

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

ANTONIO PEDRO VARGAS

**FATORES CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS
ASSOCIADOS AOS TRANSTORNOS DE
CONTROLE DE IMPULSOS E CONDIÇÕES
RELACIONADAS NA DOENÇA DE PARKINSON**

BELO HORIZONTE

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

**FATORES CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS ASSOCIADOS AOS
TRANSTORNOS DE CONTROLE DE IMPULSOS E CONDIÇÕES
RELACIONADAS NA DOENÇA DE PARKINSON**

Antonio Pedro Vargas

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de doutor em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Eduardo Costa Cardoso

BELO HORIZONTE

2018

A Valéria Inés,

*“Elle est debout sur mes paupières
Et ses cheveux sont dans les miens,
Elle a la forme de mes mains,
Elle a la couleur de mes yeux,
Elle s'engloutit dans mon ombre
Comme une pierre sur le ciel.*

*Elle a toujours les yeux ouverts
Et ne me laisse pas dormir.
Ses rêves en pleine lumière
Font s'évaporer les soleils
Me font rire, pleurer et rire,
Parler sans avoir rien à dire.”*

(Paul Éluard)

Vargas, Antonio Pedro.
V297f Fatores clínicos e epidemiológicos associados aos transtornos de controle de impulsos e condições relacionadas na Doença de Parkinson [manuscrito]. / Antonio Pedro Vargas. -- Belo Horizonte: 2018.
257f.: il.
Orientador: Francisco Eduardo Costa Cardoso.
Área de concentração: Saúde do Adulto.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Doença de Parkinson/tratamento farmacológico. 2. Transtornos Disruptivos, de Controle do Impulso e da Conduta. 3. Transtorno da Compulsão Alimentar. 4. Transtornos Relacionados ao Uso de Substâncias. 5. Jogo de Azar. 6. Estudos de Casos e Controles. 7. Dissertações Acadêmicas. I. Cardoso, Francisco Eduardo Costa. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WL 359

Bibliotecária Responsável: Cibele de Lourdes Buldrini Filogônio Silva CRB-6/999

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora:

Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitora:

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação:

Prof. Fábio Alves

Pró-Reitor de Pesquisa:

Prof. Mário Campos

Diretor da Faculdade de Medicina:

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina:

Prof. Humberto José Alves

Coordenador do Centro de Pós-Graduação:

Prof. Luiz Armando Cunha de Marco

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação:

Prof. Selmo Geber

Chefe do Departamento de Clínica Médica:

Profa. Valéria Maria Augusto

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:

Profa. Suely Meireles Rezende

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto:

Profa. Sarah Teixeira Camargos

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Profa. Gilda Aparecida Ferreira

Prof. Eduardo Garcia Vilela

Prof. Paulo Caramelli

Profa. Suely Meireles Rezende

Mônica Maria Teixeira (Discente Titular)

Letícia Lemos Jardim (Discente Suplente)

AGRADECIMENTOS

São inúmeras as pessoas a quem devo agradecer. Valéria Inês, minha esposa, foi a minha mais entusiasmada incentivadora. À minha família, em especial aos meus pais José Maria e Celeste; ao Carlos Alberto e à Vera Ignez; aos irmãos Luiz Fernando, Maria Elisa, Luciana, Júnior, Lucia Inês, Ricardo, Cláudia Inês, Virgílio, Tânia Inês, Marcos, Carlos Eduardo; aos sobrinhos, Fernanda, Julia, Tiago, Milene, Cibele, Taís; à minha querida afilhada Tatiana. Agradeço o carinho, a atenção, a paciência, e a compreensão, sobretudo nos momentos nos quais ficava ausente pelas questões do trabalho. Também gostaria de agradecer a Milene e a Cláudia Inês pela ajuda na revisão dos textos que escrevi em inglês, e a Taís Val pela confecção das figuras.

Dentre os colegas e amigos que foram extremamente generosos com suas opiniões, conhecimentos e ideias na concepção do projeto, eu agradeço ao Dr. Fernando da Silva Neves, Dr. Leandro Fernandes Malloy-Diniz, Dra. Ana Paula da Silva Champs, Dr. Christian Marques Couto, Dr. Agostinho Alencar Guerra, Dr. Francisco-Javier Carod-Artal, Dra. Simone Vilela Nunes, Dra. Miriam Melo Menezes, Dr. Rafael Xavier da Silva Neto, Dra. Mayra Silva do Amaral, Dra. Denise de Aquino Cunha, Dr. João Gabriel Ramos Ribas, Dra. Olímpia Leal de Oliveira, Dr. Elmano Henrique Torres de Carvalho, Dra. Jaquelin Valicek, Dra. Ana Cristina da Silva Cotta, Dra. Patrícia Souza Bastos, Dra. Julia Filardi de Oliveira Paim, Dra. Mônica de Magalhães Machado Navarro, Dr. Antônio Lopes da Cunha Júnior, Dr. Adalberto Ferreira Reis, Dr. Alexandre Castelo Branco Araújo.

Agradeço a todos os funcionários do Hospital SARAH-Belo Horizonte, meus amigos e colegas. Em particular, à equipe de neurologia (Dra. Simone, Dra. Miriam, e Dr. Rafael) e reabilitação neurológica (Dr. Cláudio Martins, Dra. Denise Aquino, Dra. Luciana Charchar, Dra. Ana Paula, Dr. Gustavo, Dr. Gabriel Feydit, Dra. Matildes Mitidiero, Dr. Eduardo Lucas, Dra. Débora Rossi); bem como às enfermeiras Cecília Pereira Barbosa, Viliane Lourdes Banaszkeski, Andrea Oliveira Lemos, Fausta Luiza Margarido Rodrigues, Fernanda Caroline Batista de Oliveira; às fisioterapeutas Nahayara Kelly e Cardoso Cambraia, Ana Amélia Moraes Antunes; à assistente administrativo

Paula Gomes Sampaio; e à equipe de marcação de consulta do Hospital SARAH de Belo Horizonte, na pessoa de Cristiane Vasconcelos da Silva Otoni; pela ajuda na seleção, marcação e assistência aos pacientes e seus familiares durante a realização da pesquisa, e na organização de minha agenda. Agradeço especialmente aos colegas e amigos que participaram diretamente da coleta e análise de dados: ao psicólogo Alex Reuter na seleção e coleta de dados do grupo controle, ao Dr. Christian Marques Couto pela coleta de dados dos pacientes e grupo controle do SARAH-Rio de Janeiro, ao estatístico Luiz Sérgio Vaz, pela sua inestimável e competente ajuda na organização dos dados, na elaboração das hipóteses e na análise estatística. Nosso trabalho, com um grande número de dados, só foi viável com a ajuda da equipe de informática do Hospital SARAH-BH, que elaborou uma base de dados que se mostrou fácil de manejar, segura e eficiente. Agradeço a Luciano Romero Soares de Lima, Alexandre Bezerra de Oliveira, e a Márcio Carvalho de Lima.

Agradeço à equipe da Biblioteca do SARAH-Belo Horizonte, Kenia Aparecida Simão, Joselina Spinola de Castro, Sandra Siani Passos Novais, e Rita Maria de Aguiar Coelho, pela ajuda na seleção, organização e disponibilização das separatas necessárias para a revisão bibliográfica. E a Fátima Campos Feijó, pela ajuda na diagramação e organização dos instrumentos de avaliação e dos textos do projeto e trabalho final; a Neizia de Moraes Pinto e Maria Goretti Nunes Gomes pela ajuda na confecção e organização dos diapositivos para as apresentações durante a qualificação e a defesa de tese. E aos Dr. Paulo Roberto de Freitas Guimarães, Dr. Renato César Rezende de Castro, e às equipes da Área de Pessoal e Recursos Humanos do SARAH-Belo Horizonte, nas pessoas de Adriene Lopes Cansado e Vítório Luís Venturini, que me ajudaram na organização do meu tempo de trabalho, o que permitiu a minha participação no curso de Pós-Graduação.

Não poderia deixar de mencionar Dra. Lucia Willadino Braga, Presidente da Rede SARAH, e Dr. Aloysio Campos da Paz (*in memoriam*), pelo espírito criativo, humanista e inovador representado pela Instituição em que tão orgulhosamente trabalhamos, com princípios filosóficos pautados na necessidade de “transformar cada pessoa em agente de sua própria saúde, e que é necessário viver para a saúde e não da doença”. Dra. Lúcia Braga,

continuando o legado do Dr. Campos, alia sua visão acadêmica com humanismo no incentivo às equipes da Instituição na prática de uma pesquisa científica vinculada à melhora da qualidade de vida dos nossos pacientes.

Também agradeço a todos os pacientes e seus familiares que participaram com atenção, disponibilidade, e carinho da pesquisa. Todos se mostraram muito interessados no trabalho, com espírito abnegado de estarem contribuindo com a geração de conhecimentos que poderão ajudar no tratamento e prevenção de suas complicações na doença de Parkinson.

Por fim agradeço especialmente ao Dr. Francisco Eduardo Costa Cardoso a quem tenho o privilégio de ter como orientador, modelo para minha vida acadêmica e pessoal, por sua sabedoria, ética, dedicação e amizade. Com Dr. Francisco aprendi a ter gosto pela pesquisa médica, a entender que se pode fazer ciência de alto nível com humanismo e, por que não, com poesia. Como exemplo, gostaria de citar um trecho muito significativo do seu discurso de posse na Academia Mineira de Medicina que, entendo, exemplifica o que é ciência; “E se trata de construção crítica, a única forma de se obter transcendência: buscar o tempo perdido, para que ele possa ser redescoberto, transfigurado e transformado no mítico pelo qual todos humanos anseiam”.

Sumário

Resumo	14
Abstract	17
O Projeto	20
Antecedentes, relevância e justificativa da pesquisa	21
Objetivos da Pesquisa	27
Hipóteses a testar	27
Pacientes e Métodos.....	28
Referências	33
Revisão da literatura	40
Impulsividade.	41
Transtornos de Controle de Impulso	43
<i>Transtorno do jogo</i>	45
<i>Compras compulsivas</i>	46
<i>Comer compulsivamente – binge-eating</i>	46
<i>Compulsão por sexo (hipersexualidade)</i>	46
Transtornos de Controle de Impulso na doença de Parkinson	46
<i>Prevalência</i>	46
<i>Fatores de risco</i>	49
<i>Aspectos neuropsicológicos</i>	51
<i>Genética e epigenética</i>	52
<i>Fisiopatogenia</i>	53
<i>Tratamento</i>	54
<i>Prognóstico</i>	55
Punding.....	57
Síndrome de desregulação dopaminérgica.....	60
Referências	61
Artigos	73
Artigo 1: Impulse-control and related disorders in Parkinson’s disease ..	74
Abstract.....	75
Resumo.....	76

Impulse control disorders	77
Impulse control disorders among patients with PD	80
<i>Prevalence</i>	80
<i>Risk factors</i>	85
<i>Neuropsychological aspects</i>	86
<i>Genetics and epigenetics</i>	87
<i>Pathophysiology</i>	88
<i>Treatment</i>	90
<i>Prognosis</i>	91
Punding	92
Dopamine dysregulation syndrome	93
References.....	94

Artigo 2: Dopaminergic agonist treatment may trigger impulse control disorders in susceptible patients with Parkinson’s disease 101

Abstract.....	102
Introduction	103
<i>Objective</i>	103
Methods	104
<i>Patients</i>	104
<i>Assessment of ICB</i>	104
<i>Statistical analysis</i>	105
Results	105
<i>Description of studied population</i>	105
<i>ICB frequencies</i>	106
Discussion.....	108
Conclusions.....	113
References.....	113

Artigo 3: Clinical and epidemiological factors associated with impulsive-compulsive disorders in Parkinson’s disease..... 124

Abstract.....	125
Introduction	127
<i>Objective</i>	128
Methods	128

<i>Impulse control behavior (ICB)</i>	129
<i>Statistical analysis</i>	130
Results	131
<i>Treatment and drug consumption</i>	133
<i>Neuropsychiatric symptoms</i>	134
<i>Current ICB</i>	137
Discussion	143
Conclusions	156
References	157
Conclusões	173
Considerações finais	178
Anexos	181
Anexo 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido do paciente.	182
Anexo 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido do grupo controle .	184
Anexo 3 – Questionário semiestruturado – pacientes com doença de Parkinson	186
Anexo 4 – Questionário semiestruturado – grupo controle	188
Anexo 5 - UPDRS	190
Anexo 6 – Classificação por estágios da doença de Parkinson de Hohn e Yahr.	201
Anexo 7 – Escala de atividades de vida diária de Schwab e England	202
Anexo 8 – Mine-exame do Estado Mental.....	203
Anexo 9 – Bateria de avaliação frontal.....	205
Anexo 10 – SCOPA-cog.....	208
Anexo 11 – Teste de dependência à nicotina de Fagertröm.....	217
Anexo 12 – Inventário de depressão de Beck.....	218
Anexo 13 – Escala de depressão geriátrica	222
Anexo 14 – Mini-Plus	224
A <i>Episódio depressivo maior</i>	225
B <i>Transtorno distímico</i>	228
C <i>Risco de suicídio</i>	229
D <i>Episódio (hipo) maníaco</i>	230
I <i>Transtorno obsessivo-compulsivo</i>	233
K <i>Abuso e dependência de álcool</i>	234

<i>L</i> <i>Abuso e dependência de substâncias psicoativas (outras que o álcool)</i>	236
<i>M</i> <i>Transtornos psicóticos – parte 1</i>	239
<i>P</i> <i>Transtorno de ansiedade generalizada</i>	242
<i>Q</i> <i>Transtorno de personalidade antissocial</i>	243
Anexo 15 – South Oaks gambling scale (SOGS)	245
Anexo 16 – Minnesota impulsive disorders interview	251
Anexo 17 – Aceite do artigo 1.	255
Anexo 16 – Folha de Aprovação	257

*“Ego sum abbas
Cucaniensis
Et consilium meum
est cum bibulis
Et in secta Decii
voluntas mea est
Et qui mane me
quisierit in taberna
Post vesperam
nudus egredietur
Et sic denudatus
veste clamabit:
Wafna! Wafna!
Quid fecist sors
turpissima?
Nostre vite gaudia
Abstulisti omnia!
Haha!
[...]
In taberna quando
sumus
Non curamus quid sit humus
Sed ad ludum properamus
Cui semper insudamus
Quid agatur in taberna
Ubi nummus est pincerna
Hoc est opus ut queratur
Si quid loquar, audiatur
Quidam ludunt, quidam bibunt
Quidam indiscrete vivunt
Sed in ludo qui morantur
Ex his quidam denudantur
Quidam ibi vestiuntur
Quidam saccis induuntur
Ibi nullus timet mortem
Sed pro baccho mittunt sortem”*

(Carmina Burana)