gestos aumentados.
- (3) energia excessiva; às vezes, hiperativo; inquieto (mas pode ser acalmado).
- (4) excitação motora; hiperatividade contínua (não pode ser acalmado).
- (×) não avaliado.

#### **3.INTERESSE SEXUAL**

- (0) normal; sem aumento.
- (1) discreta ou possivelmente aumentado.
- (2) descreve aumento subjetivo, quando questionado.
- (3) conteúdo sexual espontâneo; discurso centrado em questões sexuais; auto-relato de hipersexualidade.
- (4) relato confirmado ou observação direta de comportamento explicitamente sexualizado, pelo entrevistador ou outras pessoas.
- (×) não avaliado.

#### **4.SONO**

- (0) não relata diminuição do sono.
- (1) dorme menos que a quantidade normal, cerca de 1 hora a menos do que o seu habitual.
- (2) dorme menos que a quantidade normal, mais que 1 hora a menos do que o seu habitual.
- (3) relata diminuição da necessidade de sono.

(4) nega necessidade de sono.

(×) não avaliado.

### **5.IRRITABILIDADE**

(0) ausente.

(2) subjetivamente aumentada.

(4) irritável durante alguns momentos durante a entrevista; episódios recentes (nas últimas 24 horas) de ira ou irritação na enfermaria.

(6) irritável durante a maior parte da entrevista; ríspido e lacônico o tempo todo.

(8) hostil; não cooperativo; entrevista impossível.

(×) não avaliado.

### **6.FALA (VELOCIDADE E QUANTIDADE)**

(0) sem aumento.

(2) percebe-se mais falante do que o seu habitual.

(4) aumento da velocidade ou quantidade da fala em alguns momentos; verborrêico, às vezes (com solicitação, consegue-se interromper a fala).

(6) quantidade e velocidade constantemente aumentadas; dificuldade para ser interrompido (não atende a solicitações; fala junto com o entrevistador).

(8) fala pressionada, ininterruptível, contínua (ignora a solicitação do entrevistador).

(×) não avaliado.

### **7.LINGUAGEM**

(0) sem alterações.

(1) circunstancial; pensamentos rápidos.

(2) perde objetivos do pensamento; muda de assunto frequentemente; pensamentos muito acelerados.

(3) fuga de idéias; tangencialidade; dificuldades para acompanhar o pensamento; ecolalia consonante.

(4) incoerência; comunicação impossível.

(×) não avaliado.

### **8.CONTEÚDO**

(0) normal.

(2) novos interesses e planos compatíveis com a condição sociocultural do paciente, mas questionáveis.

(4) projetos especiais totalmente incompatíveis com a condição socioeconômica do paciente; hiper-religioso.

(6) ideias supervalorizadas.

(8) delírios.

(×) não avaliado.

## **9. COMPORTAMENTO DISRUPTIVO AGRESSIVO**

(0) ausente, cooperativo.

(2) sarcástico; barulhento, às vezes; desconfiado.

(4) ameaça o entrevistador, gritando; entrevista dificultada.

(6) agressivo; destrutivo; entrevista impossível.

(×) não avaliado.

## **10. APARÊNCIA**

(0) arrumado e vestido apropriadamente.

(1) descuidado minimamente; adornos ou roupas minimamente inadequados ou exagerados.

(2) precariamente asseado; despenteado moderadamente; vestido com exagero.

(3) desganhado; vestido parcialmente; maquiagem extravagante.

(4) completamente descuidado; com muitos adornos e adereços; roupas bizarras.

(×) não avaliado.

## **11. INSIGHT (DISCERNIMENTO)**

(0) *insight* presente: espontaneamente refere estar doente e concorda com a necessidade de tratamento.

(1) *insight* duvidoso: com argumentação, admite possível doença e necessidade de tratamento.

(2) *insight* prejudicado: espontaneamente admite alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença, ou discorda com a necessidade de tratamento.

(3) *insight* ausente: com argumentação admite de forma vaga alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença e discorda da necessidade de tratamento.

(4) *insight* ausente: nega a doença, qualquer alteração comportamental e necessidade de tratamento.

(×) não avaliado.