

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**TRANSTORNO DE CONTROLE DE IMPULSOS NUMA POPULAÇÃO DE
PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON DO SUL DO BRASIL: ESTUDO
DA FREQUÊNCIA, APRESENTAÇÃO CLÍNICA E FATORES ASSOCIADOS**

EURÍPEDES GOMES DE CARVALHO NETO

Porto Alegre

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**TRANSTORNO DE CONTROLE DE IMPULSOS NUMA POPULAÇÃO DE
PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON DO SUL DO BRASIL: ESTUDO
DA FREQUÊNCIA, APRESENTAÇÃO CLÍNICA E FATORES ASSOCIADOS**

EURÍPEDES GOMES DE CARVALHO NETO

Orientador: Prof. Dr. Artur Francisco
Schumacher Schuh

Co-orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto de
Mello Rieder

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre em Medicina:
Ciências Médicas, da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação
em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Gomes de Carvalho Neto, Eurípedes
TRANSTORNO DE CONTROLE DE IMPULSOS NUMA POPULAÇÃO
DE PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON DO SUL DO BRASIL:
ESTUDO DA FREQUÊNCIA, APRESENTAÇÃO CLÍNICA E FATORES
ASSOCIADOS / Eurípedes Gomes de Carvalho Neto. --
2023.

64 f.

Orientador: Artur Francisco Schumacher Schuh.

Coorientador: Carlos Roberto de Mello Rieder.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2023.

1. Transtorno de controle de impulsos. 2. doença de
Parkinson. 3. agonistas dopaminérgicos. 4. síndrome de
desregulação dopaminérgica. I. Schumacher Schuh, Artur
Francisco, orient. II. de Mello Rieder, Carlos
Roberto, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

EURÍPEDES GOMES DE CARVALHO NETO

**TRANSTORNO DE CONTROLE DE IMPULSOS NUMA POPULAÇÃO DE
PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON DO SUL DO BRASIL: ESTUDO
DA FREQUÊNCIA, APRESENTAÇÃO CLÍNICA E FATORES ASSOCIADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do
título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas

Aprovado em 03/07/2023

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maira Rozenfeld Olchik

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Marino Muxfeldt Bianchin

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Arlete Hilbig

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Profa. Dra. Liana Lisboa Fernandez

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Artur Schuh, pelo acolhimento e disponibilidade em me orientar nesse trabalho.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Carlos R. M. Rieder, pelo acompanhamento, orientação e por todos os ensinamentos que contribuíram muito para minha formação, não só como pesquisador, mas como neurologista.

Ao querido Dr. Nayron Medeiros Soares pela sua enorme paciência e disponibilidade em me ajudar. Agradeço pelas palavras de incentivo, ensinamentos, orientações e por toda ajuda que foram imprescindíveis para que esse trabalho fosse executado.

À minha amada, Beatriz, pelo amor, carinho, atenção e companheirismo de todos esses anos.

À minha amiga e companheira de mestrado, Bárbara, por ter ingressado comigo nessa jornada e ter dividido durante esse tempo, suas ideias, sugestões, conhecimentos e, também, os seus anseios.

Finalmente, a todos os pacientes que participaram deste estudo, meu profundo respeito e agradecimento.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os transtornos do controle de impulsos (TCI) são complicações sérias e cada vez mais reconhecidas da doença de Parkinson (DP). O tratamento, sobretudo os agonistas dopaminérgicos, estão associados com o desenvolvimento do TCI e seus comportamentos relacionados. No entanto, a susceptibilidade para o desenvolvimento desses transtornos parece estar relacionada a certos fatores de risco associados.

OBJETIVO: Avaliar a frequência, a apresentação clínica e os fatores associados ao desenvolvimento do transtorno de controle de impulsos em uma população de pacientes com DP.

MÉTODOS: Este estudo incluiu pacientes com diagnóstico de DP de acordo com o Banco de Cérebro de Londres em seguimento no ambulatório de distúrbios do movimento do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Todos os participantes foram avaliados quanto a presença de sintomas relacionados ao TCI através do questionário QUIP-CS. Além disso, foram submetidos a uma avaliação cognitiva utilizando o MoCA e teste de fluência verbal (FAS). Também foram avaliados através da escala MDS-UPDRS e submetidos a um questionário com dados sociodemográficos e sobre a evolução da doença. A dose diária equivalente de levodopa (LEDD) foi calculada para cada paciente.

RESULTADOS: Do total de 90 pacientes com diagnóstico de DP, um total de 42 pacientes (46,6%) apresentaram sintomas de TCI. O subtipo mais frequente foi o comer compulsivo (50%), seguido de compras compulsivas (33,3%) e, posteriormente, de hipersexualidade (21,4%). Foi encontrada uma relação entre o uso de agonistas dopaminérgicos e o desenvolvimento de transtorno de controle de impulsos ($p = 0,041$). Os pacientes com TCI em uso de agonistas dopaminérgicos tem maior média de LEDD ($p < 0,001$) e uma maior frequência de complicações motoras (avaliadas através da parte IV do MDS-UPDRS) (valor $p = 0,028$) do que o grupo com TCI que não faz uso de agonistas.

CONCLUSÃO: O uso de agonistas dopaminérgicos é o principal fator de risco associado ao desenvolvimento de transtorno de controle de impulsos também em nosso meio. Em nosso estudo, não foi possível evidenciar a influência de outros fatores, além da terapia dopaminérgica, para o desenvolvimento do transtorno de controle de impulsos.

Palavras-chave: Transtorno de controle de impulsos, doença de Parkinson, agonistas dopaminérgicos, síndrome de desregulação dopaminérgica

ABSTRACT

INTRODUCTION: Impulse control disorders (ICD) are serious and increasingly recognized complications of Parkinson's disease (PD). Treatment, especially dopaminergic agonists, are associated with the development of ICD and its related behaviors. However, the susceptibility to develop these disorders seems to be related to certain associated risk factors.

OBJECTIVE: To assess the frequency, clinical presentation and factors associated with the development of impulse control disorder in a population of patients with PD.

METHODS: This study included patients with a diagnosis of PD according to the London Brain Bank who were being followed up at the movement disorders clinic at the Hospital de Clínicas in Porto Alegre. All participants were assessed for the presence of ICD-related symptoms using the QUIP-CS questionnaire. In addition, they underwent a cognitive assessment using the MoCA and verbal fluency test (FAS). They were also evaluated using the MDS-UPDRS scale and submitted to a questionnaire with sociodemographic data and on the evolution of the disease. The levodopa equivalent daily dose (LEDD) was calculated for each patient.

RESULTS: Of the total of 90 patients diagnosed with PD, a total of 42 patients (46.6%) had ICD symptoms. The most frequent subtype was binge eating (50%), followed by compulsive buying (33.3%) and, later, hypersexuality (21.4%). A relationship was found between the use of dopaminergic agonists and the development of ICD ($p = 0.041$). Patients with ICD using dopaminergic agonists have a higher mean of LEDD ($p < 0.001$) and a higher frequency of motor complications (assessed through part IV of the MDS-UPDRS) ($p = 0.028$) than the group with ICD that does not use dopaminergic agonists.

CONCLUSION: The use of dopaminergic agonists is the main risk factor associated with the development of impulse control disorder also in our midst. In our study, it was not possible to demonstrate the influence of other factors, in addition to dopaminergic therapy, on the development of impulse control disorder.

Keywords: Impulse control disorder, Parkinson's disease, dopamine agonists, dopamine dysregulation syndrome

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Estratégia de busca de referências bibliográficas
- Figura 2. Estadiamento patológico e progressão da doença de Parkinson
- Figura 3. Sítios de ação das drogas antiparkinsonianas
- Figura 4. Fisiopatologia do transtorno de controle de impulsos na doença de Parkinson
- Figura 5. Marco conceitual

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1. Descritivas de pacientes com e sem transtorno de controle de impulsos
- Tabela 2. Descritivas de pacientes com transtorno de impulsos
- Tabela 3. Regressão linear QUIP total
- Tabela 4. Comparativo de estudos sobre TCI em pacientes com DP

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TCI	Transtorno de controle de impulsos
DP	Doença de Parkinson
AD	Agonista dopaminérgico
REM	<i>Rapid eye movement</i>
IMAO	Inibidores da monoaminoxidase-B
ICOMT	Inibidores da Catecol O-metiltransferase
DSM-5	Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais
GABA	Ácido gama-aminobutírico
QUIP	<i>Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease</i>
DBS	<i>Deep brain stimulation</i>
NST	Núcleo subtalâmico
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
LEDD	Dose diária equivalente de levodopa
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
MDS-UPDRS	<i>Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
QoL	<i>Quality of Life</i>
GD	<i>Gambling disorder</i>
HS	<i>Hypersexuality</i>
CB	<i>Compulsive buying disorder</i>
BE	<i>Compulsive binge eating disorder</i>
MICD	Multiple impulse control disorder
DDS	<i>Dopamine dysregulation syndrome</i>
PRB	<i>Punding and related behaviors</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
MIDI	<i>Minnesota Impulsive Disorders Interview</i>
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>

Sumário

1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	11
2.1 Estratégia para localizar e selecionar informações.....	11
2.2 Doença de Parkinson.....	11
2.2.1 Fisiopatologia.....	12
2.2.2 Apresentação clínica e diagnóstico	13
2.2.3 Tratamento	14
2.3 Transtornos do controle de impulsos.....	17
2.3.1 Definição	17
2.3.2 Subtipos.....	17
2.3.3 Epidemiologia	18
2.3.4 Fisiopatologia.....	18
2.3.5 Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson’s Disease	21
2.3.6 Tratamento	21
3 MARCO CONCEITUAL.....	24
4 JUSTIFICATIVA.....	25
5 OBJETIVOS	26
5.1 Objetivo primário	26
5.2 Objetivos secundários	26
REFERÊNCIAS	27
ARTIGO.....	32
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
9 PERSPECTIVAS FUTURAS	34
ANEXOS.....	35
ANEXO 1 - ESCALA UNIFICADA DE AVALIAÇÃO NA DOENÇA DE PARKINSON (MDS-UPDRS)	36
ANEXO 2 - AVALIAÇÃO COGNITIVA MONTREAL (MoCA).....	37
ANEXO 3 – QUESTIONÁRIO PARA AVALIAÇÃO DE DISTÚRBIOS IMPULSIVO-COMPULSIVO NA DOENÇA DE PARKINSON - Current Short (QUIP-CS)	38
ANEXO 4 - Teste de Fluência Verbal (FAS).....	40
ANEXO 5 - STROBE Statement - checklist of items that should be included in reports of observational studies	41
APÊNDICES.....	43
APÊNDICE 1 – FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA E SOCIODEMOGRÁFICA	44
APÊNDICE 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	51

1 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa progressiva com morbidade e mortalidade significativas (Halli-Tierney; Luker; Carroll, 2020). É a forma de parkinsonismo mais comum e estudos indicam que sua prevalência tem aumentado mais rapidamente que a de outras doenças neurológicas. (Armstrong; Okun, 2020; Dorsey et al., 2018). Um estudo da *Parkinson's Foundation* revelou que aproximadamente 90.000 pessoas são diagnosticadas com doença de Parkinson por ano nos Estados Unidos (Willis et al., 2022). Ainda de acordo com essa fundação, cerca de 1,2 milhão de pessoas conviverão com a doença de Parkinson em 2030 apenas nos Estados Unidos.

No tratamento da doença de Parkinson, o uso crônico de medicações dopaminérgicas tem sido associado a efeitos colaterais motores e não motores como, por exemplo, as discinesias e o transtorno do controle de impulsos (TCI) (Voon et al., 2017). Os TCI correspondem a um grupo heterogêneo de transtornos que envolvem comportamentos prazerosos realizados repetitivamente, excessivamente e compulsivamente (Weintraub et al., 2017). Os tipos comumente apresentados por pacientes com doença de Parkinson incluem jogo patológico, compulsão alimentar, hipersexualidade e compra compulsiva (Augustine; Winstanley; Krishnan, 2021). Esses distúrbios comportamentais podem se apresentar em vários graus de severidade, levando a um comprometimento funcional e da qualidade de vida dessas pessoas (Phu et al., 2014). Em alguns casos, com consequências devastadoras, tanto financeiras, quanto legais e psicossociais (Gatto; Aldinio, 2019).

No entanto, nem todos os pacientes com doença de Parkinson em uso de terapia dopaminérgica irão desenvolver um transtorno de controle de impulso. Parece que um subgrupo específico de pacientes pode ter um maior risco para o desenvolvimento dessa condição (Marques; Durif; Fernagut, 2018).

O tratamento utilizado para doença de Parkinson, sobretudo os agonistas dopaminérgicos, estão associados com o desenvolvimento do TCI e seus comportamentos relacionados. No entanto, a susceptibilidade para o desenvolvimento desses transtornos parece estar relacionada a certos fatores de risco associados (Gatto; Aldinio, 2019). Conhecer o perfil de pacientes sob risco de desenvolver essas condições em nosso meio é fundamental tanto para o reconhecimento precoce desses casos quanto para a adoção de medidas para minimizar os possíveis danos ao paciente e a sua família.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégia para localizar e selecionar informações

Esta revisão de literatura teve foco na doença de Parkinson e no transtorno de controle de impulsos. A busca foi realizada na base de dados do *PubMed* em dezembro de 2022 e foi aplicado o filtro para seleção de artigos publicados nos últimos 10 anos. Para identificação dos artigos, foram utilizados os seguintes descritores: “*Parkinson’s disease*”, “*Parkinson’s disease treatment*”, “*Impulse control disorders*”, “*Dopamine dysregulation syndrome*”. Os resultados encontrados na busca são apresentados na Figura 1. Além disso, foram incluídas algumas referências originais e revisões sobre o tema que foram obtidas por buscas manuais sobre o tema e a partir de citações e referências de outros artigos provenientes da busca inicial.

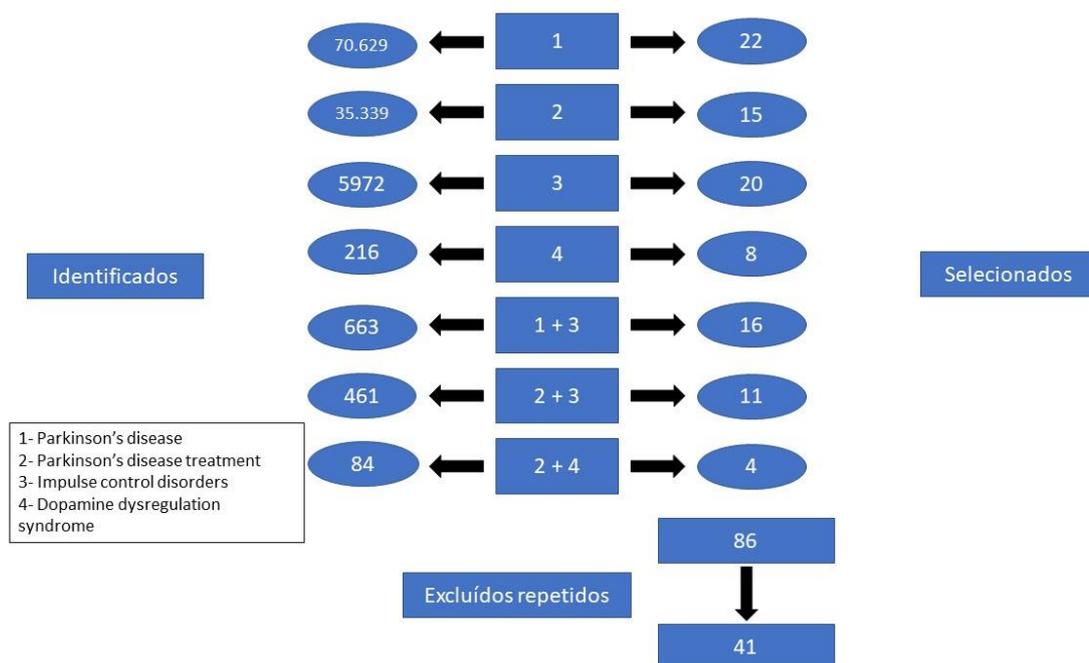


Figura 1. Estratégia de busca de referências bibliográficas

2.2 Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum e é a forma mais comum de parkinsonismo – um termo que se refere a um grupo de

transtornos que cursam com alterações do movimento como rigidez, lentidão do movimento e tremor. Formas menos comuns de parkinsonismo incluem: outras doenças neurodegenerativas (por exemplo, paralisia supranuclear progressiva e atrofia de múltiplos sistemas), o parkinsonismo vascular e o parkinsonismo induzido por medicamento (de Lau, 2006; Armstrong; Okun, 2020).

A primeira descrição da doença de Parkinson como uma síndrome neurológica foi feita por James Parkinson em 1817 (Goetz, 2011). Com o tempo, o termo previamente utilizado de “paralisia agitante” foi substituído para doença de Parkinson para se referir aos casos de síndrome clínica de parkinsonismo assimétrico, usualmente com tremor de repouso (Jankovic, 2016).

2.2.1 Fisiopatologia

A DP é caracterizada por uma perda progressiva dos neurônios produtores de dopamina na região dos núcleos da base, particularmente na substância nigra (Hornykiewicz, 2006). As alterações microscópicas incluem perda neuronal, gliose e a presença de pigmento extracelular. Os neurônios sobreviventes podem apresentar inclusões citoplasmáticas características – chamadas de corpos de Lewy – que consistem em grande parte de agregados proteicos de α -sinucleína (Jankovic, 2016; Armstrong; Okun, 2020).

As alterações neuropatológicas associadas a doença de Parkinson podem ser caracterizadas de acordo com o estágio clínico da doença. Estudos realizados por Braak demonstraram que as inclusões de α -sinucleína acontecem em diferentes partes do cérebro em uma ordem previsível, sendo possível distinguir 6 estágios de progressão (Goedert, 2012; Braak, 2003).

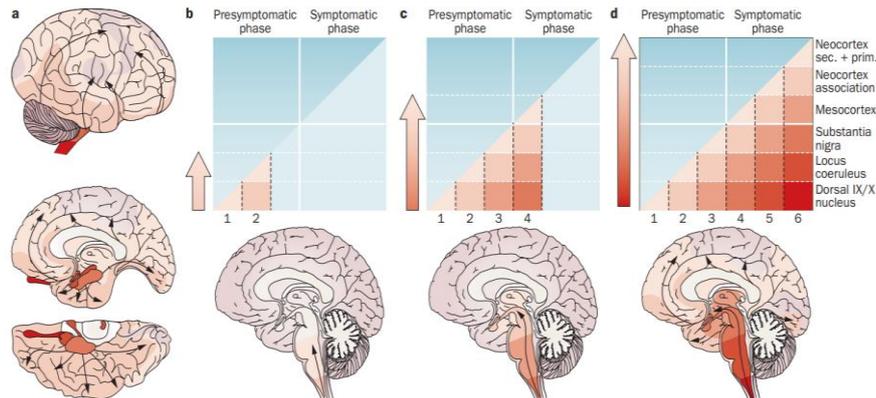


Figura 2. Estadiamento patológico e progressão da doença de Parkinson (Goedert, 2012).

De acordo com o estágio de Braak, durante as fases pré-sintomáticas (estágios 1 e 2) o processo patológico relacionado à doença de Parkinson permanece restrito ao bulbo e ao bulbo olfatório. Nos estágios 3 e 4, a substância nigra e outros núcleos do mesencéfalo e o prosencéfalo basal são acometidos – inicialmente de forma sutil e, posteriormente, mais severa nas fases sintomáticas. Nos estágios mais avançados (5 e 6), os processos patológicos atingem também o córtex telencefálico (Jankovic, 2016). A figura 2 mostra o estadiamento patológico e a progressão da DP (Goedert, 2012).

2.2.2 Apresentação clínica e diagnóstico

O diagnóstico da DP é clínico e os principais achados incluem a presença dos sintomas motores: bradicinesia, rigidez e tremor de repouso e instabilidade postural (Halli-Tierney; Luker; Carroll, 2020; Armstrong e Okun 2020). No entanto, embora a DP seja definida como um distúrbio do movimento, ela é associada a uma variedade de sintomas não motores em virtualmente todos os pacientes, incluindo hiposmia, constipação, disfunção urinária, hipotensão ortostática, perda de memória, depressão, dor e distúrbios do sono (Tolosa et al., 2021). Ainda segundo Berg et al. (2015), os sintomas não motores tipicamente ocorrem gradualmente por anos antes do início dos sintomas motores, mas frequentemente eles não são mencionados pelos pacientes a menos que sejam especificamente questionados. Esses sintomas não são específicos da DP, mas quando eles ocorrem concomitantemente o risco de desenvolvimento posterior da doença é maior. A presença do distúrbio comportamental do sono REM (*rapid eye movement*),

por exemplo, é fortemente associada a um aumento subsequente no risco de desenvolvimento da doença (Berg et al., 2015).

Os critérios para o diagnóstico clínico exigem a presença de parkinsonismo, definido com bradicinesia associada a tremor de repouso e/ou rigidez. Para a doença de Parkinson clinicamente estabelecida (ou seja, baseada na apresentação clínica, mas sem confirmação patológica), os indivíduos devem ainda preencher 2 dos 4 critérios de suporte: (1) presença de tremor de repouso, (2) resposta dramática a terapia dopaminérgica, (3) presença de discinesias induzidas pela levodopa, ou (4) presença de disfunção olfatória (hiposmia) ou de evidência de denervação simpática miocárdica através da cintilografia miocárdica com iodo-123-meta-iodobenzilguanidina (estudo de imagem que avalia a captação cardíaca de norepinefrina, que depende da função dos neurônios simpáticos pós-ganglionar) (Postuma et al., 2015; Armstrong e Okun 2020).

2.2.3 Tratamento

O tratamento da DP consiste no controle de sintomas e as terapias são focadas principalmente nas vias dopaminérgicas. Atualmente, não há disponível nenhuma terapia modificadora de doença (Balestrino e Schapira, 2020).

As terapias iniciais mais utilizadas são as preparações com levodopa, agonistas dopaminérgicos, inibidores da Catecol O-metiltransferase (COMT) e inibidores da monoaminoxidase-B (MAO). Em pacientes jovens, cujo tremor seja o sintoma predominante, agentes anticolinérgicos podem ser utilizados (por exemplo, o triexifenidil), mas é preciso ter cautela com os efeitos colaterais, sobretudo relacionados à cognição (Fox et al., 2018). Embora sejam usados para redução do tremor, eles não possuem nenhum efeito na bradicinesia. Além dos efeitos colaterais relacionados à cognição, eles ainda podem causar confusão mental, alucinações, boca seca, constipação, visão turva e retenção urinária. Tudo isso limita a utilidade dos anticolinérgicos no tratamento da DP (Jankovic e Tan, 2020).

A levodopa é a droga mais efetiva para os sintomas motores. Ela ultrapassa a barreira hematoencefálica e é convertida em dopamina nos neurônios dopaminérgicos remanescentes da substância *nigra pars compacta* (Balestrino e Schapira, 2020).

Embora no início muitos médicos evitassem a levodopa para no tratamento precoce da doença de Parkinson, as últimas pesquisas não têm apoiado essa abordagem

(Espay e Lang, 2017). A levodopa pode estar associado a efeitos colaterais dopaminérgicos periféricos (como náusea e hipotensão) que são minimizados pela administração concomitante do inibidor da descarboxilase (carbidopa ou benserazida), que evita a conversão periférico da levodopa em dopamina. Outros efeitos colaterais incluem sonolência, confusão mental, alucinações e TCI (Beaulieu-Boire e Lang, 2015). No entanto, as limitações mais importantes relacionadas ao tratamento com a levodopa são o desenvolvimento de complicações motoras: flutuações, discinesias, distonias e *wearing-off* (Balestrino e Schapira, 2020).

Os agonistas dopaminérgicos (por exemplo: pramipexol, ropinirol e rotigotina) agem estimulando diretamente os receptores pós-sinápticos de dopamina (D1, D2 ou D3) no corpo estriado sem necessidade de metabolização adicional nos neurônios dopaminérgicos. Eles não são tão efetivos quanto a levodopa no tratamento dos sintomas motores, mas estão associados a um menor risco de discinesias (Balestrino e Schapira, 2020). Podem ser usados em monoterapia nas fases iniciais da doença ou ainda em associação com a levodopa (quando os sintomas não são suficientemente controlados apenas com a levodopa ou quando as flutuações motoras estão presentes) (Latt et al., 2019). Os efeitos colaterais são semelhantes aos da levodopa, mas incluem ainda edema de membros inferiores, sonolência excessiva diurna e estão mais associados ao desenvolvimento dos TCI (Jankovic, 2016).

Os inibidores da monoamina-oxidase-B (IMAO-B) são opções terapêuticas para pacientes mais jovens e para aqueles com sintomas motores leves na ocasião do diagnóstico (Fox et al., 2018). Nos casos mais avançados, podem ser usados em associação com outras drogas para reduzir as flutuações motoras e a necessidade de levodopa. O potencial terapêutico desses medicamentos se baseia na sua habilidade de reduzir o metabolismo da dopamina e assim prolongar e potencializar a estimulação dopaminérgica (Balestrino e Schapira, 2020).

Os inibidores da Catecol O-metiltransferase (ICOMT) bloqueiam a degradação periférica da levodopa. O tolcapone bloqueia ainda a degradação central da levodopa e da dopamina, aumentando os níveis centrais de dopamina e levodopa, mas seus efeitos hepatotóxicos tem limitado o seu uso. O principal papel dos ICOMT é o de prolongar os efeitos da levodopa e, dessa forma, eles são úteis no tratamento das flutuações motoras. Geralmente são medicações bem toleradas, mas podem aumentar as discinesias relacionadas à levodopa, podem causar náuseas, hipotensão postural e coloração

alaranjada da urina (Jankovic e Tan, 2020). A figura 3 ilustra os principais sítios de ação das drogas antiparkinsonianas (Bloem; Okun; Klein, 2021).

Com a progressão da doença, muitos pacientes, mesmo com a terapia oral otimizada, vão continuar apresentando flutuações motoras debilitantes. Esses pacientes podem ser candidatos a outras abordagens terapêuticas como a estimulação cerebral profunda (*deep brain stimulation* - DBS), o uso de formulação de gel de levodopa-carbidopa administrado diretamente por via intestinal e a administração de apomorfina subcutânea (aprovada para uso na Europa) (Bloem; Okun; Klein, 2021). Entretanto, apenas a primeira opção está disponível do Brasil.

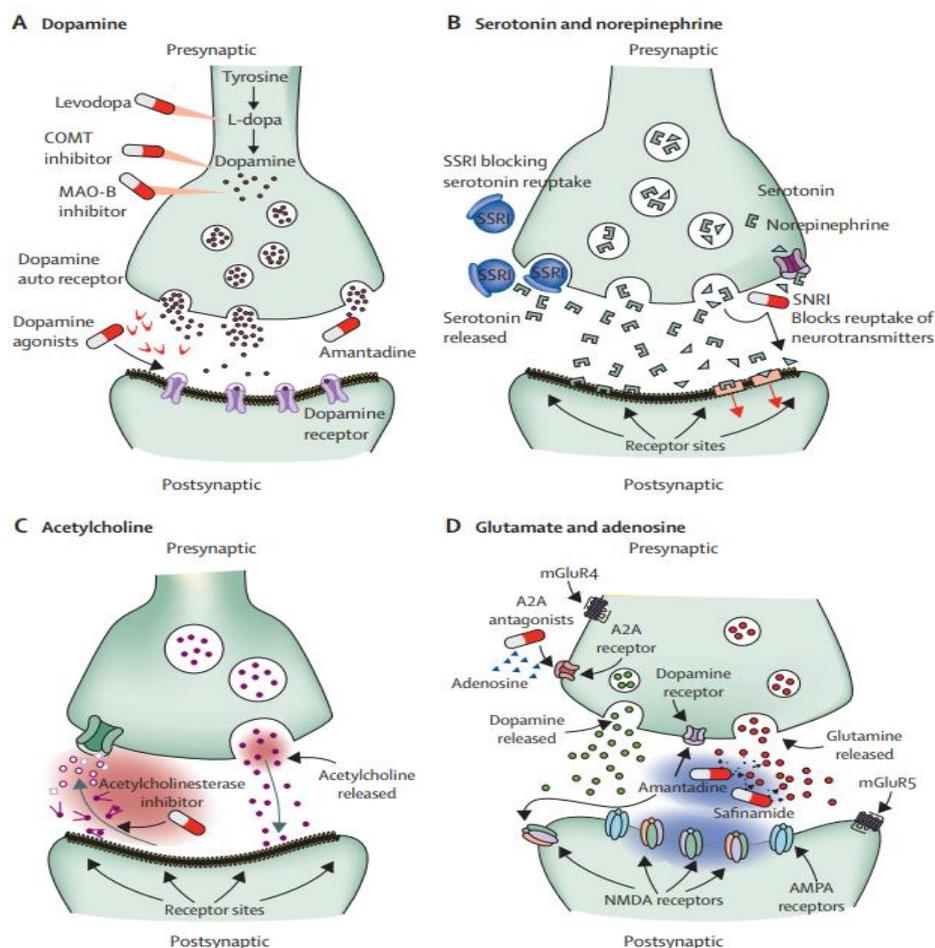


Figura 3. Sítios de ação das drogas antiparkinsonianas (Bloem; Okun; Klein, 2021).

2.3 Transtornos do controle de impulsos

2.3.1 Definição

Os transtornos do controle de impulsos (TCI), como por exemplo, jogo patológico, comportamentos compulsivos sexuais, de compra e alimentares, são complicações sérias e cada vez mais reconhecidas da doença de Parkinson (Weintraub; Claassen, 2017).

Os sintomas chaves nesse transtorno estão relacionados à falha em resistir a um impulso ou a tentativa de controlar um ato ou comportamento específico (Maloney; Djamshidian; O’Sullivan, 2017), o que vai ser prejudicial a si mesmo ou a outros e vai interferir nas principais áreas da vida diária (Weintraub; Claassen, 2017). Dessa forma, os três aspectos principais que caracterizam o grupo de TCI e transtornos relacionados são: aspectos impulsivos (falta de premeditação ou consideração das consequências); aspectos compulsivos (comportamentos repetitivos com falta de autocontrole); um comportamento negativo ou prejudicial para si mesmo ou para os outros (Gatto; Aldinio, 2019).

O manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-5) inclui o transtorno de controle de impulsos no capítulo de “transtornos disruptivos, do controle de impulsos e da conduta” como uma desregulação do autocontrole emocional e comportamental. No entanto, a categoria de “jogo patológico” foi transferida para a sessão de “Transtornos Relacionados a Substâncias e Transtornos Aditivos” levando em consideração as similaridades relacionadas à drogadição (fatores de risco, achados clínicos, alterações cognitivas, substratos neurobiológicos e abordagens terapêuticas) (Marques; Durif; Fernagut, 2018).

2.3.2 Subtipos

Os quatro principais subtipos de transtornos do controle de impulsos são: jogo patológico (caracterizado por uma incontrolável e excessiva “preocupação com jogos de azar e com a emoção que apostas arriscadas promovem” apesar de perdas financeiras ou problemas sociais), hipersexualidade (caracterizado pela excessiva quantidade de tempo consumida com fantasias sexuais e por planejamentos para se envolver em atividades

sexuais, o que interfere nas atividades e obrigações do dia a dia; podendo ocorrer também fetichismo ou *voyeurismo*), comer compulsivo e comprar compulsivo (Cossu; Rinaldi; Colossimo, 2018).

As condições relacionadas ao transtorno de controle de impulsos incluem o chamado “*punding*” (que são comportamentos estereotipados, repetitivos e sem propósito), a síndrome de desregulação dopaminérgica (uso excessivo e abusivo de medicamentos), e o “hobbismo” (por exemplo: uso excessivo de internet, empenho excessivo em atividades artísticas e de escrita). São descritos ainda caminhadas e acumulação compulsivas (Weintraub; Claassen, 2017).

A síndrome de desregulação dopaminérgica envolve o abuso de drogas dopaminérgicas, particularmente da levodopa e da apomorfina (Warren et al., 2017). Essa síndrome preenche os critérios diagnósticos para dependência de substâncias: uso compulsivo e persistente da medicação em doses acima das necessidades terapêuticas, sintomas de intoxicação similares aqueles induzidos pela cocaína ou metanfetamina, e síndrome de abstinência após redução ou descontinuação da medicação. Pacientes referem uma forte necessidade de usar a levodopa, que lhes confere uma sensação de prazer, e tentam usar a medicação para evitar a sensação de adoecimento que aparece nos períodos em que estão sem efeito do remédio (períodos *off*) (Vargas; Cardoso, 2018).

2.3.3 Epidemiologia

A prevalência do TCI na população geral tem sido subestimada e mostra uma ampla variabilidade de acordo com diferentes populações: 0,2 a 5,3% (Weintraub et al., 2015). Nos pacientes com doença de Parkinson, os TCI podem ocorrer em até 20% no decorrer da doença (Weintraub; Claassen, 2017). A prevalência em pacientes com Parkinson em uso de terapia dopaminérgica variou em outros estudos de 3,5 a 43% (Ramirez et al., 2017; Ambermoon et al., 2011; Smith; Xie; Weintraub, 2016).

A prevalência da síndrome de desregulação dopaminérgica varia de 0,6 a 7,7% dos pacientes com DP (Warren et al., 2017).

2.3.4 Fisiopatologia

O TCI provavelmente surge de uma complexa interação entre as medicações utilizadas e fatores farmacológicos e não farmacológicos predisponentes. O substrato anatômico parece ser semelhante ao da dependência química, que está relacionado a anormalidades no sistema de recompensa envolvendo as vias dopaminérgicas estriatais ventrais (Voon et al., 2017). O TCI e o subgrupo classificado como “comportamentos relacionados ao transtorno de controle de impulsos” compartilham a mesma ligação biológica que é a desregulação ou regulação inapropriada das vias de recompensa nas conexões mesolímbicas (Lopez; Weintraub; Claassen, 2017).

Biologicamente, os receptores dopaminérgicos são diferenciados pelo seu mecanismo de ação, onde os receptores tipo D1 (subtipos D1 e D5) modificam a transmissão pelo ácido gama-aminobutírico (GABA) diretamente no globo pálido interno e subsequentemente na substância *nigra pars reticulata*. Receptores dopaminérgicos tipo D2 (subtipos D2, D3 e D4) modificam a atividade da substância *nigra pars reticulata* de uma maneira diferente. Esses receptores enviam projeções inibitórias para o globo pálido externo e então, sinalização glutamatérgica excitatória via núcleo subtalâmico (NST) para convergir ao globo pálido interno e a substância *nigra pars reticulata*. Dessa forma, receptores tipo D1 e tipo D2 são responsáveis, respectivamente, por sinalização inibitória e excitatória. Essas duas famílias de receptores têm papéis diferentes em relação à tomada de decisões baseada em recompensa, onde os receptores tipo D1 se localizam nas vias diretas de comportamento baseado em recompensa e os do tipo D2 nas vias indiretas (Keeler; Pretsell; Robbins, 2014).

A via direta está associada a respostas de recompensa baseadas em sugestões. Quando ocorre uma recompensa inesperada, a sinalização fásica mediada pelo receptor D1 resulta em uma resposta “positiva” por meio de uma estimulação aumentada das projeções estriatais para o núcleo *accumbens*/estriado ventral. Por outro lado, acredita-se que os receptores D2 desempenhem um papel oposto aos receptores D1, onde sinalizam comportamento aversivo ou negativo e provocam supressão das conexões do núcleo *accumbens* com o córtex. A perda do equilíbrio entre essas vias pode levar a uma alteração da sinalização nas vias de recompensa e a subsequentes mudanças comportamentais (Shimo; Hattori, 2014).

Agonistas dopaminérgicos não ergotamínicos de segunda geração (ex: pramipexol e ropinirol) são o fator de risco mais comum para TCI e a sua seletividade preferencial para receptores tipo D2 (receptores D3 e D2), que estão localizados no sistema mesocorticolímbico, provavelmente explicam esse efeito colateral dessa classe de

medicações (Garcia-Ruiz et al., 2014). De fato, estudos mostraram que o tratamento com agonista dopaminérgico está associado a um aumento de 2 a 3,5 vezes na chance de ter TCI em comparação com os pacientes sem agonista dopaminérgico (Weintraub et al., 2010).

Além disso, são características do TCI em pacientes com doença de Parkinson a presença de liberação endógena de dopamina e a densidade reduzida de receptores D2/D3. O tratamento dopaminérgico pode causar hiperestimulação do estriado ventral relativamente preservado, resultado em falta de controle do sistema de percepção de recompensa. Além disso, a amígdala e o NST ventromedial hiperativo através das suas conexões com o núcleo *accumbens*, podem induzir os sintomas do TCI nesses pacientes (Callesen et al., 2013).

A ativação preferencial dos receptores D2 e D3 pelos agonistas dopaminérgicos aumenta a atividade no estriado ventral durante a antecipação da recompensa, mas reduz a sua interação com o córtex pré-frontal, reduzindo o processamento do valor da recompensa e dificultando o reforço das percepções dos efeitos negativos (Voon et al., 2017). Além disso, a estimulação contínua do hipocampo faz com os indivíduos perseverarem no comportamento impulsivo (Vargas; Cardoso, 2018).

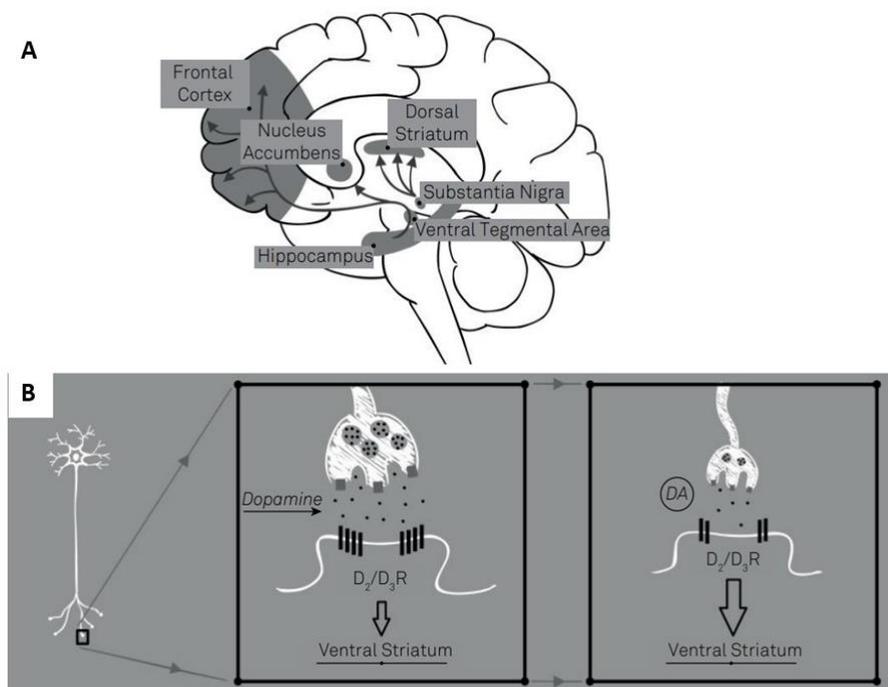


Figura 4. Fisiopatologia do transtorno de controle de impulsos na doença de Parkinson (Vargas; Cardoso, 2018)

2.3.5 Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease

O *Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease* (QUIP) é uma ferramenta que foi desenvolvida por Weintraub e colaboradores (2009) com o objetivo de ser um instrumento rápido e auto administrado para uso na prática clínica e no âmbito da pesquisa, que abordasse uma gama de comportamento impulsivos-compulsivos reportados na doença de Parkinson.

As questões da QUIP se referem a comportamentos que tenham ocorrido em qualquer momento desde o início da doença de Parkinson (estando eles presentes no momento da avaliação ou não) e que tenham durado pelo menos 4 semanas. A escolha do intervalo de tempo “a qualquer momento durante a evolução da doença” se deu devido a observação de que um número substancial de pacientes com DP pode já ter apresentado sintomas de TCI e estarem no momento da avaliação assintomáticos devido ao manejo clínico realizado. No entanto, eles continuam com risco elevado de desenvolver TCI no futuro. Outra versão da QUIP considera apenas os comportamentos ativos no momento da avaliação. A QUIP é dividida em três partes: (1) são cinco questões para os quatro TCI reportados na DP; (2) três questões introdutórias e duas questões adicionais sobre hobbismo, “*punding*” e caminhadas; e (3) cinco questões para uso compulsivo de medicamentos (Weintraub et al., 2009).

Existem duas versões da QUIP a que se refere aos sintomas atuais (QUIP current) e a que se refere a presença em qualquer momento desde o início da doença de Parkinson (QUIP anytime). Apesar do intervalo de tempo considerado ser diferente, as duas versões são idênticas (Probst et al., 2014). Existe ainda a QUIP-RS que foi derivada da QUIP original e tem o objetivo de ser uma escala de classificação de severidade e de mudança de sintomas (Weintraub, 2012).

A QUIP-S, por sua vez, é uma versão reduzida da QUIP (possui 13 questões enquanto a original possui 30 questões no total) e que tem uma sensibilidade de 94% para identificar um paciente com pelo menos um TCI ou outro comportamento compulsivo. O tempo estimado para concluir a QUIP-S é em torno de 3 minutos (Weintraub et al., 2009). A QUIP-S já possui tradução e validação para a língua portuguesa (Krieger et al., 2017) e foi a utilizada nesse estudo.

2.3.6 Tratamento

Todos os pacientes e familiares devem ser informados sobre a possibilidade de desenvolver TCI quando levodopa ou agonistas dopaminérgicos são prescritos (Ramirez-Zamora et al., 2016). Além disso, médicos devem sempre investigar proativamente sintomas de impulsividade em cada consulta. Para pacientes com histórico de alcoolismo, dependência de substâncias ou com TCI prévio, a monoterapia com levodopa pode ser o tratamento inicial mais apropriado independentemente da idade do paciente (Vargas; Cardoso, 2018).

A primeira abordagem para o tratamento dos sintomas de TCI deve ser a redução ou descontinuação do agonista dopaminérgico. No entanto, deve ser levado em conta que as características neuropsiquiátricas podem persistir por pelo menos 12 semanas após a retirada da medicação (Gatto; Aldinio, 2019; Lee et al., 2018). Além disso, mesmo após a remissão dos sintomas, esses pacientes devem ser monitorados de perto uma vez que pode haver recorrências (Vargas; Cardoso, 2018).

Existe um debate em torno do tema da estimulação cerebral profunda (DBS) do NST para o tratamento do TCI. A estimulação do NST induziu comportamentos impulsivos em alguns pacientes. No entanto, a redução dos agonistas dopaminérgicos após a cirurgia de colocação do DBS esteve relacionada a uma remissão do TCI (Merola et al., 2017).

No tratamento de jogo patológico, alguns autores sugerem que topiramato, zonisamida e antagonistas opioides (por exemplo, nalmefeno e naltrexona) podem ser efetivos (Raja; Bentivoglio, 2012). Alguns estudos sugerem que a amantadina, que atua como um modulador dopaminérgico e glutamatérgico, também possa ser usada no tratamento (Thomas et al., 2010; Zhang et al., 2021) embora tenha sido apontada em outro estudo como fator de risco para TCI (Weintraub et al., 2010).

A clozapina pode ser utilizada no tratamento de casos refratários de TCI (Zhang et al., 2021). Ela age não somente bloqueando o efeito da dopamina no sistema límbico, mas também como um fraco antagonista D3 e um forte antagonista D4 o que a torna capaz de ajustar o circuito de recompensa (Rotondo et al., 2010). Alguns autores consideram que a clozapina também pode ser útil nos casos TCI relacionados à hipersexualidade (Ramirez-Zamora et al., 2016).

Além dos ajustes medicamentosos, a terapia cognitivo comportamental pode ser indicada no tratamento dos sintomas do TCI (Okai et al., 2013). A participação em grupos de apoio pode ajudar a lidar com a situação, atenuando os sintomas psicológicos e

emocionais. Em alguns casos, um controle rigoroso da gestão financeira por familiares pode ser mandatório (Vargas; Cardoso, 2018).

3 MARCO CONCEITUAL

O transtorno de controle de impulsos é uma possível complicação do tratamento da doença de Parkinson e a terapia dopaminérgica está associada a um aumento no risco de desenvolver essa condição. No entanto, nem todos os pacientes em uso desse tratamento desenvolverão essa condição e alguns pacientes desenvolverão transtorno de impulsos sem o uso dessa medicação. Conhecer os fatores individuais de susceptibilidade ao desenvolvimento do transtorno de controle de impulsos é muito importante para um manejo adequado dos pacientes com doença de Parkinson. Procuramos estudar quais os fatores, além da terapia dopaminérgica, podem estar associados a uma maior susceptibilidade ao desenvolvimento dessa condição.

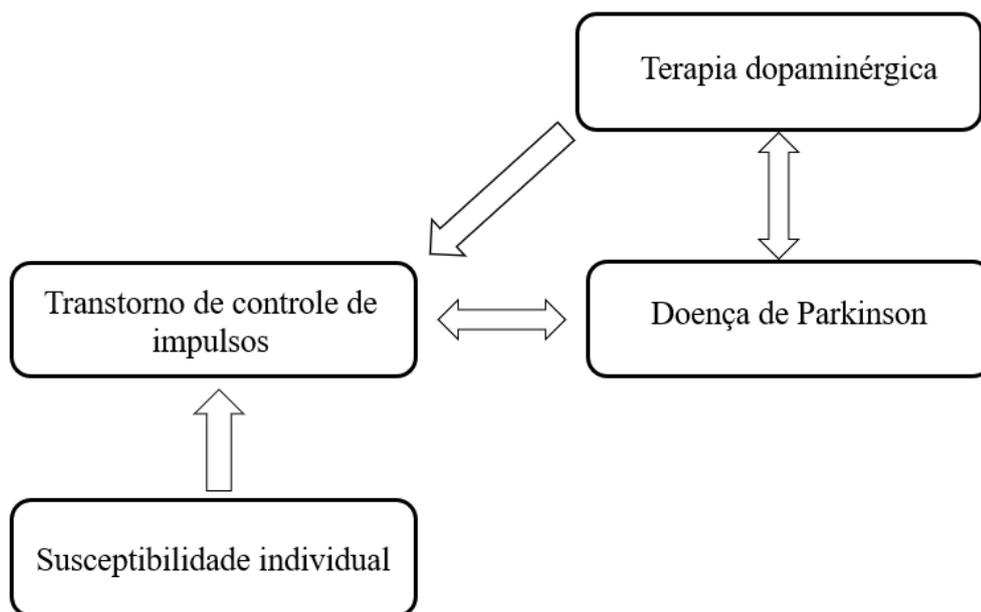


Figura 5. Marco conceitual

4 JUSTIFICATIVA

A doença de Parkinson é uma das doenças neurodegenerativas mais frequentes na prática clínica e o transtorno do controle de impulsos pode ser uma complicação do tratamento medicamentoso ainda mais comum do que se pensava. Por ser uma doença crônica e progressiva, o tratamento medicamentoso requer uma série de ajustes de acordo com o período de evolução da doença. Embora seja conhecido que o uso de medicações dopaminérgicas pode estar associado ao desenvolvimento do transtorno de controle de impulsos, nem todos esses pacientes irão desenvolver essa condição.

Além disso, como dito anteriormente, o transtorno de controle de impulsos pode ser mais frequente do que aparenta, uma vez que os pacientes podem subestimar a presença e a gravidade dos sintomas ou mesmo podem não reportar espontaneamente por vergonha. As consequências do não reconhecimento desses sintomas podem ser drásticas, não só para o paciente, mas também para os seus familiares.

Dessa forma, é muito importante conhecer o perfil dos pacientes em risco para o desenvolvimento dessa condição em nosso meio. Sobretudo, conhecendo os fatores além da terapia dopaminérgica que determinam aumento no risco de desenvolvimento desse transtorno.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo primário

Analisar a presença do transtorno de controle de impulsos em uma amostra de pacientes com doença de Parkinson

5.2 Objetivos secundários

5.2.1 Avaliar o perfil clínico e demográfico dos pacientes com transtorno de controle de impulsos na amostra do estudo;

5.2.2 Verificar os casos incidentes e os subtipos mais frequentes de transtorno de controle de impulsos na amostra;

5.2.3 Determinar quais os fatores, além da terapia dopaminérgica, estiveram mais relacionados com o desenvolvimento do transtorno de controle de impulsos;

5.2.4 Determinar se o perfil de pacientes com transtorno de controle de impulsos entre os que usam e não usam agonistas dopaminérgicos é semelhante.

REFERÊNCIAS

1. Halli-Tierney, AD; Luker, J.; Carroll, AD. Parkinson Disease. *American Family Physician*. 2020; 102 (11): 679-691
2. Armstrong, M. J; OKUN, M. S. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease A Review. *JAMA Neurol*. 2020; 323 (6), 548-560. doi:10.1001/jama.2019.22360
3. Dorsey, E. R. et al. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):939-953. doi:10.1016/S1474-4422(18) 30295-3
4. Willis, A.W. et al. Incidence of Parkinson disease in North America. *npj Parkinsons Dis*. 8, 170 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41531-022-00410-y>
5. Parkinson's Foundation. Understanding Parkinson's. Acessado em 07 de fevereiro de 2023. <https://www.parkinson.org/understanding-parkinsons/statistics/prevalence-incidence>
6. Voon V, Napier TC, Frank MJ, Sgambato-Faure V, Grace AA, RodriguezOroz M, et al. Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update. *Lancet Neurol*. (2017) 16:238–50. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30004-2
7. Weintraub D, David AS, Evans AH, Grant JE, Stacy M. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. (2015) 30:121–7. doi: 10.1002/mds.26016
8. Augustine A, Winstanley CA and Krishnan V (2021) Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease: From Bench to Bedside. *Front. Neurosci*. 15:654238. doi: 10.3389/fnins.2021.654238
9. Phu AL et al (2014) Effect of impulse control disorders on disability and quality of life in Parkinson's disease patients. *J Clin Neurosci* 21:63–66. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.02.032>
10. Gatto EM; Aldinio V (2019) Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. A Brief and Comprehensive Review. *Front. Neurol*. 10:351. doi: 10.3389/fneur.2019.00351
11. Marques, A.; Durif, F.; Fernagut, P. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission* (2018). doi:10.1007/s00702-018-1870-8
12. de Lau, L. M. & Breteler, M. M. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 5, 525–535 (2006).

13. Armstrong, M. J.; Okun, M. S. Diagnosis and treatment of Parkinson disease A Review. *JAMA*. 2020;323(6):548-560. doi:10.1001/jama.2019.22360
14. Goetz, C. G. The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011 Sep;1(1):a008862. doi: 10.1101/cshperspect.a008862.
15. Jankovic, J. Parkinson disease and other movement disorders. In: Daroff, R. B; Jankovic, J.; Mazziota, J. C.; Pomeroy, S. L. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*, 7th edition. Elsevier, 2016, 1422-1460
16. Hornykiewicz O. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *J Neural Transm Suppl*. 2006;(70):9-15.
17. Goedert, M. et al. 100 years of Lewy pathology. *Nat. Rev. Neurol*. advance online publication 27 November 2012; doi:10.1038/nrneurol.2012.242
18. Braak, H. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* 24, 197–211 (2003).
19. Eduardo Tolosa, E.; Garrido, A.; Scholz, S. W.; Poewe, W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2021 May ; 20(5): 385–397. doi:10.1016/S1474-4422(21)00030-2.
20. Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1600-1611. doi:10.1002/mds.26431
21. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591-1601. doi:10.1002/mds.26424
22. Balestrino, R.; Schapira, A. H. V. Parkinson Disease. *Eur J Neurol*. 2020 Jan; 27(1):27-42. doi: 10.1111/ene.14108. Epub 2019 Nov 27.
23. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al; Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33(8):1248-1266. doi:10.1002/mds. 27372
24. Espay AJ, Lang AE. Common myths in the use of levodopa in Parkinson disease: when clinical trials misinform clinical practice. *JAMA Neurol*. 2017; 74(6):633-634. doi:10.1001/jamaneurol.2017.0348
25. Beaulieu-Boire I, Lang AE. Behavioral effects of levodopa. *Mov Disord* 2015; 30: 90–102.
26. Latt MD, Lewis S, Zekry O, et al. Factors to Consider in the Selection of Dopamine Agonists for Older Persons with Parkinson's Disease. *Drugs Aging* 2019;36:189–202.

27. Jankovic J, Tan EK. J Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;0:1–14. doi:10.1136/jnnp-2019-322338
28. Bloem, BR; Okun, MS; Klein, C. Parkinson's disease. *Lancet* 2021; 397: 2284–303
29. Maloney EM, Djamshidian A, O'Sullivan SS. Phenomenology and epidemiology of impulsive-compulsive behaviours in Parkinson's disease, atypical Parkinsonian disorders and non-Parkinsonian populations. *J Neurol Sci.* (2017) 374:47–52. doi: 10.1016/j.jns.2016.12.058
30. Weintraub D, O Claassen D. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol.* (2017) 133:679–717. doi: 10.1016/bs.irn.2017.04.006
31. Ramirez Gomez CC, Serrano Duenas M, Bernal O, Araoz N, Saenz Farret M, Aldinio V, et al. A multicenter comparative study of impulse control disorder in latin American patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol.* (2017) 40:51–5. doi: 10.1097/WNF.000000000000202 22.
32. Ambermoon P, Carter A, Hall WD, Dissanayaka NN, O'Sullivan JD. Impulse control disorders in patients with Parkinson's disease receiving dopamine replacement therapy: evidence and implications for the addictions field. *Addiction.* (2011) 106:283–93. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03218.x
33. Smith KM, Xie SX, Weintraub D. Incident impulse control disorder symptoms and dopamine transporter imaging in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* (2016) 87:864–70. doi: 10.1136/jnnp-2015-311827
34. Cossu G, Rinaldi R, Colosimo C. The rise and fall of impulse control behavior Disorders. *Parkinsonism Relat Disord.* (2018) 46 Suppl. 1:S24–9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.07.030
35. Warren N, O'Gorman C, Lehn A, Siskind D. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: a systematic review of published cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017 Dec;88(12):1060-4.
36. Vargas, AP; Cardoso, FEC. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. *Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. Arq Neuropsiquiatr* 2018;76(6):399-410
37. Weintraub D, Stewart S, Shea JA et al (2009) Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease (QUIP). *Mov Disord* 24:1461–1467. doi:10.1002/mds. 22571
38. Krieger, DM; Cardoso, SV; Caumo, W.; Valença, G.; Weintraub, D.; Rieder, CRM. 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

39. Probst, CC; Winter, LM; Möller, B; Weber, H; Weintraub, D; Witt, K; Deuschl, G; Katzenschlager, R; van Eimeren, T. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease (QUIP) and the QUIP-rating scale in a German speaking sample. *J Neurol* (2014) 261:936–942 DOI 10.1007/s00415-014-7299-6
40. Weintraub D, Mamikonyan E, Papay K et al (2012) Questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord* 27:242–247. doi:10.1002/mds.24023
41. Lee JY, Jeon B, Koh SB, Yoon WT, Lee HW, Kwon OD, et al. Behavioural and trait changes in parkinsonian patients with impulse control disorder after switching from dopamine agonist to levodopa therapy: results of REIN-PD trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. (2018) 0:1–8. doi: 10.1136/jnnp-2018-318942
42. Ramirez-Zamora A, Gee L, Boyd J, Biller J. Treatment of impulse control disorders in Parkinson's disease: practical considerations and future directions. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(4):389-99. <https://doi.org/10.1586/14737175.2016.1158103>
43. Merola A, Romagnolo A, Rizzi L, Rizzone MG, Zibetti M, Lanotte M et al. Impulse control behaviors and subthalamic deep brain stimulation in Parkinson disease. *J Neurol*. 2017 Jan;264(1):40-8. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8314-x>
44. Raja M, Bentivoglio AR. Impulsive and compulsive behaviors during dopamine replacement treatment in Parkinson's Disease and other disorders. *Curr Drug Saf*. 2012 Feb;7(1):63-75. <https://doi.org/10.2174/157488612800492726>
45. Thomas A, Bonanni L, Gambi F, Di Iorio A, Onofrj M. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann Neurol*. 2010 Sep;68(3):400-4. <https://doi.org/10.1002/ana.22029>
46. Weintraub D, Sohr M, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V et al. Amantadine use associated with impulse control disorders in Parkinson disease in cross-sectional study. *Ann Neurol*. 2010 Dec;68(6):963-8. <https://doi.org/10.1002/ana.22164>
47. Zhang J-F, Wang X-X, Feng Y, Fekete R, Jankovic J and Wu Y-C (2021) Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease: Epidemiology, Pathogenesis and Therapeutic Strategies. *Front. Psychiatry* 12:635494. doi: 10.3389/fpsy.2021.635494
48. Rotondo A, Bosco D, Plastino M, Consoli A, Bosco F. Clozapine for medication-related pathological gambling in Parkinson disease. *Mov Disord*. (2010) 25:1994–5. doi: 10.1002/mds.23177
49. Okai D, Askey-Jones S, Samuel M, O'Sullivan SS, Chaudhuri KR, Martin A et al. Trial of CBT for impulse control behaviors affecting Parkinson patients and their caregivers. *Neurology*. 2013 Feb;80(9):792-9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182840678>

50. Garcia-Ruiz PJ, Martinez Castrillo JC, Alonso-Canovas A, et al. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(8):840–844
51. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol.* (2010) 67:589–95. doi: 10.1001/archneurol.2010.65
52. Keeler JF, Pretsell DO, Robbins TW. Functional implications of dopamine D1 vs. D2 receptors: A 'prepare and select' model of the striatal direct vs. indirect pathways. *Neuroscience* 2014;282:156–175
53. Shimo Y, Hattori N. Underlying mechanisms of impulse control disorders and dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson's disease. *J Neurol Disord Stroke* 2014;2(3):1–4
54. Voon V, Napier TC, Frank MJ, Sgambato-Faure V, Grace AA, Rodriguez-Oroz M et al. Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update. *Lancet Neurol.* 2017 Mar;16(3):238-50. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30004-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30004-2)
55. Callesen MB, Scheel-Krüger J, Kringelbach ML, Møller A. A systematic review of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2013;3(2):105-38. <https://doi.org/10.3233/JPD-120165>

ARTIGO

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo possui algumas limitações: nossa amostra é pequena e consiste em uma pequena parte da população de pacientes com doença de Parkinson da região sul do Brasil, o que limita a generalização dos resultados para a população geral de pacientes com doença de Parkinson do país. Ainda assim, é um estudo relevante, uma vez que existem poucos estudos que avaliam os fatores relacionados ao desenvolvimento do transtorno de controle de impulsos em nossa população.

Concluimos que o uso de agonistas dopaminérgicos é o principal fator de risco associado ao desenvolvimento de transtorno de controle de impulsos também em nosso meio. Em nosso estudo, não foi possível evidenciar a influência de outros fatores, além da terapia dopaminérgica, no desenvolvimento do transtorno de controle de impulsos.

Além disso, procuramos avaliar se haveria características clínicas distintas entre os pacientes com transtorno de controle de impulsos que fazem uso de agonistas dopaminérgicos e os que não fazem. A única diferença encontrada foi em relação ao UPDRS IV, no entanto, isso se deve provavelmente ao próprio tratamento, uma vez que o uso de agonistas dopaminérgicos faz parte da estratégia terapêutica para o tratamento das discinesias.

9 PERSPECTIVAS FUTURAS

Futuramente, estudos longitudinais e com tamanho amostral maior serão uma oportunidade de preencher essas lacunas no entendimento do TCI em nosso meio. Além disso, podemos esperar avanços no campo da farmacogenética possibilitando maior individualização na escolha da terapia para cada paciente.

ANEXOS

ANEXO 1 - ESCALA UNIFICADA DE AVALIAÇÃO NA DOENÇA DE PARKINSON (MDS-UPDRS)

_____	_____	_____	_____
Nome do paciente ou ID do sujeito	ID do Local	(dd-mm-aaaa) Data da Avaliação	Iniciais do Investigator

Folha de pontuações da MDS UPDRS

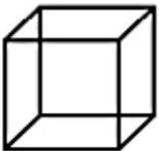
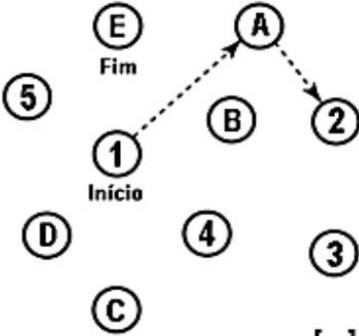
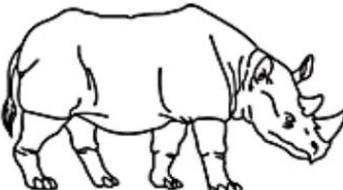
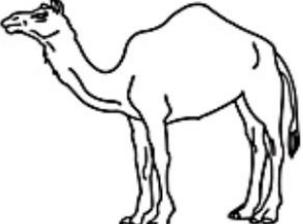
1.A	Fonte da informação	<input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Cuidador <input type="checkbox"/> Paciente + Cuidador	3.3b	Rigidez – MSD	
			3.3c	Rigidez – MSE	
Parte I			3.3d	Rigidez – MID	
1.1	Disfunção cognitivo		3.3e	Rigidez – MIE	
1.2	Alucinações e psicoses		3.4a	Bater dos dedos das mãos – Mão direita	
1.3	Humor depressivo		3.4b	Bater dos dedos das mãos – Mão esquerda	
1.4	Ansiedade		3.5a	Movimentos das mãos – Mão direita	
1.5	Apatia		3.5b	Movimentos das mãos – Mão esquerda	
1.6	Aspectos da SDD		3.6a	Movimentos de Pronação- supinação – Mão dir.	
1.6a	Quem preenche o questionário	<input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Cuidador <input type="checkbox"/> Paciente + Cuidador	3.6b	Movimentos de Pronação- supinação – Mão esq.	
			3.7a	Bater dos dedos dos pés – Pé direito	
1.7	Problemas de sono		3.7b	Bater dos dedos dos pés – Pé esquerdo	
1.8	Sonolência diurna		3.8a	Agilidade das pernas – Perna direita	
1.9	Dor e outras sensações		3.8b	Agilidade das pernas – Perna esquerda	
1.10	Problemas urinários		3.9	Levantar-se da cadeira	
1.11	Problemas de obstipação intestinal		3.10	Marcha	
1.12	Tonturas ao se levantar		3.11	Bloqueio na marcha (Freezing)	
1.13	Fadiga		3.12	Estabilidade postural	
Parte II			3.13	Postura	
2.1	Fala		3.14	Espontaneidade global de movimento	
2.2	Saliva e baba		3.15a	Tremor postural – Mão direita	
2.3	Mastigação e deglutição		3.15b	Tremor postural – Mão esquerda	
2.4	Tarefas para comer		3.16a	Tremor cinético – Mão direita	
2.5	Vestir		3.16b	Tremor cinético – Mão esquerda	
2.6	Higiene		3.17a	Amplitude tremor repouso – MSD	
2.7	Escrita		3.17b	Amplitude tremor repouso – MSE	
2.8	Passatempos e outras actividades		3.17c	Amplitude tremor repouso – MID	
2.9	Virar na cama		3.17d	Amplitude tremor repouso – MIE	
2.10	Tremor		3.17e	Amplitude tremor repouso – Lábio/Mandíbula	
2.11	Sair da cama, carro e cadeira baixa		3.18	Persistência do tremor de repouso	
2.12	Marcha e equilíbrio			Discinesias estiveram presentes?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
2.13	Bloqueios na marcha			Interferiram com as pontuações?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
3a	O paciente toma medicação?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		Estadiamento Hoehn e Yahr	
3b	Estado clínico do paciente	<input type="checkbox"/> Off <input type="checkbox"/> On	Parte IV		
3c	O paciente toma Levodopa?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	4.1	Tempo com discinesias	
3.C1	Se sim, minutos desde a última dose:		4.2	Impacto funcional das discinesias	
Parte III			4.3	Tempo em OFF	
3.1	Fala		4.4	Impacto funcional das flutuações	
3.2	Expressão facial		4.5	Complexidade das flutuações motoras	
3.3a	Rigidez – Pescoço		4.6	Distonia dolorosa do período OFF	

ANEXO 2 - AVALIAÇÃO COGNITIVA MONTREAL (MoCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Versão Experimental Brasileira

Nome: _____
Escolaridade: _____
Sexo: _____

Data de nascimento: ____/____/____
Data de avaliação: ____/____/____
Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		 Copiar o cubo		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)	Pontos																		
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	_/5																		
NOMEAÇÃO		 <input type="checkbox"/>		 <input type="checkbox"/>	 <input type="checkbox"/>	_/3																	
MEMÓRIA	Leia a lista de palavras, O sujeito de repeti-la, faça duas tentativas Evocar após 5 minutos	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">Rosto</td> <td style="text-align: center;">Veludo</td> <td style="text-align: center;">Igreja</td> <td style="text-align: center;">Margarida</td> <td style="text-align: center;">Vermelho</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1ª tentativa</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2ª tentativa</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	1ª tentativa						2ª tentativa						Sem Pontuação		
	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho																		
1ª tentativa																							
2ª tentativa																							
ATENÇÃO	Leia a sequência de números (1 número por segundo)	O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta <input type="checkbox"/> 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta <input type="checkbox"/> 7 4 2		_/2																			
Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros.		<input type="checkbox"/> F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B		_/1																			
Subtração de 7 começando pelo 100		<input type="checkbox"/> 93	<input type="checkbox"/> 86	<input type="checkbox"/> 79	<input type="checkbox"/> 72	<input type="checkbox"/> 65	_/3																
LINGUAGEM		Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje. <input type="checkbox"/>		O gato sempre se esconde embaixo do sofá quando o cachorro está na sala. <input type="checkbox"/>		_/2																	
Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto).		<input type="checkbox"/> _____ (N ≥ 11 palavras)		_/1																			
ABSTRAÇÃO	Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta	<input type="checkbox"/> trem - bicicleta <input type="checkbox"/> relógio - régua		_/2																			
EVOCAÇÃO TARDIA	Deve recordar as palavras SEM PISTAS	<input type="checkbox"/> Rosto	<input type="checkbox"/> Veludo	<input type="checkbox"/> Igreja	<input type="checkbox"/> Margarida	<input type="checkbox"/> Vermelho	_/5																
OPCIONAL	Pista de categoria Pista de múltipla escolha						Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS																
ORIENTAÇÃO	<input type="checkbox"/> Dia do mês <input type="checkbox"/> Mês <input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Dia da semana <input type="checkbox"/> Lugar <input type="checkbox"/> Cidade					_/6																	

© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org
Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmento
Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman

(UNIFESP-SP 2007)

TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade _/30

**ANEXO 3 – QUESTIONÁRIO PARA AVALIAÇÃO DE DISTÚRBIOS
IMPULSIVO-COMPULSIVO NA DOENÇA DE PARKINSON - Current Short
(QUIP-CS)**

Relatado por: _____ Paciente _____ Informante* _____ Paciente e informante

Nome do paciente: _____

Data: _____

*Se as informações forem fornecidas por um terceiro: responda às questões com base no seu conhecimento sobre o paciente.

Responda a TODAS AS PERGUNTAS com base nos COMPORTAMENTOS EXIBIDOS DURANTE UM EPISÓDIO DE DP COM DURAÇÃO MÍNIMA DE 4 SEMANAS

A. JOGOS DE AZAR

1. Você ou outras pessoas acham que você tem (teve) algum problema com excessiva participação em jogos de azar (tais como cassinos, apostas pela internet, loterias raspadinhas, pôquer, caça-níqueis)? ()Sim ()Não

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

B. SEXO

1. Você ou outras pessoas acham que você tem (teve) algum problema relacionado com seu comportamento sexual (tal como exigir sexo de seus parceiros, promiscuidade, prostituição, mudança da orientação sexual, masturbação, atividades sexuais pela internet ou telefone ou pornografia)? ()Sim ()Não

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

C. COMPRAS

1. Você ou outras pessoas acham que você tem (teve) algum problema relacionado com compras excessivas (tal como comprar um produto em excesso ou comprar coisas que não necessita ou não usa)? ()Sim ()Não

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

D. ALIMENTAÇÃO

1. Você ou outras pessoas acham que você tem (teve) algum problema relacionado com comer excessivamente (tais como 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 (teve) o desejo incontrolável de exercitar algum hábito alimentar que você acredita (acreditava) ser excessivo ou que possa (pudesse) causar incômodo (incluindo inquietação, irritabilidade, sempre que não consegue realizar o desejo)?

()Sim ()Não

E. OUTROS COMPORTAMENTOS

Você ou outras pessoas acham que você passa (passava) tempo demais...

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

2. repetindo certas atividades motoras simples (tais como limpar, arrumar, examinar objetos, classificá-los, organizá-los, etc)? ()Sim ()Não

3. andando ou dirigindo sem um destino ou objetivo específico?)?

()Sim ()Não

F. USO DE MEDICAMENTOS

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

()Sim ()Não

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

()Sim ()Não

ANEXO 4 - Teste de Fluência Verbal (FAS)

Instrução: Falar todos os animais que conhece em 1 minutos:

Categórico

Instruções:

Falar todas as palavras com F A S em 1 minuto (cada) não vale nome próprio e nem conjuga verbo (anotar palavras). Verbos conjugados valem uma vez só.

F	A	S

ANEXO 5 - STROBE Statement - checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendations	pages
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	33
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	5
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	10 and 25
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	26
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	33
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	33 - 34
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	33
		(b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	Not applicable.
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	33-34
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	33-34
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	42
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	33
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	34
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	34
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	34
		(c) Explain how missing data were addressed	Not applicable
		(d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	34

		(e) Describe any sensitivity analyses	Not applicable
Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	34-38
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	Not applicable.
		(c) Consider use of a flow diagram	Not required.
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	34-38
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	Not required
		(c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	Not applicable
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time	
		<i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure	
		<i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures	34-38
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	34-38
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	34-38
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period.	Not applicable.
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	Not applicable.
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	38-41
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	42
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	42
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	42
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	33

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA E SOCIODEMOGRÁFICA

	AVALIAÇÃO CLÍNICA E SOCIODEMOGRÁFICA	____ / ____ / ____
---	---	--------------------

IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE			
Nome:			Código:
DN:	Idade:	Sexo:	
Telefone:	Estado Civil:		
Cidade onde vive:			
Atividade laboral atual: Ocupação/Profissão: _____			
Cor declarada: <input type="checkbox"/> Branco <input type="checkbox"/> Negro <input type="checkbox"/> Pardo <input type="checkbox"/> Indígena <input type="checkbox"/> Amarelo <input type="checkbox"/> Outro _____			
Tempo sem atividade profissional, após diagnóstico de DP:			
Mudança de função ou emprego após diagnóstico de DP:			
Nº de pessoas que vive:		Nº de filhos:	
Escolaridade: <input type="checkbox"/> não lê e não escreve <input type="checkbox"/> 1º incompleto <input type="checkbox"/> 1º completo <input type="checkbox"/> 2º incompleto <input type="checkbox"/> 2º completo <input type="checkbox"/> Superior incompleto <input type="checkbox"/> Superior Completo <input type="checkbox"/> Outros _____			

CRITÉRIOS DA PESQUISA	
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	
Ambos os grupos:	
<input type="checkbox"/> Ter idade igual ou superior 45 anos; <input type="checkbox"/> Concordar em participar da pesquisa.	
Grupo clínico:	
<input type="checkbox"/> Ter diagnóstico clínico de DP de acordo com os critérios do Banco do Cérebro de Londres há pelo menos 2 anos (Hughes et al. 1992); <input type="checkbox"/> Ter pontuação na Escala de Hoehn e Yahr entre 1 a 4 pontos.	
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	
Ambos os grupos:	
<input type="checkbox"/> Possuir comorbidades neurológicas associadas; <input type="checkbox"/> Possuir limitações físicas de origem trauma-ortopédica ou reumatológica; <input type="checkbox"/> Alterações visuais graves, não corrigidas, que dificulte a realização da pesquisa; <input type="checkbox"/> Dependência química ou etilista.	
Grupo clínico:	
<input type="checkbox"/> Utilizar Deep Brain Stimulation - DBS	

Estudo COPA - Coorte Parkinson

Primeira Avaliação Neurológica

Dados Históricos

- 1) Idade na data de avaliação:
- 2) Idade do início dos sintomas:
- 3) Ano de início dos sintomas:
- 4) Idade na data do diagnóstico:
- 5) Primeiro sintoma percebido:
 - A) *Tremor*
 - B) *Rigidez*
 - C) *Bradicinesia*
 - D) *Instabilidade postural*
 - E) *Não lembra*
- 6) Localização dos sintomas iniciais:
 - A) *MSD*
 - B) *MSE*
 - C) *MID*
 - D) *MIE*
 - E) *Início simétrico*
 - F) *Axial*
 - G) *Não lembra*
- 7) Alguém na família apresenta doença de Parkinson:
 - A) *Não*
 - B) *Sim*
 - C) *Possivelmente*
 - D) *Não sabe*

Se "Sim" ou "Possivelmente", preencher tabela de História Familiar.
- 8) Demência na família?
 - A) *Não*
 - B) *Sim*
 - C) *Possivelmente*
 - D) *Não sabe*
- 9) Tremor essencial na família?
 - A) *Não*
 - B) *Sim*
 - C) *Possivelmente*
 - D) *Não sabe*

Tratamento Passado

- 10) O primeiro tratamento utilizado foi:
 - A) *Agonista Dopaminérgico*
 - B) *Levodopa*
 - C) *Inibidor da MAO*
 - D) *Amantadina*
 - E) *Anticolinérgico*
 - F) *Outro:.....*
 - G) *Não lembra*
- 11) Resposta motora inicial ao primeiro tratamento:
 - A) *Melhora total*
 - B) *Melhora parcial*
 - C) *Pouca melhora*
 - D) *Nenhuma melhora*
 - E) *Não tolerou*
 - F) *Não lembra*
- 12) Já usou levodopa no passado e suspendeu o uso?

- A) *Não*
 B) *Sim*
- 1) Ano e mês de início do uso de levodopa:
 - 2) Resposta motora inicial ao uso de levodopa:
 - (a) *Melhora total*
 - (b) *Melhora parcial*
 - (c) *Pouca melhora*
 - (d) *Nenhuma melhora*
 - (e) *Não tolerou*
 - (f) *Não lembra*
 - 3) Ano e mês da suspensão do uso:
- 13) Uso passado de antipsicóticos:
- A) *Não*
 B) *Sim*
- 1) *Qual?*
 - (a) *Quetiapina*
 - (b) *Clozapina*
 - (c) *Outros:.....*
- 14) Realizou cirurgia ablativa para doença de Parkinson?
- A) *Não*
 B) *Sim*
- 1) *Ano:*
 - 2) *Alvo:*
 - 3) *Lado:*
 - (a) *Esquerdo*
 - (b) *Direito*
 - (c) *Bilateral*
- 15) Realizou cirurgia de implante de estimulador cerebral profundo (DBS)?
- A) *Não*
 B) *Sim*
- 1) *Ano:*
 - 2) *Alvo:*
 - 3) *Lado:*
 - (a) *Esquerdo*
 - (b) *Direito*
 - (c) *Bilateral*

Tratamento atual

- 16) Usa levodopa atualmente?
- A) *Não*
 B) *Sim*
- 1) Ano e mês de início de uso:
 - 2) Há quanto tempo?
 - 3) Dose diária de levodopa padrão (em mg): *Considerar dose de Stalevo*
 - 4) Dose diária de levodopa de liberação lenta (mg):
 - 5) Número de tomadas diárias de levodopa:
 - 6) Resposta motora inicial ao uso de levodopa:
 - (a) *Melhora total*
 - (b) *Melhora parcial*
 - (c) *Pouca melhora*
 - (d) *Nenhuma melhora*
 - (e) *Não tolerou*
 - (f) *Não lembra*
 - 7) Efeitos colaterais agudos da levodopa (pode mais de um):

- (a) *Nenhum*
 - (b) *Intolerância gástrica*
 - (c) *Tontura*
 - (d) *Outros:.....*
- 17) Uso atual de agonista dopaminérgico:
- A) *Não*
 - B) *Sim*
 - 1) *Qual:*
 - (a) *Bromocriptina*
 - (b) *Pramipexol*
 - (c) *Piribedil*
 - 2) *Ano de início de uso:*
 - 3) *Dose diária:*
 - 4) *Tempo de uso:*
- 18) Uso atual de inibidor da COMT:
- A) *Não*
 - B) *Sim*
 - 1) *Qual?*
 - (a) *Entacapone*
 - (b) *Tolcapone*
 - 2) *Dose diária:*
 - 3) *Ano de início de uso:*
 - 4) *Tempo de uso:*
- 19) Uso atual de inibidor da MAOB:
- A) *Não*
 - B) *Sim*
 - 1) *Qual?*
 - (a) *Selegilina*
 - (b) *Rasagilina*
 - 2) *Dose diária:*
 - 3) *Ano de início de uso:*
 - 4) *Tempo de uso:*
- 20) Uso atual de amantadina
- A) *Não*
 - B) *Sim*
 - 1) *Dose diária:*
 - 2) *Ano de início de uso:*
 - 3) *Tempo de uso:*
- 21) Uso atual de anticolinérgicos
- A) *Não*
 - B) *Sim*
 - 1) *Qual?*
 - (a) *Biperideno*
 - (b) *Triexifenidil*
 - 2) *Dose diária:*
 - 3) *Ano de início de uso:*
 - 4) *Tempo de uso:*
- 22) Resposta motora ao atual esquema farmacológico:
- A) *Melhora total*
 - B) *Melhora parcial*
 - C) *Pouca melhora*
 - D) *Sem melhora*
 - E) *Não tolerou*
- 23) Uso atual de antipsicóticos:
- A) *Não*

- B) *Sim*
- 1) *Qual?*
 - (a) *Quetiapina*
 - (b) *Clozapina*
 - (c) *Outros:.....*
 - 2) *Dose:*
 - 3) *Ano de início de uso:*
 - 4) *Tempo de uso:*
- 24) *Uso atual de antidepressivos:*
- A) *Não*
- B) *Sim*
- 1) *Qual?.....*
 - 2) *Dose:*
 - 3) *Ano de início de uso:*
 - 4) *Tempo de uso:*
- 25) *Uso atual de benzodiazepínicos:*
- A) *Não*
- B) *Sim*
- 1) *Qual?.....*
 - 2) *Dose:*
 - 3) *Ano de início de uso:*
 - 4) *Tempo de uso:*

Complicações Motoras (*apenas se em uso atual de levodopa*)

- 26) *Paciente apresenta períodos refratários à levodopa (momentos em que medicação parece não fazer efeito)? Considerar presença de flutuação se o paciente utiliza mais de 3 tomadas diárias por razões de controle motor.*
- A) *Não*
- B) *Não sabe*
- C) *Sim*
- 1) *Há quanto tempo (meses):*
- 27) *Apresenta fenômeno wearing-off (period off ao final do efeito de uma dose; deterioração de fim de dose)*
- A) *Não*
- B) *Não sabe*
- C) *Sim:*
- 1) *Há quanto tempo (meses):*
- 28) *Apresenta efeito on-off (períodos refratários imprevisíveis, podendo ocorrer em qualquer momento, não guardando relação com o momento da ingestão das doses):*
- A) *Não*
- B) *Não sabe*
- C) *Sim*
- 1) *Há quanto tempo (meses):*
- 29) *Apresenta latência prolongada para efeito da levodopa (fenômeno no-on/delayed-on):*
- A) *Não*
- B) *Não sabe*
- C) *Sim:*
- 1) *Há quanto tempo (meses):*
- 30) *Discinesias (marque todas que precisar):*
- A) *Não apresenta*
- B) *Pico de dose*
- C) *Bifásica: usualmente distônicas, na fase de ausência de efeitos, no momento em que níveis estão aumentando e iniciando efeito e no termino do efeito da dose*

- D) *Discinesias contínuas ou onda quadrada: surgem desde efeito da levodopa e se mantêm até final da mesma*
- E) *Distonia do período off: postura distônica, usualmente em membros inferiores, quando paciente está sem o efeito da medicação*
- F) *Discinesias inclassificáveis: formas que não é possível classifica-la. Vários tipos de discinesias.*

1) Há quanto tempo apresenta discinesias (meses):

Manifestações não-motoras

- 31) Você percebeu perda do olfato (cheiro das coisas)?
- A) Não
- B) Sim. Diminuição parcial
- C) Sim. Perda total
- 32) Você está com o sono agitado, faz gestos dormindo como se estivesse acenando, cumprimentando, chutando ou brigando?
- A) Não
- B) Sim > (*se sim, escala de RBD*)
- 33) Você ronca alto ou apresenta pausas na respiração durante o sono?
- A) Não
- B) Sim > (*se sim, encaminhar para PSG*)

Comorbidades

- 34) Revisão de Sistemas – listar todas outras doenças crônicas que o paciente apresente: *Utilize o verso da folha se necessário*

- 35) Revisão de Fármacos – listar todo e qualquer medicamento de uso crônico que não tenha sido abordado previamente neste questionário, a sua dose diária e tempo aproximado de uso em anos: *Utilize o verso da folha se necessário*

Outras avaliações/informações

- 36) Percepção subjetiva do estado de saúde (*como o Sr(a) avaliaria o seu estado de saúde em geral, atualmente?*)
- A) muito ruim
- B) ruim
- C) médio/moderado
- D) boa
- E) muito boa
- 37) Hoehn & Yahr:
- 38) Schwab & England:
- 39) Peso:
- 40) Altura:
- 41) Pressão arterial:
- A) Sentado:
- B) Em pé 1min:
- C) Em pé 3min:

FUMO

42 - Você fumou pelo menos 100 cigarros (ou 5 maços) durante toda a sua vida?
[] Sim [] Não

43 - Qual a média de cigarros que você fumou:

- 1- Menos de meio maço por dia por dia?
- 2- Entre meio e um maço por dia
- 3- Entre um e dois maços por dia
- 4- Dois ou mais maços por dia

44 - Com que idade começou a fumar?

45 - Você ainda fuma?

[] Sim [] Não

46 - Se não, com que idade parou de fumar?

CAFÉ/ CHIMARRÃO

47 - Quanto CAFÉ você bebe, ou bebeu, e durante quanto tempo?

- 0 – Nunca
- 1 - menos de 2 xícaras por semana
- 2 - entre 2 e 6 xícaras por semana
- 3 - entre 1 e 2 xícaras por dia
- 4 - entre 3 e 5 xícaras por dia
- 5 - mais de 6 xícaras por dia

48 - Com que idade aproximada você começou a beber café?

49 - Você ainda bebe café?

[] Sim [] Não

50 - Quanto CHIMARRÃO você bebe, ou bebeu, e durante quanto tempo?

- 0 – Nunca
- 1 - menos de 2 cuias por semana
- 2 - entre 2 e 6 cuias por semana
- 3 - entre 1 e 2 cuias por dia
- 4 - entre 3 e 5 cuias por dia
- 5 - mais de 6 cuias por dia

51 - Com que idade começou a beber CHIMARRÃO?

52 - Você ainda bebe CHIMARRÃO? [] Sim [] Não

APÊNDICE 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Nº do projeto GPPG: 67574217800005327

Título do Projeto: AVALIAÇÃO DE MARCADORES BIOQUÍMICOS E SUA RELAÇÃO COM A PROGRESSÃO DOS SINTOMAS MOTORES, COGNITIVOS E COMPORTAMENTAIS NA DOENÇA DE PARKINSON.

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa que tem como objetivo avaliar marcadores bioquímicos (que estão no sangue) e sua relação com a progressão dos sintomas motores, cognitivos e comportamentais na Doença de Parkinson. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Ambulatório de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Se você aceitar participar da pesquisa realizará uma entrevista, a fim de conhecer as informações sobre seu estado de saúde e suas condições sociodemográficas. Em seguida, você passará por avaliação física, e precisará realizar movimentos pequenos com os membros superiores e inferiores, levantar e sentar em uma cadeira, como também realizar uma caminhada de 10 metros. Depois disso, você fará testes de memória, cálculo, escrever uma frase e copiar um desenho. Serão realizados questionários que avaliam a tristeza, desânimo, sentimento de culpa, choro, interesse em diferentes atividades, sentimentos ou traços de raiva, impulsividade, problemas com jogos de azar, problemas com compras ou alimentação, se ingere medicamentos além do prescrito e problemas relacionados a qualidade do sono. Será avaliada a qualidade de vida através de perguntas sobre atividades de vida diária, bem-estar emocional, suporte social, cognição, comunicação e desconfortos físicos. Além disso, será coletado um volume total de 20ml de sangue (4 colheres de chá) para avaliação de proteínas e hormônios relacionados a sintomas ou a progressão na doença. Esta consulta terá duração de aproximadamente uma hora e meia e será realizada no Centro de Pesquisa Clínica do CPC.

Após 12 e 18 meses da primeira avaliação, você será convidado realizar uma nova consulta, na qual serão realizados os mesmos procedimentos.

O material biológico coletado será armazenado de forma codificada. Após a realização das análises previstas neste projeto, as amostras serão armazenadas. Este material, além de ser utilizado neste estudo, poderá ser utilizado em outros estudos futuros do nosso grupo. Neste caso, um novo projeto de pesquisa será submetido para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa e você será chamado para reconter com o uso do material.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa envolvem cansaço devido ao tempo de avaliação, fadiga muscular, constrangimento relacionado aos questionários, possibilidade de quedas em testes de caminhada e hematoma (mancha roxa) relacionada ao procedimento de coleta de sangue. Estes riscos serão minimizados pelo preparo e acompanhamento constante por parte do pesquisador responsável e equipe da pesquisa. Caso seja identificada alguma condição que necessite de acompanhamento mais detalhado, você será encaminhado para atendimento adequado.

Os benefícios diretos decorrentes da participação na pesquisa serão os resultados dos exames de sangue e das avaliações realizadas pelo pesquisador, que

Rubrica do participante _____

Rubrica do pesquisador _____

Página 1 de 2

serão disponibilizados individualmente para cada paciente, através de contato por telefone. Além disso, os benefícios indiretos de sua participação, contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado, e, se aplicável, poderá beneficiar futuros pacientes.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento a qualquer momento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta em publicações científicas, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvida, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Carlos Roberto de Mello Rieder ou com Nayron Medeiros Soares, pelo telefone (51) 3308-3738, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 3359 7640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Com relação às amostras biológicas armazenadas

Autorizo o armazenamento do material biológico para pesquisas futuras.

Não autorizo o armazenamento do material biológico para pesquisas futuras.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e data

Rubrica do participante _____

Rubrica do pesquisador _____

Página 2 de 2