

Fatores clínicos e epidemiológicos associados aos transtornos de controle de impulso e condições relacionadas na doença de Parkinson.

Resumo.

Introdução: O tratamento farmacológico da doença de Parkinson (DP) é primariamente sintomático. A terapia de reposição dopaminérgica pode induzir efeitos indesejáveis. Nos últimos anos têm sido descritas alterações comportamentais caracterizadas por impulsividade (transtorno do controle de impulso – TCI), comportamentos repetitivos despropositais anormais (*punding*) e uso compulsivo da medicação dopaminérgica em doses acima da necessidade terapêutica, com sintomas de intoxicação, e estado hipomaníaco (síndrome de desregulação dopaminérgica – SDD). Essas condições têm similaridades clínicas e fisiopatológicas com os distúrbios relacionados ao abuso de substâncias e podem ser considerados como transtornos de dependência comportamental relacionado ao uso de levodopa ou agonistas dopaminérgicos. A sua fisiopatologia ainda não está plenamente esclarecida, mas parece estar relacionada à estimulação dopaminérgica anormal nas regiões basais dos núcleos da base, sobretudo pelas vias nigro-mesolímbicas.

Objetivo: Verificar a prevalência da SDD, dos TCI, e do *punding*; os tipos mais frequentes; os fatores clínicos e demográficos associados; incluindo a gravidade; incapacidade; as relações com outros transtornos neuropsiquiátricos, com fatores socioeconômicos, e com uso de medicamentos dopaminérgicos, em pacientes com DP.

Métodos: Foi feito um estudo caso controle em que foram avaliados 207 pacientes com diagnóstico de DP consecutivamente admitidos no ambulatório de neurologia dos Hospitais da Rede SARAH em Belo Horizonte e Rio de Janeiro. O grupo controle foi composto de 230 pessoas que acompanhavam pacientes em tratamento no programa de reabilitação neurológica nos mesmos hospitais. A avaliação clínica foi feita pela UPDRS. A escala Hoehn & Yahr foi usada para avaliar a gravidade e a escala de atividades de vida diária de Schwab e England o grau de dependência. Informações a respeito do perfil socioeconômico, do uso de medicamentos, presença de comorbidades, e história familiar dos pacientes e do grupo controle,

foram obtidas através de uma entrevista por meio de um questionário estruturado desenvolvido pelos autores. Avaliação cognitiva foi feita através do Mini-exame do Estado Mental, da FAB e da SCOPA-cog. Presença de transtornos neuropsiquiátricos, incluindo transtorno de humor, obsessivo-compulsivo, ansiedade, psicose, transtorno de personalidade antissocial, dependência/abuso de álcool, e substâncias psicoativas foram triadas pelo MINI-PLUS. A Escala de Depressão Geriátrica e Inventário de Depressão de Beck foram usados para avaliar a presença de transtorno de humor. O diagnóstico de SDD, de TCI e de *punding* foi feito baseado em critérios clínicos, após a aplicação do *Minnesota Impulsive Disorders Interview*. Pacientes com e sem os transtornos compulsivo-impulsivos foram inicialmente comparados entre si, e posteriormente com o grupo controle. Foi feita uma estatística descritiva para obter as características da população estudada e a prevalência das variáveis descritas. O teste exato de Fisher e o teste t-student foram usados para análise univariada da associação entre as variáveis. Todas as variáveis independentes com nível de significância de 0,80 ($p < 0,20$) foram testadas para a regressão logística e o nível de significância foi considerado com $p < 0,05$.

Resultados: TCI foi identificado em 16,9% dos pacientes com DP (compulsões por compras em 7,7%, compulsão alimentar em 6,7%, transtorno do jogo em 5,8%, hipersexualidade em 4,3%; mais de um TCI em 5,8%); *punding* em 5,3%, e SDD em 3,4%. A frequência de transtorno de controle de impulsos no grupo controle foi de 15,2%. ($p = 0,631$). *Punding* foi mais frequente na DP ($p = 0,028$). No entanto, TCI foi mais frequente em pacientes com DP que tomavam agonista dopaminérgicos do que nos pacientes que não os tomavam ($p = 0,001$) e do grupo controle ($p = 0,014$). TCI foi mais comum em pacientes em uso de agonista dopaminérgico, sobretudo se em uso de altas doses (aumento do risco em 23% para cada incremento na dose de 0,25mg). Variáveis adicionais associadas ao TCI foram: antecedente de transtorno do jogo ($p < 0,001$), diagnóstico de transtorno de personalidade antissocial ($p = 0,019$), SDD ($p = 0,015$), incapacidade moderada (50%-70%) medida pela *Schwab and England* ($p = 0,002$); fluência semântica diminuída ($p = 0,002$), e melhor desempenho no teste dos dígitos expandidos inversos ($p = 0,002$). História familiar de DP diminuiu o risco de TCI ($p = 0,013$). *Punding* esteve associado a não ser casado ($p = 0,004$), tabagismo atual ou prévio ($p = 0,009$), duração da discinesia ($p = 0,02$), transtorno de personalidade antissocial ($p = 0,006$), e incapacidade moderada (50%-70%) medida

pela *Schwab and England* ($p=0,005$). SDD esteve associada a discinesias ($p=0,020$), e transtorno psicótico ($p=0,022$).

Conclusões: Os transtornos impulsivo-compulsivos não são incomuns em pacientes com DP. TCI ocorrem numa frequência similar à relatada em muitos outros estudos feitos na DP. Parecem estar principalmente relacionados à predisposição genética e pessoal do paciente. Antecedentes de transtorno do jogo anteriormente ao início da DP, transtorno de personalidade antissocial e algumas características neuropsicológicas (fluência semântica diminuída, e melhor desempenho no teste dos dígitos expandidos invertidos) foram características relacionadas ao desenvolvimento TCI na DP. A história familiar de DP foi inversamente associada ao desenvolvimento do transtorno. Como muitos outros estudos, o uso de agonistas dopaminérgicos também foi muito importante no desenvolvimento do transtorno, e pareceu haver um efeito relacionado à dose. Tomados em conjunto, esses resultados sugerem que as anormalidades comportamentais subclínicas são tão frequentes na DP quanto na população geral. A exposição às drogas dopaminérgicas, como pramipexol e outros agonistas, poderia transformar um traço de personalidade e comportamentos disfuncionais subclínicos em um transtorno clinicamente relevante. Diferentemente do TCI, *punding* e SDD parecem estar mais relacionados às alterações patológicas observadas com a evolução da DP. Ambos estão muito associados às discinesias, o que sugeriria mecanismo fisiopatológico comum.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, transtorno do controle de impulso, síndrome de desregulação dopaminérgica, *punding*, levodopa, agonista dopaminérgico, impulsividade, compulsão por compras, compulsão alimentar, hipersexualidade, transtorno do jogo.

Clinical and epidemiological factors associated with impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease.

Abstract.

Introduction: Pharmacological treatment of Parkinson's disease (PD) is primarily symptomatic. Dopaminergic therapy may induce undesirable effects. In recent years, behavioral changes characterized by impulsivity (impulse control disorder - ICD), repetitive unintentional behaviors (punding) and compulsive use of dopaminergic medication in doses above the therapeutic need, with symptoms of intoxication and hypomanic state (Dopaminergic Dysregulation Syndrome - SDD), have been described. These conditions have clinical and pathophysiological similarities with substance abuse disorders and may be considered as behavioral addiction disorders related to the use of levodopa or dopaminergic agonists. Its pathophysiology is still not fully understood, but it seems to be related to abnormal dopaminergic stimulation in the ventral regions of the basal nuclei, mainly by the nigro-mesolimbic pathways.

Objective: The aim of this study was to verify the prevalence in PD patients of ICD (and its most frequent types), SDD, and punding; the associated clinical and demographic factors, including severity, disability; relationships with other neuropsychiatric disorders, socioeconomic factors, and use of dopaminergic drugs.

Methods: A case-control study was carried out in 207 PD patients consecutively admitted at the neurology outpatient clinic of SARAH Rehabilitation Hospitals in Belo Horizonte and Rio de Janeiro. A control group was composed of 230 family members or caregivers of patients undergoing treatment at the neurological rehabilitation program in the same hospitals. UPDRS was used to evaluate PD clinical aspects. The Hoehn & Yahr scale was used to assess the severity, and of Schwab and England scale of daily living activities, the disability. Information regarding the socioeconomic profile, drug use, comorbidities, and family history of the patients and the control group were obtained through an interview using a structured questionnaire developed by the authors. Cognitive evaluation was using Mini-Mental State examination, FAB, and SCOPA-cog. Presence of neuropsychiatric disorders, including mood disorder, obsessive-compulsive disorder, anxiety, psychosis, antisocial personality disorder, alcohol dependence/abuse, and psychoactive

substances addiction were screened by MINI-PLUS. The Geriatric Depression Scale and Beck Depression Inventory were used to assess the presence of mood disorder. The diagnosis of SDD, ICD and punding was made based on clinical criteria, after application of the Minnesota Impulsive Disorders Interview for screening. Patients with and without compulsive-impulsive disorders were initially compared to each other, and later to the control group. A descriptive statistic was made to obtain the characteristics of the study population and the prevalence of the described variables. Fisher's exact test and the t-student test were used for univariate analysis of the association between variables. All independent variables with a significance level of 0.80 ($p < 0.20$) were tested for logistic regression and the level of significance was considered at $p < 0.05$.

Results: ICD was identified in 16.9% of the patients (compulsive buying in 7.7%, binge eating in 6.7%, gambling disorder in 5.8%, hypersexuality in 4.3%, more than one ICD in 5.8%); Punding in 5.3%, and SDD in 3.4%. The frequency of ICD in the control group was 15.2%. ($p = 0.631$). Punding was more frequent in PD ($p = 0.028$). However, ICD was more frequent in patients with PD who took dopaminergic agonists than in patients who did not take them ($p = 0.001$) and in the control group ($p = 0.014$). ICD was more common in patients taking dopaminergic agonist, especially if they were taking high doses (the estimated risk of ICD increases about 23% to each pramipexole 0.25 mg tablet). Additional variables associated with ICD were: antecedent of gambling disorder ($p < 0.001$), antisocial personality disorder ($p = 0.019$), SDD ($p = 0.015$), moderate disability (50% -70%) as measured by Schwab and England activities of daily living scale ($p = 0.002$); low semantic fluency ($p = 0.002$), and better performance in the backward digit span ($p = 0.002$). Family history of PD decreased the risk of ICD ($p = 0.013$). Punding was associated with unmarried state ($p = 0.004$), current or previous smoking ($p = 0.009$), increasing dyskinesias duration ($p = 0.02$), antisocial personality disorder ($p = 0.006$), and moderate disability (50% -70%) as measured by Schwab and England activities of daily living scale ($p = 0.005$). SDD was associated with dyskinesias ($p = 0.020$), and psychotic disorder ($p = 0.022$).

Conclusions: Overall, impulsive-compulsive disorders are not uncommon in PD patients. However, they could represent different conditions with different

pathophysiology and risk factors. ICD seems to be mainly related to genetic and personal predisposition. Antecedents of problematic gambling or gambling disorder previously to PD onset, previous antisocial personality disorder, some neuropsychological characteristics (low semantic fluency, and best performance in backward digit span) were associated with ICD. Family history of PD was inversely associated. As many other studies, dopaminergic agonist use, including administered doses, are also important. Taken together, these results suggest that subclinical behavioral abnormalities are common in PD even before the initiation of dopaminergic medication and they are as frequent as in non-PD persons. Thus, the exposure to PD pharmacotherapy, especially dopamine agonists, may turn a personality trait and or subclinical abnormal behaviors into a clinically relevant disorder. Therefore, in this case, PD pathology might be important, but not crucial for the expression of ICD. Differently of ICD, punding and DDS may be more related to the PD evolution. They are associated with dyskinesia, and it would suggest a common pathophysiological mechanism.

Key-words: Parkinson's disease, Impulse control disorders, dopamine dyregulation syndrome, punding, levodopa, dopamine agonist, impulsivity, compulsive buying, binge eating, gambling disorder, hypersexuality

Fatores clínicos e epidemiológicos associados aos transtornos de controle de impulso e condições relacionadas na doença de Parkinson

O projeto

Considerações iniciais: antecedentes, relevância e justificativa da pesquisa:

A doença de Parkinson (DP) ocorre em todos os continentes e grupos étnicos, afetando ambos os sexos de uma maneira quase igual ou com uma pequena predominância entre pessoas do sexo masculino.^{1,2} A prevalência aumenta exponencialmente com a idade entre 65 e 90 anos. Aproximadamente 0,3% da população geral e 3% das pessoas com mais de 65 anos têm DP. Somente 5% das pessoas com DP têm menos de 40 anos.^{1,3,4} Na Europa e na América do Norte, os diversos estudos relatam uma prevalência e uma incidência que variam de 108 a 257 por 100.000 e 11 a 19 por 100.000 habitantes, respectivamente.^{1,4,5} Poucos são os trabalhos sobre a prevalência e a incidência da DP na América Latina, mas os resultados encontrados são semelhantes aos relatados pelos estudos europeus e norte-americanos.^{5,6} No Brasil, um estudo feito em Bambuí (Minas Gerais) demonstrou que a prevalência de DP em pessoas com mais de 65 anos foi 3,3%.⁶ Em todos esses trabalhos percebe-se que a incidência e a prevalência da enfermidade aumentam com a idade, o que faz a DP um dos maiores problemas de saúde pública num futuro próximo devido ao envelhecimento da população mundial.^{3,4,5}

A DP caracteriza-se pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra *pars compacta* e pela presença de inclusões proteicas intracitoplasmáticas conhecidas como corpúsculos de Lewy.¹⁻⁴ Na DP também ocorre extenso comprometimento de vias não dopaminérgicas, como nos neurônios colinérgicos dos núcleos basais de Meynert, neuroadrenérgicos do *locus coeruleus*, serotoninérgicos da rafe mediana, córtex, tronco encefálico, medula espinhal e sistema nervoso autônomo periférico. Muitos estudos demonstram que as alterações não dopaminérgicas, particularmente as do núcleo dorsal motor e da região olfatória, precedem as alterações dopaminérgicas.⁷

O diagnóstico da DP é eminentemente clínico e baseia-se na presença de dois dos quatro sinais cardinais: tremor de repouso, bradicinesia, rigidez, alteração da marcha, desde que um deles seja bradicinesia.¹⁻⁴ Critérios foram propostos com objetivo de aumentar a probabilidade do diagnóstico, já que os sinais cardinais ocorrem também em outras doenças extrapiramidais. Assim, numa provável DP, o paciente também não deve ter nos primeiros três anos, instabilidade postural, bloqueios motores ou alucinações não relacionadas ao uso de medicamentos. A

combinação de sintomas e sinais assimétricos, a presença de tremor de repouso e uma boa resposta à levodopa permitem diferenciar a DP de outras formas de parkinsonismo, embora não haja um marcador biológico inequívoco que confirme o seu diagnóstico *in vivo*.

As alterações neuropsiquiátricas são comuns na DP e podem estar presentes em todas as fases da enfermidade. Geralmente são mais incapacitantes que as alterações motoras.^{3,4} Demência ocorre em cerca de 30% dos pacientes e a maioria das séries evidencia a presença de transtorno de humor em aproximadamente 40% das pessoas afetadas.⁴ Demência, alucinações e *delirium* são as principais causas de institucionalização de pessoas com DP. Depressão é o fator que mais negativamente interfere na qualidade de vida. Ansiedade, pânico, labilidade emocional, mudanças na personalidade, transtorno obsessivo-compulsivo e do controle de impulsos são causas de dependência e incapacidade. Alguns problemas neuropsiquiátricos, como alucinações, disfunção de memória, confusão e demência podem fazer parte da evolução natural da DP, mas também podem ser agravados pelas medicações e comorbidades.¹⁻⁴ Transtornos do sono são mais prevalentes em pessoas com DP que na população geral, ocorrendo em mais de 96% dos pacientes.⁸ Frequentemente, os pacientes apresentam sono superficial e fragmentado, insônia, parassonias, ou ataques súbitos de sono.^{3,4}

O tratamento farmacológico da DP é primariamente sintomático, embora efeitos neuroprotetores sejam também postulados. A levodopa é a droga mais eficaz no tratamento sintomático da DP. A grande maioria dos os pacientes apresenta alguma melhora dos sintomas com o seu uso. A introdução desse medicamento reduziu a morbidade e a mortalidade.^{1-4,9} Outros medicamentos (anticolinérgicos; inibidores da dopa-descarboxilase; inibidores da MAO-B; agonistas dopaminérgicos; inibidores da COMT e amantadina) estão disponíveis com objetivo de aumentar a duração do efeito da levodopa, minimizar ou retardar os seus efeitos colaterais, ou mesmo poupar o seu uso, já que teriam também efeitos sintomáticos e neuroprotetores.¹⁻⁴

Tratamentos cirúrgicos, como estimulação subtalâmica, também podem ser indicados para determinados pacientes que não estão sendo controlados satisfatoriamente com o tratamento farmacológico disponível.^{3,4}

Efeitos indesejáveis da terapia de reposição dopaminérgica - Síndrome de desregulação dopaminérgica (SDD), dos transtornos do controle de impulso (TCI) e do punding em pacientes com DP: A terapia de reposição dopaminérgica pode induzir efeitos indesejáveis, sobretudo com o seu uso crônico: náuseas, transtornos do sono, discinesias, flutuações motoras, alterações neuropsiquiátricas, hipotensão ortostática, entre outros.^{3,4,9}

Nos últimos anos têm sido descritas alterações comportamentais semelhantes às observadas em outros contextos clínicos, caracterizadas por impulsividade, comportamentos repetitivos despropositais anormais e uso compulsivo de medicamentos.⁹⁻¹² Esses transtornos têm similaridades aos distúrbios relacionados ao abuso de substâncias e podem ser considerados como comportamentos de adição relacionados ao uso de levodopa ou de agonistas dopaminérgicos. A sua fisiopatogênese ainda não está plenamente esclarecida, mas parece ser devida à estimulação dopaminérgica anormal nas regiões basais dos núcleos da base, sobretudo pelas vias nigromesolímbicas.⁹⁻¹³

Síndrome de desregulação da dopamina (SDD): é um transtorno neuropsiquiátrico caracterizado pelo uso de drogas dopaminérgicas, particularmente da levodopa, em doses excessivas, geralmente maiores do que as necessárias para controle dos sintomas motores.⁹⁻¹² Clinicamente, os pacientes com SDD preenchem critérios de dependência a drogas: uso compulsivo da medicação em doses acima da necessidade terapêutica; sintomas de intoxicação (semelhantes aos dos pacientes que abusam de cocaína e metanfetamina), como estado hipomaníaco e impulsividade; uso persistente da droga a despeito dos prejuízos pessoais e sociais vivenciados; sintomas de abstinência após a redução da dosagem da medicação; armazenamento da droga ou prescrições de diferentes médicos para manter um “estoque”. As pessoas com SDD podem apresentar discinesias intensas e incapacitantes, mas bem toleradas, e que não impedem que os próprios pacientes façam novos ajustes da dose da medicação.⁹ O quadro psiquiátrico inclui estado hipomaníaco ou mania, euforia, irritabilidade, agitação psicomotora, excitabilidade, baixa tolerância a frustrações, paranoia direcionada aos familiares ou aos profissionais da área de saúde; mudanças bruscas no humor, disforia, depressão, ansiedade e irritabilidade a cada tentativa de redução da dose da medicação dopaminérgica.^{9,11}

Punding: é um comportamento complexo, estereotipado e repetitivo, como coletar, organizar e desorganizar objetos sem razão aparente.^{9-12,14} A sua frequência em pacientes com DP ainda não está bem definida. Esses comportamentos são semelhantes aos apresentados por pessoas dependentes de anfetaminas e parecem estar relacionadas mais aos efeitos dopaminérgicos no sistema tegmental anterior-núcleo *accumbens* do que nos sistema nigroestriatal.

Transtorno do controle de impulso (TCI): são caracterizados pelo engajamento em atividades repetitivas e compulsivas a despeito das consequências adversas.⁹⁻¹² Os pacientes são impotentes em resistir a um impulso, mesmo que ele seja potencialmente arriscado para o paciente ou para outras pessoas. A realização do comportamento-problema, entretanto, é prazerosa, e as pessoas afetadas podem passar a maior parte de seu tempo engajadas nessas atividades. Frequentemente levam pacientes e seus familiares a situações desastrosas no ponto de vista pessoal, financeiro e social. Curiosamente são sintomas pouco referidos pelos pacientes e seus acompanhantes, provavelmente porque pode ser embaraçoso admiti-los. Os TCI têm semelhanças com a adição a drogas, já que os indivíduos afetados perseguem uma atividade de maneira compulsiva, a despeito das consequências; pelo desenvolvimento de tolerância; dos efeitos negativos da abstinência; das tentativas frustradas de interrupção do comportamento; e dos prejuízos na vida pessoal.¹³⁻¹⁹

O DSM-IV-TR agrupa como TCI o distúrbio explosivo intermitente, a cleptomania, a piromania, a tricotilomania, o transtorno do jogo e outros transtornos de controle de impulso não especificados.¹⁰ Comportamento sexual compulsivo, compras compulsivas, uso problemático da internet são exemplos de condições consideradas como TCI não especificados.

Comportamentos semelhantes aos dos TCI idiopáticos têm sido relatados em pessoas com DP em uso de medicamentos dopaminérgicos. Os TCI mais comuns na DP são o transtorno do jogo, hipersexualidade, compulsão por compras e compulsão alimentar (farra alimentar "*binge-eating*").⁹⁻¹⁹ Estudos transversais com amostras relativamente pequenas estimaram que a prevalência dos TCI na DP varia de 1,7% a 6,1% para o transtorno do jogo, 2% a 4% para o comportamento sexual impulsivo e 0,4% a 3% para a compulsão por compras.¹² Estudo transversal multicêntrico feito na América do Norte avaliou 3091 pacientes com DP e identificou

que 13,6% das pessoas tinham algum TCI (5% jogo patológico; 3,5% comportamento sexual impulsivo; 5,7% compulsão por compras; 4,3% *binge-eating*).¹² Relatos de casos e estudos transversais sugerem uma associação com o tratamento com altas doses de agonistas dopaminérgicos e, provavelmente, com levodopa e estimulação subtalâmica.²⁰⁻²³ O risco de uma pessoa com DP desenvolver um TCI é 2 a 3,5 vezes maior se estiver em uso de algum agonista dopaminérgico.^{12,21-23} O risco de desenvolver TCI independe do tipo de agonista dopaminérgico usado, parecendo ser mais um efeito de classe do que um efeito relacionado a uma droga específica. O uso de levodopa também está associado aos TCI e parece haver uma associação de altas doses de levodopa com o seu desenvolvimento.^{9,22,23} Entretanto, não parece haver uma clara relação da dose ou do tipo de agonista dopaminérgico com o desenvolvimento do TCI. A frequência é similar entre homens e mulheres, mas há diferença nas prevalências dos tipos específicos de TCI entre os sexos.⁹⁻²³ Comportamento sexual impulsivo é mais comum em pessoas do sexo masculino e compulsão para compras no sexo feminino.¹²

Diferenças nas frequências dos tipos de TCI já foram observadas em populações provenientes de países diferentes.¹² Nos Estados Unidos, por exemplo, a frequência do transtorno do jogo e compras impulsivas em pessoas com DP foi maior que no Canadá. É possível que diferenças ambientais (por exemplo, maior disponibilidade de cassinos nos Estados Unidos) possam justificar esse achado.

O mecanismo preciso que leva aos agonistas dopaminérgicos a induzir TCI não é ainda conhecido. Sabe-se que a dopamina tem um papel importante na sensação de recompensa (*reward*) e que os neurônios dopaminérgicos da substância negra *pars compacta* disparam em antecipação da sensação de recompensa.⁹⁻¹¹ Trabalhos feitos com ressonância magnética funcional mediram a atividade metabólica em jogadores impulsivos e mostraram a ativação de vias dopaminérgicas que se estendiam entre o estriado ventral e as regiões pré-frontais.^{9-11,13} Os estudos sugerem também que a ativação dopaminérgica mesolímbica aumentada durante o processo de recompensa.²⁴ Pacientes com DP podem ser particularmente vulneráveis a desenvolver TCI, pois o seu sistema dopaminérgico está relativamente deficiente em seu estado não tratado e os agentes dopaminérgicos não restauram a dopamina em uma maneira fisiológica. A ativação

anormal de receptores dopaminérgicos, particularmente o D3, tem sido implicada já que os agonistas dopaminérgicos ativam preferencialmente essa subpopulação de receptores, em sua maioria localizada no estriado ventral.¹¹ Além disso, a depleção de células dopaminérgicas é desigual, sendo bem mais intensa no estriado dorsal que no ventral. Os medicamentos dopaminérgicos, que seriam necessários para corrigir a depleção de dopamina no estriado dorsal, estimulariam excessivamente o circuito ventral (hipótese da overdose).²⁴ Pacientes com DP que apresentam o estriado ventral intacto têm, portanto, maior risco de desenvolver TCI. Os agonistas dopaminérgicos aumentam a atividade do estriado ventral durante a antecipação da “recompensa”, mas ao mesmo tempo reduzem a interação com o córtex pré-frontal. Também reduzem o processamento da “recompensa” no córtex orbitofrontal e impedem o reforço negativo do efeito da perda. A medicação agonista dopaminérgica impede a queda da dopamina que normalmente ocorre durante o aprendizado com o *feedback* negativo.²⁴ Devido à gravidade das consequências relacionadas ao TCI, os médicos assistentes devem estar atentos à possibilidade de sua manifestação em pacientes com DP, particularmente naqueles que vão iniciar o tratamento com agonistas dopaminérgicos.⁹⁻¹²

Novos estudos são necessários para verificar se os TCI são mais comuns em pessoas com DP que na população geral; qual o papel desempenhado pelos agonistas dopaminérgicos, da levodopa e outros medicamentos comumente usados no tratamento da DP na sua manifestação; a relação com os transtornos do sono, disfunção cognitiva e demência, com transtornos de humor, ansiedade, psicose e transtorno obsessivo-compulsivo; a relação com tabagismo, alcoolismo e uso de psicotrópicos; a relação com as discinesias; com história familiar e com a personalidade prévia à manifestação da DP; e o papel de fatores demográficos na população brasileira.

Objetivos da Pesquisa:

Analisar prevalência de SDD, TCI e punding em pacientes com DP e avaliar os fatores clínicos e epidemiológicos associados.

Hipóteses a testar:

- A frequência da SDD, de TCI e do punding numa população de pacientes brasileiros com DP é semelhante à descrita em outras populações.
- A frequência de TCI e do punding é maior nos pacientes com DP do que em pessoas sem a doença, considerando-se a mesma distribuição de idade, sexo, e escolaridade.
- SDD, TCI e o punding estão relacionados ao uso de levodopa e de agonistas dopaminérgicos.
- Pacientes em uso de inibidores da MAO-B, dos inibidores da COMT e de antidepressivos têm maior risco de desenvolver SDD, TCI e punding.
- O uso de amantadina e neurolépticos atípicos não tem relação com o desenvolvimento de SDD, de TCI e do punding.
- Pacientes com DP mais jovens, com mais tempo de doença, com formas mais graves, mais dependentes ou com discinesias têm maior probabilidade de desenvolver SDD, TCI ou punding.
- Pacientes com DP que apresentam depressão, ansiedade, alucinações e demência têm maior risco de desenvolver SDD, TCI e punding.
- Pacientes com antecedentes de tabagismo, abuso de álcool e outras substâncias, ou com história familiar de alcoolismo ou de dependência química, têm maior risco de desenvolver SDD, TCI e punding.
- As manifestações das SDD, de TCI e do punding são diferentes, dependendo do gênero, da escolaridade e de outras diferenças demográficas.
- SDD, TCI e punding interferem com a eficiência do sono.
- Pacientes com DP e SDD, TCI e o punding têm mais incapacidade e dependência nas atividades de vida.
- Pacientes com DP podem ter mais de um tipo de TCI. Pacientes com SDD têm maior probabilidade de ter TCI ou punding.

Pacientes e métodos:

Tipo de Estudo: Trata-se de estudo caso-controle. Foram avaliadas todas as pessoas com diagnóstico de DP consecutivamente admitidos no ambulatório de Neurologia. Os pacientes foram recrutados nos hospitais da rede SARAH de Hospitais de Reabilitação nas unidades de Belo Horizonte e Rio de Janeiro, no período de três anos. O grupo controle, pareado por sexo, idade, e escolaridade, foi composto de pessoas que estavam acompanhando pacientes internados nos mesmos hospitais na enfermaria ou em atendimento regular no ambulatório de reabilitação neurológica. O estudo foi submetido e aprovado pelos Comitês de Ética em pesquisas da Rede SARAH e da UFMG. Consentimento informado (anexos 1 e 2) foi providenciado para cada participante do estudo no início da avaliação.

Crítérios de Inclusão e Exclusão: O diagnóstico de DP foi feito de acordo com os critérios estabelecidos pela Sociedade do Banco de Cérebros do Reino Unido (tabela 1).^{25,26} Como a DP é definida baseando-se em critérios clínicos, pacientes com sinais e sintomas atípicos, característicos de outras formas de parkinsonismo, foram excluídos da amostra. Pacientes que fizeram uso de neurolépticos ou bloqueadores de canal de cálcio nos últimos seis meses não foram estudados.^{25,26}

Tabela 1: Critérios diagnósticos para doença de Parkinson: Banco de Cérebros da Sociedade da Doença de Parkinson do Reino Unido

I. Diagnóstico de síndrome parkinsoniana:

1. Bradicinesia (lentidão para iniciar os movimentos voluntários, com redução progressiva da velocidade e amplitude das ações repetitivas); e pelo menos mais um dos seguintes sinais:
 - Rigidez muscular;
 - Tremor de repouso (numa frequência de 4-6 Hz);
 - Instabilidade não relacionada à disfunção proprioceptiva, cerebelar ou visual.

II. Critérios de exclusão para doença de Parkinson:

1. História de acidentes vasculares cerebrais repetidos com progressão escalonada dos sinais parkinsonianos;
2. História prévia de repetidos traumatismos crânio-encefálicos;
3. História definida de encefalite;
4. Crises oculógiras;
5. Tratamento com neurolépticos no início dos sintomas;
6. Mais de um familiar afetado;
7. Sinais estritamente unilaterais durante mais de três anos;
8. Sinais cerebelares;
9. Paralisia supranuclear do olhar conjugado;
10. Acometimento do sistema nervoso autônomo precoce e grave;
11. Demência precoce, com comprometimento da memória, praxia e linguagem;
12. Sinal de Babinski;
13. Presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante evidenciada pela Tomografia de crânio;
14. Ausência de resposta à levodopa, excluindo uma má absorção;
15. Exposição ao MPTP.

III. Critérios que suportam o diagnóstico de doença de Parkinson (três ou mais dos seguintes critérios são necessários para o diagnóstico da forma definida de doença de Parkinson):

1. Começo unilateral;
2. Presença de tremor de repouso

3. Transtorno progressivo;
4. Assimetria persistente que afete o lado em que o quadro iniciou mais uma resposta excelente (70-100%) ao tratamento com levodopa;
5. Coréia intensa induzida pelo uso de levodopa;
6. Resposta ao tratamento com levodopa durante mais de cinco anos;
7. Curso clínico de 10 ou mais anos.

Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 745-752 .

Avaliação clínica das pessoas com DP: Foi feita usando-se a Escala Unificada para Avaliar Pacientes com Doença de Parkinson – UPDRS.²⁷⁻²⁹ Discinesias, e flutuações clínicas foram avaliadas através da seção “Complicações do tratamento” da UPDRS. A escala Hoehn & Yahr (H&Y) foi usada para avaliar a gravidade da DP.^{30,31} e a escala de atividades de vida diária de Schwab e England para avaliar o grau de dependência.³²

Avaliação do Perfil demográfico e de morbidade dos pacientes e do grupo controle: Foi feita através de entrevista conduzida no ambulatório, por meio de um questionário desenvolvido pelos autores que continha perguntas sobre aspectos demográficos; comorbidades; antecedentes de tabagismo, etilismo e consumo de psicotrópicos; uso de medicamentos; antecedentes de cirurgia funcional e história familiar de DP, transtornos psiquiátricos e dependência de substâncias. Um questionário semelhante foi aplicado nas pessoas do grupo controle. Foram excluídas nesse grupo questões referentes à DP. A versão validada para o português brasileiro do Teste Fagerström para Dependência a Nicotina foi usada para avaliar a intensidade do tabagismo.^{33,34}

Avaliação da presença de disfunção cognitiva e de condições neuropsiquiátricas: Foi feita em todos os pacientes e no grupo controle. Mini-Exame do Estado Mental foi usado como instrumento de triagem de disfunção cognitiva geral.³⁵ A *Frontal Assessment Battery* foi usada para avaliar as funções executivas (planejamento, inibição de respostas, desenvolvimento de estratégias, flexibilidade, resistência a interferências, pensamento abstrato).³⁶⁻³⁹ A “Escala para medir os efeitos da Doença de Parkinson – cognição” (SCOPA-Cog) que consta de itens que avaliam orientação, atenção, memória de trabalho, memória semântica, aprendizagem, pensamento, raciocínio, funções executivas e visuais-espaciais, foi aplicada nos pacientes e nas pessoas do grupo controle.⁴⁰

Alterações psiquiátricas foram pesquisadas em pacientes e no grupo controle por seções de M.I.N.I.Plus que avaliam presença de episódio depressivo maior,

distímia, risco de suicídio, episódio (hipo)maníaco, transtorno obsessivo-compulsivo, abuso e dependência de álcool, abuso e dependência de substâncias psicoativas, transtorno psicótico, transtorno de ansiedade generalizada e transtorno de personalidade antissocial.⁴¹⁻⁴²

Escala de Depressão Geriátrica (GDS)⁴³⁻⁴⁵ e Inventário de Depressão de Beck (IDB).^{43,46-48} foram usados para avaliar a presença de transtorno de humor. O ponto de corte de 6/7 na GDS foi considerado para triagem de depressão clinicamente significativa.⁴⁴⁻⁴⁵ No IDB o ponto de corte usado foi 8/9 para triagem de depressão e 17/18 para diagnóstico.⁴⁷⁻⁴⁸

Avaliação e diagnóstico de SDD, TCI e punding: Foi feita baseando-se em critérios clínicos auxiliados por questionários específicos aplicados preferencialmente nos pacientes.⁹ SDD foi investigada pelo questionário de triagem desenvolvido por Pezzella e colaboradores, baseado nos critérios de Giovannoni (2000) (tabela 2).⁴⁹ A presença de TCI (problema com o jogo ou transtorno do jogo, comportamento sexual impulsivo, compulsão para compras, *binge*/desordem alimentar) e de *punding* nos pacientes com DP e no grupo controle foi triada pela versão modificada do *Minnesota Impulsive Disorders Interview*.⁵⁰ TCI e *punding* foram considerados quando os pacientes tinham sintomas desses transtornos que persistiam por mais de um mês e induziam estresse ou consumiam tempo de maneira a interferir com as atividades profissionais e pessoais (tabela 3 e 4).^{23,51-53} Uma vez verificada a presença de um tipo de TCI ou *punding*, foi registrado a data de início, a duração e o curso dos sintomas. Pacientes e o grupo controle também foram avaliados pela *South Oaks Gambling Screen* para investigar a presença de transtorno do jogo.^{54,55}

Cálculo das dosagens diárias equivalentes de levodopa: levodopa regular + (levodopa de liberação lenta X 0,75) + [(levodopa + levodopa de liberação lenta X 0,75) X 0,25 se em uso de tolcapone ou entacapone + (pramipexole X 67,5) + (pergolida X 100) + (ropinirole X 16,67) + (bromocriptina +/- 10).¹⁴

Tabela 2: Critérios para diagnósticos de Síndrome de Desregulação Dopaminérgica (Uso Compulsivo de Medicação)

1. Diagnóstico clínico de doença de Parkinson, com boa resposta a levodopa;
2. Necessidade de aumento da dose da medicação de reposição dopaminérgica além da requerida para controle dos sintomas motores;
3. Uso patológico a despeito de já estar em on, de induzir discinesias ou alterações de comportamento graves; o paciente acumula ou procura constantemente a medicação; recusa em reduzir a dose das drogas dopaminérgicas; ausência de distonias dolorosas;
4. Prejuízo social ou ocupacional: lutas, comportamento violento; perda de amigos; faltas no trabalho; perda do emprego; dificuldades legais; discussões e outros problemas de relacionamento familiar;
5. Aparecimento de hipomania, mania ou síndromes afetivas ciclotímicas relacionadas à terapia de reposição dopaminérgica;
6. Desenvolvimento de sintomas de retirada caracterizados por disforia, depressão, irritabilidade, e ansiedade com redução da dose ou suspensão da medicação dopaminérgica;
7. Duração do distúrbio de pelo seis meses.

Giovannoni G, O' Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. J. Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 65: 1570-4.

Tabela 3: Critérios diagnósticos dos Transtornos do Controle de Impulso

I. Transtorno do Jogo

1. Comportamento de jogo persistente e recorrente, mal adaptado, como indicado por cinco ou mais dos seguintes critérios:
 - Preocupação com jogo;
 - Aumento da quantidade de dinheiro gasto com jogo;
 - Tentativas mal sucedidas de controlar o jogo;
 - Irritação e mau humor quando tenta reduzir o tempo gasto jogando;
 - Jogo como meio de escapar de problemas ou como alívio do humor disfórico;
 - Tentativas de recuperar as perdas;
 - Mentir a outros a respeito do jogo;
 - Atos ilegais para financiar o jogo;
 - Arriscar relacionamentos, trabalho, educação;
 - Contar com outros para dinheiro.
2. Não ocorrer de maneira exclusiva em períodos de mania ou hipomania.
Problema com jogo – até quatro dos critérios acima.

II. Hipersexualidade

1. Pensamentos ou comportamentos sexuais são excessivos ou mudança atípica no padrão habitual anterior indicado por um ou mais dos seguintes critérios:
 - Preocupação mal adaptada com pensamentos de conteúdo sexual;
 - Solicitações inapropriadas ou excessivas do cônjuge para manter relações;
 - Promiscuidade habitual;
 - Masturbação compulsiva;
 - Uso de material pornográfico;
 - Parafilias.
2. O comportamento deve persistir por mais de trinta dias.
3. O comportamento leva a um ou mais do seguinte:
 - Estresse e mal estar visíveis;
 - As tentativas de controle do comportamento são mal sucedidas, resultando em estresse e ansiedade intensos;
 - O paciente despende a maior parte do seu tempo com o comportamento;
 - O comportamento interfere substancialmente com as funções sociais e ocupacionais.
4. O comportamento não ocorre exclusivamente nos períodos de mania ou hipomania.
5. Se todos os critérios são preenchidos, excetuando o item 3, a desordem é subsindrômica.

III. Compras compulsivas

1. Preocupação mal adaptada com compras, se os impulsos ou comportamentos:
 - São experimentados como irresistíveis, intrusivos, ou sem sentido;
 - Resultam na compra de itens que não são necessários ou em gastos de tempo e dinheiro superiores ao planejado.
2. Causam mal estar visível, consomem tempo e interfere substancialmente nas funções ocupacionais ou sociais, ou resultam em problemas financeiros.
3. O comportamento não ocorre exclusivamente nos períodos de mania ou hipomania.

IV. Alimentação compulsiva (binge)

1. Alimentação compulsiva caracterizada por ingerir grandes quantidades em um pequeno período de tempo com perda de controle.
2. Três ou mais dos seguintes critérios:
 - Comer rapidamente;
 - Sentir-se cheio de uma maneira desconfortável;
 - Comer grandes quantidades de alimento quando não está com fome;
 - Comer sozinho devido ao embaraço de ingerir grandes quantidades de comida.
3. Estresse evidente;
4. Ocorrer dois dias por semana em seis meses;
5. Não ocorrer com comportamentos compensadores ou durante anorexia ou bulimia nervosa.

Voon V, Fernagult PO, Wickens J, Baunez C, Rodriguez M, Pavon N, Juncos J, Obeso JA, Bezard E. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurology* 2009; 8: 1140-49.

Tabela 4: Critérios para diagnóstico do Punding

Fascinação intensa por comportamentos complexos, excessivos, repetitivos, sem motivo.

1. O comportamento inclui atividades menos complexas como embaralhar papéis, reordenar barras, ou classificação de bolsas; ou atos mais complexos como passatempos (jardinagem, pintura), escrita, ou uso excessivo do computador.
2. Os sintomas persistem por mais de um mês.
3. O comportamento causa mal estar visível, estresse pessoal ou familiar, consome tempo e interfere nas funções ocupacionais ou sociais.

Voon V, Fernagult PO, Wickens J, Baunez C, Rodriguez M, Pavon N, Juncos J, Obeso JA, Bezard E. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurology* 2009; 8: 1140-49.

Análise Estatística: A amostra de 393 pessoas foi dimensionada através do *software* G Power, versão 3.1.7, para um estudo de regressão logística multivariada, cujo fator de correção multivariado fosse igual a 0,10 (R^2) e que fosse possível detectar razões de chance (*odds ratios*) de 3,0 ao nível de significância de 5% e poder de 80%. O cálculo da amostra também considerou uma prevalência mínima de 0,10, para variáveis independentes binomiais, e probabilidade igual a 0,50 da pessoa ter uma das manifestações de interesse. Os dados foram coletados e armazenados no banco de dados MS Access® desenvolvido para esse fim. Posteriormente os dados foram migrados e analisados através do programa estatístico SPSS, versão 20.0. Uma análise exploratória foi feita inicialmente, para verificar as características da

população estudada e a prevalência das variáveis descritas. Para a análise multivariada, foram utilizados os seguintes critérios: a) existência de relevância estatística (valor $p < 0,20$) entre cada variável dependente e a presença ou ausência de TCI, SDD ou *punding* b) variáveis que, mesmo não apresentando relevância nesse nível, tenham relevância clínica. No modelo final, foram consideradas as variáveis que apresentaram valor-p igual ou inferior a 0,05 e que foram clinicamente relevantes.

REFERÊNCIAS

- 1- Lang A E, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. N Engl J Med 1998; 15:1044-53.
- 2- Lang A E, Lozano AM. Parkinson's disease. Second of two parts. N Engl J Med 1998; 15:1130-43.
- 3- Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. Lancet 2009; 373: 2055-66.
- 4- Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. Neurology 2009; 72 (suppl 4): s1-s136.
- 5- Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. Neurology 2007; 68: 384-6.
- 6- Barbosa MT, Caramelli PC, Maia DP, Cunningham MCQ, Guerra HL, Lima-Costa MF et al Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study). Mov Disord 2006; 21: 800-8.
- 7- Braak H, Del Tredici K, Rub U, Vos RA, Jansen Steur EM, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging 2003; 24: 197-211.
- 8- Martinez-Martín P, Salvador C, Menéndez-Guisanola L, et al. Parkinson's disease sleep scale: validation study of a spanish version. Mov Disord 2004; 19: 1226-32.

- 9- Voon V, Fernagult PO, Wickens J, Baunez C, Rodriguez M, Pavon N, Juncos J, Obeso JA, Bezard E. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurology* 2009; 8: 1140-49.
- 10-Antonini A, Cilia R. Behavioural adverse effects of dopaminergic treatments in Parkinson's disease. Incidence, neurobiological basis, management and prevention. *Drug Safety* 2009; 32:475-88.
- 11-Lim SY, Evans A, Miyasaki JM. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1142: 85-107.
- 12-Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 969-73.
- 13-Potenza MN, Leung HC, Blumberg HP, et AL. An FMRI stroop task study in ventromedial prefrontal cortical function in pathological gamblers. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1990-4.
- 14-Miyasaki JM, Hassan K, Lang A, Voon V. Punding prevalence in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1179-81.
- 15-Voon V, Hassan K, Zurowiski M et al. Prospective prevalence of pathological gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 66: 1750-2.
- 16-Pontone G, Williams JR, Bassett SS, Marsh L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 67: 1258-61.
- 17- Avanzi M, Baratti M, Cabrini S, Uber E, Brighetti G, Bonfà F. Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 2068-72.
- 18-Voon V, Hassan K, Zukowski M et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology* 2006 67: 1254-57.

- 19-Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, Whetteckey J, Wunderlich GR, Lang AE. Impulse control disorders in Parkinson Disease. A cross-sectional study of 3091 patients. *Arch Neurol* 2010; 67: 589-95.
- 20-Ceravolo R, Frosini D, Rossi C, Bonuccelli U. Spectrum of additions in Parkinson's disease: from dopamine dysregulation syndrome to impulse control disorder. *J Neurol* 2010; 257 (Suppl 2): 276-83.
- 21-Evans AH, Lawrence AD, Potts J, Appel S, Lees AJ. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65: 1570-4.
- 22-Sohtaoglu M, Demiray DY, Kenangil G, Özelmekçi S, Erginöz E. Long term follow-up of Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 334-7.
- 23-Lee JY, Kim JM, Kim JW, Cho J, Lee WY, Kim HJ, Jeon BS. Association between the dose of dopaminergic medication and behavioral disturbances in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 202-7.
- 24-Djamshidian A, Cardoso F, Grosset D, Bowden-Jones H, Lees AJ. Pathological gambling in Parkinson's disease – a review of the literature. *Mov Disord* 2011; 26: 1976-84.
- 25-Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 51: 745-52.
- 26- Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson Disease. *Arch Neurol* 1999; 56:33-9.
- 27-Fahn S, Elton RL, UPDRS program members. Unified Parkinson's Disease Rating Scale in recent developments. In Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information, 1987, p153-63.

- 28-Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's disease. The Unified Parkinson's disease Rating Scale (UPRS): status and recommendations. *Mov Disord* 2003; 738-50.
- 29-Martínez-Martin P, Nagel AG, Gracia LM, Gómez JB, Martínez-Sarriés J, Bermejo F. Unified Parkinson's disease rating scale characteristics and structure. *Mov Disord* 1994; 9:76-83.
- 30-Hohen MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-42.
- 31-Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord* 2004; 19:1020-8.
- 32-Schwab JF, England AC. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. In: Gillingham FJ, Donaldson MC, ed. *Third Symposium on Parkinson's disease*. Edinburgh: Livingston, 1969, pp152-7.
- 33-Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991; 86: 1119-27.
- 34-Meneses-Gaya C, Zuardi AW, Marques JMA, Souza RM, Loureiro SR, Crippa JAS. Psychometric qualities of the Brazilian version of the Fagerström Test for Nicotine Dependence and the Heaviness of Smoking Index. *Nicotine Tob Res* 2009; 11:1160-5.
- 35-Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Cognitive impairment in Parkinson's disease: tools for diagnosis and assessment. *Mov Disord* 2009; 24:1103-10.
- 36-Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB. A frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000; 55: 1621-6.

- 37-Lima CF, Meireles LP, Fonseca R, Castro, SL, Garrett C. The Frontal Assessment Battery (FAB) in Parkinson's disease and correlations with formal measures of executive functioning. *J Neurol* 2008; 255: 1756-61.
- 38-Beato RG, Nitrini R, Formigoni AP, Caramelli P. Brazilian version of the Frontal Assessment Battery (FAB). Preliminary data on administration to healthy elderly. *Dement Neuropsychol* 2007; 1:59-65.
- 39-Beato R, Amaral-Carvalho V, Guimarães HC, Tumas V, Souza CP, Oliveira GN, Caramelli P. Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: normative data. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012; 70:278-80.
- 40-Carod-Artal F J, Martínez-Martin P, Kummer W, Ribeiro LS. Psychometric attributes of the SCOPA-COG brazilian version. *Mov Disord* 2008; 23: 81-7.
- 41-Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan H et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview of DSM-IV and CID-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl 20) 22-33.
- 42-Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr* 2000; 22: 106-15.
- 43-Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AFG, McDonald WM, Starkstein S, et al. Depression rating scale in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2007; 22: 1077-92.
- 44-Almeida OP, Almeida AS. Short versions of the Geriatric Depression Scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 858-65.
- 45-Meara J, Mitchelmore E, Hobson P. Use of the GDS-15 geriatric depression scale as a screening instrument for depressive symptomatology in patients with

- Parkinson's disease and their careers in the community. *Age and Ageing* 1999; 28:35-8.
- 46-Leentjens AFG, Verhey FRJ, Luijckx GJ, Troost J. The validity of the Beck Depression Inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15:1221-24.
- 47-Visser M, Leentjens AFG, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten J. Reability and validity of the Beck Depression Inventory in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21:668-72.
- 48-Tumas V, Rodrigues GG, Farias TL, Crippa JA. The accuracy of diagnosis of major depression in patients with Parkinson's disease: a comparative study among the UPDRS, the geriatric depression scale and the Beck depression inventory. *Arq Neuropsiquiatr* 2008; 66:152-6.
- 49-Giovannoni G, O' Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 65: 1570-4.
- 50-Christenson GA, Faber RJ, Zwaan M, Raymond NC, Specker SM, Ekern MD et al. Compulsive buying: descriptive characteristics and psychiatric comorbidity. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:5-11.
- 51-Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Version IV (DSM-IV-RT). Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
- 52-McElroy SL, Keck PE, Pope HG, Smith JM, Strakowski SM. Compulsive buying: a report of 20 cases. *J Clini Psychiatry* 1994; 55: 242-48.
- 53-Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 2004; 19:397-405.

54-Lesieur HR, Blume S. The South Oaks Gambling Screen (SOGS): A new instrument for the identification of pathological gamblers. *Am J Psychiatry* 1987; 144:1184-8.

55-Oliveira MP, Silva MTA, Silveira DX. Validity Study of the South Oaks Gambling Screen (SOGS) among distinct groups of Brazilian gamblers. *Rev Bras Psiquiatr* 2002; 24:170-6.

Fatores clínicos e epidemiológicos associados aos transtornos impulsivos compulsivos na doença de Parkinson

Revisão da literatura

Impulsividade.

Impulsividade pode ser definida como uma predisposição a reações rápidas e não planejadas a estímulos internos ou externos antes do processamento completo da informação sem levar em conta as consequências em longo prazo.^{1,2}

O processo de decisão de um indivíduo é afetado pela capacidade de armazenar e manipular informações, planejar e avaliar diferentes opções, e traduzir pensamentos em ações. Como tal, a impulsividade desempenha um papel importante no comportamento normal (emprego e desempenho educacional, por exemplo), bem como em muitos tipos de transtornos psiquiátricos e neurológicos. No entanto, há um desacordo quanto ao que diferencia os comportamentos impulsivos socialmente aceitáveis dos disfuncionais. Isso depende da idade da pessoa afetada e varia de uma época e de uma cultura para outra.²

Fazer escolhas vantajosas depende muito da capacidade de planejar com antecedência e de inibir respostas. Uma percepção alterada do tempo explica porque pessoas impulsivas não levam em consideração os valores das recompensas não imediatas.³ Assim, a impulsividade tem sido definida em estudos experimentais como a preferência por uma recompensa imediata, mas de pequeno valor, sobre uma gratificação mais vantajosa que viria posteriormente. O autocontrole, por sua vez, é considerado o comportamento oposto, ou seja, a preferência por uma gratificação de grande valor posterior em detrimento de uma recompensa imediata, mas de pequena monta. Embora o autocontrole possa simplesmente resultar da falta de impulsividade por vezes também pode requerer mecanismo de controle cognitivo adicional e mais complexo, incluindo memória de trabalho e previsão de recompensas.¹

Alguns autores distinguem uma impulsividade motora (ou do comportamento) e uma impulsividade cognitiva (ou de escolha).³ A primeira equivale à inibição da resposta. Muitos processos psicológicos podem levar ao comportamento impulsivo, como a incapacidade de reter na memória as várias alternativas a serem avaliadas ou a incapacidade de prever as consequências de um determinado ato. Está associada à disfunção no córtex pré-frontal dorsolateral. Por outro lado, a impulsividade cognitiva é a incapacidade de pesar as consequências de eventos imediatos e futuros e atrasar uma gratificação mais vantajosa e está associada a lesões do córtex pré-frontal ventromedial.

Muitos estudos confirmaram que a seleção de uma ação é influenciada pelo valor da gratificação antecipada e pelo intervalo entre uma resposta e a entrega de recompensas. O número relativo de respostas em uma determinada opção corresponde ao número relativo de reforços nessa escolha. Com a variação da quantidade de gratificações e do intervalo para liberação das recompensas, o valor subjetivo da resposta diminui com o aumento da duração do intervalo de oferta das gratificações, resultando na desvalorização desproporcional das recompensas futuras, o que poderia explicar a inversão de preferência típica das decisões impulsivas.¹

A impulsividade não é um construto unitário. Diferentes subtipos de impulsividade podem ser dissociados farmacologicamente.^{1,3} A impulsividade relacionada à dificuldade em restringir estímulos está associada às vias serotoninérgicas, enquanto aquela relacionada ao sistema de recompensas com as dopaminérgicas. Esses sistemas estão envolvidos no processo de escolha e mudança entre autocontrole e impulsividade. A serotonina no córtex pré-frontal medial e a dopamina no córtex orbitofrontal são relevantes em decisões impulsivas ou autocontroladas, enquanto a dopamina no córtex pré-frontal é relevante para o processamento de recompensas.¹

O córtex pré-frontal é parte essencial de um conjunto de redes neurais interconectadas que são distribuídas em todo o cérebro e que funcionam em conjunto para vincular os diferentes níveis de processamento no circuito sensório-cognitivo-motor. Estudos neuropsicológicos sobre disfunção do lobo frontal revelaram que pacientes com lesões no córtex pré-frontal ventromedial tendem a não valorizar, ou mesmo a negligenciar, as consequências futuras de suas decisões.¹

O núcleo accumbens, a amígdala basolateral, o núcleo subtalâmico e o córtex orbitofrontal parecem desempenhar papéis diferentes no comportamento de escolha impulsiva. Núcleo accumbens e amígdala basolateral podem ser importantes para representar e manter o valor subjetivo de gratificação de uma resposta com o passar do tempo. O núcleo subtalâmico pode ser relevante em permitir associações pavlovianas básicas. O córtex orbitofrontal pode desempenhar um papel no monitoramento e atualização das representações das recompensas esperadas.⁴ Portanto, as lesões de núcleos accumbens e amígdala basolateral

devem aumentar a impulsividade, prejudicando as representações ou a manutenção da relevância da gratificação como incentivo a uma resposta. Lesões do córtex orbitofrontal parecem induzir perseverança, prejudicando a atualização da percepção subjetiva do valor de uma recompensa com o aumento dos atrasos na oferta das gratificações. No entanto, é questionável se é possível atribuir uma função única distinta ao córtex pré-frontal na tomada de decisão impulsiva.¹ É mais provável que o córtex pré-frontal seja parte de múltiplas redes neurais que contribuem de forma cooperativa ou competitiva para a geração de comportamento de escolha. O valor subjetivo de uma recompensa é o resultado da interação entre o processamento de rede de automatismos de uma recompensa desejável, com planejamento futuro e o raciocínio econômico. Um estudo feito com ressonância magnética funcional mostrou que gratificações imediatas recrutaram áreas paralímbicas associadas a neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo, incluindo núcleo accumbens, córtex orbitofrontal mediano. Por outro lado, o córtex pré-frontal lateral e o córtex parietal posterior foram ativados quando os pacientes faziam escolhas independentes do tempo e do atraso da liberação das gratificações.⁵ A impaciência associada à possibilidade de uma recompensa imediata foi mediada por áreas límbicas, enquanto decisões racionais e planejadas, e opções independentes do tempo de liberação da recompensa foram mediadas por áreas pré-frontais e parietais laterais.¹ A susceptibilidade do sujeito individual à impulsividade sob a influência da dopamina parece ser modulada pelo grau de resposta da amígdala à proximidade temporal da recompensa.⁶

Transtornos de Controle de Impulso.

A impulsividade é o principal sintoma dos TCI, que são caracterizados pelo engajamento em atividades repetitivas e compulsivas a despeito das consequências adversas.⁷ Os pacientes são incapazes de resistir a um impulso, mesmo que esse seja potencialmente arriscado. A realização do comportamento-problema, entretanto, é prazerosa, e as pessoas afetadas passam a maior parte de seu tempo engajadas nessas atividades. Pode haver sentimentos de arrependimento ou culpa. São sintomas pouco referidos, provavelmente porque pode ser embaraçoso admiti-los, ou o comportamento pode ser considerado normal.

TCl se assemelha aos transtornos obsessivos compulsivos, pois os pacientes têm dificuldade em resistir ao desejo de se envolver em comportamentos específicos que interferem com suas atividades habituais.⁸ Também tem semelhança com os transtornos relacionados ao uso e dependência de substâncias, já que os indivíduos afetados desenvolvem sintomas de tolerância e abstinência.^{8,9} Uma característica que diferencia o TCl do transtorno obsessivo-compulsivo e o aproxima dos transtornos relacionados ao uso de substâncias é o caráter ego-sintônico dos comportamentos.^{7,8} Os processos motivadores e emocionais que levam ao engajamento em atividades repetitivas podem mudar com o tempo, de forma que a ânsia em realizar um comportamento impulsivo passa a ficar mais ego-distônica, ou seja, menos relacionada à busca de prazer e mais direcionada à necessidade de reduzir um estado de ansiedade e estresse.

A via dopaminérgica mesolímbica desempenha um papel central no desenvolvimento do TCl, pois as sensações de recompensa derivadas da liberação de dopamina nesse sistema seriam responsáveis pelos sintomas nos quadros de dependência química e comportamental.¹⁰ A dopamina regula a importância (*salience*) dos estímulos externos. Um estímulo prazeroso provoca uma resposta dopaminérgica tônica no núcleo accumbens. Entretanto, estímulos repetidos induzem o fenômeno de habituação. No tronco encefálico, os autorreceptores dopaminérgicos localizados na substância negra fornecem *feedback* a fim de regular as concentrações sinápticas de dopamina. Os córtices orbitofrontais e cingulados anteriores são responsáveis por ponderar a importância da recompensa (*reward*) e conectá-la a uma resposta apropriada. O córtex pré-frontal inibe as respostas de recompensas (*reward*) direcionadas, exercendo, assim, um efeito de equilíbrio no sistema. Com todos esses elementos funcionando corretamente, uma pessoa é capaz de adaptar com sucesso seu comportamento em um ambiente em constante mudança.¹¹

Em indivíduos com TCl, sinais dopaminérgicos tônicos do mesencéfalo atribuem maior relevância aos estímulos viciantes (*addictive*). Após uma exposição repetitiva, a associação estímulo-prazer se transforma em um estímulo-ação direcionado para um sinal de entrada viciante (*addictive input*). O controle cortical descendente parece ser prejudicado, havendo menor ativação do córtex pré-frontal.

A ativação persistente dos receptores D2 pode reduzir a influência do córtex pré-frontal, diminuindo a flexibilidade, e não permitindo mudanças comportamentais orientadas a objetivos específicos. O direcionamento contínuo do hipocampo fará com que o indivíduo persevere na tarefa impulsiva.¹¹

O DSM-IV-R reconhece formalmente como TCI o transtorno explosivo intermitente, a cleptomania, a piromania, a tricotilomania, o transtorno do jogo, e outros TCI não especificados.^{7,8,12} Comportamento sexual compulsivo, compras compulsivas, uso problemático da internet são exemplos de condições consideradas como TCI não especificados. No entanto, essa classificação foi revista no DSM-V. Devido às semelhanças clínicas e biológicas com os transtornos relacionados ao uso de substâncias, o transtorno do jogo foi reclassificado como um distúrbio de dependência comportamental.¹³ O comportamento sexual compulsivo, compras compulsivas e outros TCI, também podem ser considerados como transtornos aditivos.^{7,8,12-14}

Estima-se que 10% da população geral preenchem critérios para pelo menos um episódio de TCI durante a vida.¹² Os sintomas tendem a aparecer no final da adolescência ou no início da vida adulta. Existem poucos estudos epidemiológicos sobre TCI na população idosa. Um deles avaliou pacientes com idade superior a 60 anos e verificou prevalência de 22,4% de pelo menos um TCI durante a vida.¹⁵

É frequente a associação com abuso de álcool e de outras substâncias.^{15,16} Aproximadamente um terço de pacientes com distúrbios psiquiátricos apresentam um ou mais TCI.^{12,17} O transtorno também tem sido relatado em pacientes com adenoma hipofisário,¹⁸ síndrome das pernas inquietas^{19,20} e DP,^{21,22} sobretudo quando em uso de drogas dopaminérgicas.

Transtorno do jogo. Os pacientes apresentam pensamentos intrusivos e repetitivos a respeito do jogo.^{23,24} Dedicam a maior parte do seu tempo a atividades relacionadas aos jogos de azar negligenciando suas responsabilidades cotidianas. Perdem o controle de suas finanças e se tornam manipuladores e enganadores. Apostam para aliviar o estresse. Evitam amigos e eventos sociais, mentem e roubam de familiares e conhecidos. Os relacionamentos pessoais deterioram-se. Perdem seus empregos por causa da falta de credibilidade e absenteísmo. Desenvolvem tolerância, apresentam sintomas de abstinência e recaídas nas tentativas de interromper o hábito de jogar.^{7,9,23} Sentem culpa e remorso, mas ficam irritados e hostis quando

privados da oportunidade de apostar. A maioria dos jogadores problemáticos é do sexo masculino, mas as mulheres tendem a progredir do jogo recreativo para o transtorno mais rapidamente.

Compras Compulsivas. Os pacientes têm uma preocupação exagerada em comprar, endividando-se desnecessariamente.^{7,25} Adquirem mercadorias que não precisam e despendem grande parte do seu tempo fazendo compras. Referem impulsos irresistíveis, intrusivos, e sem sentido. Essa combinação de sintomas leva a estresse e interfere com o funcionamento social e ocupacional do indivíduo. Os sintomas são mais frequentes em mulheres.

Comer compulsivamente – binge eating. Afeta igualmente homens e mulheres de todos os grupos étnicos.²⁶ Compulsão alimentar é comum em pessoas que procuram atendimentos visando a realização de cirurgia bariátrica. A apresentação clínica mais frequente é um aumento exagerado na ingestão de alimentos em curto intervalo de tempo, com ânsia na busca de doces, salgados e alimentos ricos em carboidratos. Comportamentos compensatórios, como indução de vômito não ocorrem no transtorno. Aumento involuntário e indesejado no peso é frequente.

Compulsão por sexo (hipersexualidade). O comportamento sexual compulsivo é uma preocupação com a gratificação sexual fora dos limites pessoais e sociais aceitos.^{7,27} Os pacientes têm comportamentos e fantasias sexuais intensas e recorrentes, que causam angústia e consomem tempo suficiente para interferir nas suas atividades sociais e ocupacionais. O paciente se descreve como fora de controle. A maioria dos pacientes é do sexo masculino.

Transtorno de Controle de Impulso em pacientes com doença de Parkinson.

Prevalência.

TCl são frequentemente pouco reconhecidos na DP. A maioria dos pacientes não oferece informações espontâneas sobre os comportamentos impulsivos, seja por vergonha, seja porque não sabem que esses sintomas estariam relacionados à doença e ao seu tratamento.²⁸ DOMINION, o maior estudo transversal multicêntrico referente à associação de TCl com DP, feito nos Estados Unidos e Canadá, verificou que 13,6% dos pacientes apresentavam algum tipo de transtorno (5,7% compulsão por compras, 5% transtorno do jogo, 3,5 % comportamento sexual impulsivo, 4,3%

compulsão alimentar).²⁹ ICARUS, um estudo multicêntrico prospectivo italiano que avaliou 1069 parkinsonianos tratados com medicação dopaminérgica em três momentos, no decorrer de dois anos mostrou uma prevalência pontual estável: 28,6% na avaliação inicial, 29,3% depois de um ano, e 26,5% após dois anos. O tipo mais prevalente foi compulsão alimentar, (9,9%-11,4%-10,6%), seguido por comportamento sexual compulsivo (9,7%-14,6%-9%), transtorno de compras compulsivas (6,5%- 6,1%-10,1%), e transtorno do jogo (5,3%-5,4%-4,9%).³⁰ Um estudo coreano avaliou 1167 pacientes e evidenciou uma prevalência pontual de 7,6%; compulsão alimentar em 3,4%, hipersexualidade em 2,8%, compras compulsivas em 2,5%, e transtorno do jogo em 1,3%.³¹

Apesar de muitas semelhanças, a prevalência de TCI e seus subtipos na DP variou nos vários trabalhos realizados. A metodologia (estudos multicêntricos versus em centros únicos, transversal versus prospectivo), fonte de informação (paciente versus familiares), instrumentos usados para triagem, inclusão ou não de casos subclínicos, amostra populacional (da comunidade versus de clínicas especializadas, pacientes com ou sem demência, com ou sem tratamento dopaminérgico), disponibilidade de medicação dopaminérgica, e diferenças demográficas e culturais variaram muito nesses trabalhos, o que reflete no fato que seus resultados não serem sempre concordantes.³²

Quatro estudos epidemiológicos foram feitos na América Latina. O trabalho brasileiro, feito em Salvador, verificou uma prevalência de 18,4%.³³ Hipersexualidade foi o tipo mais frequente (11,8%), seguido por compulsão por compras (10,5%). Uma prevalência maior foi relata em estudo feito em três centros sul-americanos (Argentina, Equador e Colômbia), 27,4% (compulsão alimentar - 45% dos pacientes com TCI).³⁴ A prevalência na Argentina foi ainda maior; 32,5% contra 21,7% no Equador e 25,7% na Colômbia. Dois estudos mexicanos encontraram uma prevalência menor dos transtornos, 12,6%,³⁵ e 10,6%.³⁶ O TCI mais comum foi compulsão alimentar; 8,6%.³⁶

Dois estudos espanhóis relataram prevalências mais altas que o DOMINION, mas semelhante a do ICARUS (23,5%,³⁷ e 39%³⁸). No primeiro estudo, hipersexualidade e compulsão alimentar foram os TCI mais frequentes.³⁷ No segundo estudo foram avaliados apenas pacientes que estavam em uso de

agonistas dopaminérgicos há pelo menos 6 meses.³⁸ Um trabalho francês relatou uma prevalência de pelo menos um TCI em 25%; 14% compulsão alimentar, 10% hipersexualidade, 6% compulsão por compras, e 3% transtorno do jogo.³⁰ Outro estudo francês encontrou uma prevalência de transtorno de jogo em 12%, e de hipersexualidade em 3% dos pacientes.⁴⁰

Um estudo realizado na Itália verificou uma prevalência de 8,1%, bem menor que a do ICARUS e do DOMINION, mas semelhante ao trabalho sul coreano.⁴¹ A inclusão de pacientes com demência (26%) poderia justificar essa diferença, já que a prevalência do TCI nesses pacientes foi menor em relação aos pacientes sem graves disfunções cognitivas (3,8% versus 9,6%).

Em um trabalho feito na Finlândia, a prevalência de TCI foi maior em comparação com as taxas de outros estudos - 34,8% para pelo menos um transtorno.⁴² Compulsão por sexo foi observada em 22,8%, compulsão alimentar em 11,8%, compras compulsivas em 10,1%, e transtorno do jogo em 8,8%. Numa coorte dinamarquesa, TCI foi observado em algum momento durante o curso da DP em 35,9% dos pacientes.⁴³ A frequência de TCI corrente foi de 14,9%, semelhante à observada no DOMINION. Hipersexualidade foi relatada em 9%, compulsão alimentar em 8,6%, compras compulsivas em 7,3%, e transtorno do jogo em 7,1%.

Prevalências muito baixas de TCI foram relatadas em um estudo chinês; 3,53% (hipersexualidade 1,92%; transtorno do jogo 0,32%, compulsão alimentar 0,32%, uso compulsivo de internet 0,32%).⁴⁴ Esse resultado foi diferente dos feitos em Xangai, (prevalência de TCI de 31 %, mais frequentemente transtorno do jogo, e compulsão alimentar),⁴⁵ e em Hong Kong (prevalência de 7%, mais frequentemente transtorno do jogo e hipersexualidade).⁴⁶ Em Taiwan, a prevalência de TCI na DP também foi mais baixa, 4,49% (hipersexualidade 2,99%, transtorno do jogo 1,49%, 0,37% compulsão alimentar).⁴⁸ Postulou-se que a metodologia, e as diferenças culturais e demográficas, que podem estar presentes, mesmo considerando o mesmo país ou etnia, justificariam essas discrepâncias.^{44,47}

Uma questão é se o TCI seria mais comum na DP que na população geral. O transtorno foi significativamente mais frequente na DP com sintomas motores iniciados antes dos 45 anos que num grupo controle pareado em um estudo.⁴⁸ Entretanto, muitos autores argumentam que a DP não confere por si só um risco

aumentado de desenvolver sintomas de TCI.^{49,50} Observou-se que os pacientes com DP que ainda não foram tratados com drogas dopaminérgicas apresentam proporções semelhantes de TCI quando comparados com pessoas sem doenças neurológicas.^{49,50} Um estudo relatou que a frequência de TCI em pacientes com DP antes do início da terapia de reposição de dopaminérgica não aumentou após um ano de introdução da medicação.⁵⁰ Esses resultados sugerem que anormalidades comportamentais subclínicas seriam tão frequentes nos parkinsonianos quanto na população geral.

Fatores de risco.

Fatores associados ao desenvolvimento da TCI na DP incluem início precoce de sintomas motores, traço de personalidade de “busca por novidades” (*novelty-seeking trait*), não ser casado, histórico prévio pessoal ou familiar de transtorno de abuso e dependência de álcool ou drogas recreativas, tabagismo, consumo de erva mate, uso de amantadina, depressão, mania, ansiedade, sintomas obsessivo-compulsivos, transtorno do comportamento do sono REM, história prévia ou familiar de TCI.^{29-31,33,34,43,48,51-54} Alguns estudos referiram associação com o uso de inibidores da monoamina oxidase B, inibidores da catecol-O-metiltransferase,^{39,41,51,55} e amantadina.²⁹ Não se observou associação com a pontuação da UPDRS, cognição, intensidade dos sintomas motores, lateralidade, flutuações, discinesias, tremor, e a forma rígido-acinética, sugerindo que essas características específicas da DP não contribuiriam para o aparecimento do transtorno.^{39,51}

Mania induzida por drogas, e o uso de agonistas dopaminérgicos são fatores de risco relacionados ao transtorno do jogo.⁵⁶ Sexo masculino e o início precoce de sintomas motores estão associados à hipersexualidade.²⁹ Pacientes mais jovens tem mais risco de desenvolver transtorno jogo do que hipersexualidade.⁵³ Compulsão alimentar e o transtorno de compras compulsivas são mais frequentes em mulheres.^{29,48} Sintomas mais graves de depressão e ansiedade são comuns entre os pacientes com transtorno do jogo.^{51,56} Os sintomas psicóticos foram relacionados à hipersexualidade.^{51,52,55} Histórico prévio de TCI antes do início dos sintomas da DP foi achado comum em pacientes que desenvolveram transtorno do jogo, compras compulsivas, e hipersexualidade.⁵⁸ Obesidade foi associada ao transtorno de compulsão alimentar e compras compulsivas.⁵⁹ Parece haver uma relação da

presença de discinesias com hipersexualidade e transtorno de compras compulsivas.^{22,60} Essa associação não é evidente no transtorno do jogo ou compulsão alimentar.⁶⁰ TCI múltiplos tendem a ocorrer mais frequentemente em parkinsonianos mais jovens, com discinesias mais intensas, e alcoolismo atual ou prévio.⁵¹

É possível que diferenças econômicas, socioculturais, e ambientais sejam responsáveis pela forma como o TCI se manifesta nas diversas populações.⁹⁻⁵² Nos Estados Unidos, por exemplo, a frequência do transtorno do jogo é maior do que no Canadá.²⁹ Esse transtorno é mais comum nos países do norte da Europa.^{42,42} e menos frequente na Ásia e América do Sul.^{33,34,44,46} Disponibilidade de cassinos, incentivos e facilidades para a prática de apostas parecem explicar essas diferenças. Um maior interesse pela culinária e a importância dada às refeições como fator de coesão social explicaria uma maior prevalência de transtornos de compulsão alimentar em países latinos da Europa e América.^{30,34-36,39} Transtorno de compras compulsivas parece ser mais frequente em países industrializados, com sociedade de consumo mais desenvolvida, onde há maior disponibilidade de crédito.^{29,46} Pacientes de baixa renda, que vivem em locais com poucos benefícios de seguridade social, podem não ter condições econômicas necessárias para participar de atividades como jogos de azar ou compras, direcionando suas impulsividades para outros comportamentos.³⁶

A frequência relativamente menor de TCI verificada em alguns trabalhos feitos na China pode refletir o uso menos difundido de levodopa e agonistas dopaminérgicos.^{44,58}

TCI é mais comum em pacientes tratados com agonistas dopaminérgicos.^{28,29,48} Muitos estudos sugerem associação com o uso de doses elevadas.^{29,31,48} Em geral, sintomas aparecem pouco depois de se começar a tomar a medicação ou logo após o ajuste da dose.⁶¹ Uma latência média de 23 meses após o início da droga dopaminérgica já foi descrita.⁵⁷ O TCI pode ocorrer em uma dose estável ou muito tempo depois do início do tratamento.⁶² Uma longa duração do tratamento, seis ou mais anos, foi evidenciada como fator de risco independente para o aparecimento de TCI na DP em um estudo,⁶³ mas não em outros.³⁸

A frequência de TCI tende a ser maior nos pacientes em monoterapia com agonista do que com levodopa.³⁹ O uso desses medicamentos como adjuvante parece aumentar ainda mais as chances de ter transtorno.^{31,39} Na DP de início precoce, o tratamento com agonista aumenta em sete vezes o risco de desenvolver TCI.⁴⁸

A associação do TCI com agonista dopaminérgico parece ser mais um efeito de classe.^{29,62} O TCI foi observado com o uso de pramipexol, pergolida, ropinirole, bromocriptina, apomorfina, rotigotina e piribedil.^{29,31,34,43,44,46,61,62} A frequência de TCI foi similar entre pramipexole e ropinirole no DOMINION; 17,7% versus 15,5%.²⁹

Estudos recentes sugeriram que as taxas mais elevadas de TCI em pacientes tratados com agonistas orais em relação aos transdérmicos estariam relacionadas à formulação e à via de administração da medicação.^{30,64,65} Os níveis plasmáticos mais constantes e a via de administração, evitando o esvaziamento estomacal errático e outras alterações na motilidade gastrointestinal associadas à DP, podem explicar o risco relativamente baixo de TCI observado com o uso da rotigotina transdérmica. Não parece haver diferença no desenvolvimento do transtorno entre os pacientes tratados com agonistas orais de liberação imediata ou prolongada.³⁸

Não se observou relação do TCI com o uso de levodopa,³¹ embora a associação com o uso de doses elevadas dessa medicação também tenha sido relatada.²⁹ O uso concomitante de levodopa aumenta a probabilidade de desenvolver TCI em aproximadamente 50% nos pacientes em uso de agonista dopaminérgico.²⁹

Aspectos neuropsicológicos.

Pacientes com DP e TCI tendem a ser descritos como pessoas tímidas, pouco sociáveis, com baixa autoestima, tendência à depressão, crenças baseadas numa percepção mais negativa da doença, enfrentamento disfuncional, e ideação paranoica.^{66,67}

Alguns estudos evidenciaram menor desempenho nas tarefas que investigam as funções executivas.⁶⁸ As alterações mais comumente relatadas ocorreram durante a execução de tarefas como vai-não-vai (*Go-No-Go*) e *Trail Making Test*,

que avaliam áreas corticais mais vulneráveis à influência dos níveis de dopamina, como córtex ventromedial, dorsolateral e orbitofrontal e, portanto, mais propensos ao efeito dos medicamentos dopaminérgicos.^{68,69}

Entretanto, outros trabalhos verificaram que pacientes com TCI têm um melhor desempenho nas tarefas relacionadas à atenção, fluência verbal fonêmica, e semântica.⁷⁰ O desempenho inferior em testes que avaliam as funções executivas encontrado em parkinsonianos com TCI poderia refletir um comprometimento reversível induzido por drogas em tarefas seletivas do lobo frontal em indivíduos predispostos.

Uma característica comum das disfunções cognitivas associadas ao TCI na DP envolvem alterações na flexibilidade cognitiva, aprendizagem reversa, e reforço (*reinforcement*), funções relacionadas ao córtex frontal e ao estriado ventral.⁷¹ Parkinsonianos com TCI apresentam uma preferência para recompensas mais imediatas e uma tendência a desvalorizar recompensas postergadas (*delayed reward*).⁷¹ Em um estudo verificou-se que em pacientes com TCI a inibição comportamental foi quase que ausente, havendo diminuição da aprendizagem por feedback negativo e aumento por feedback positivo.⁷² Pequenas recompensas induziram comportamento de busca de situações de risco. A estimulação da terapia de reposição dopaminérgica pode contrabalançar os efeitos normais do erro de predição negativa. A resposta persiste apesar de ser punida. Parkinsonianos com TCI parecem incapazes de predizer corretamente a utilidade de uma resposta inibitória, sobretudo se a inibição correta de um estímulo não for recompensada.

Genética e epigenética.

A presença de TCI em alguns pacientes com DP em uso de pequenas doses de drogas dopaminérgicas sugere que uma predisposição genética pode desempenhar papel relevante no desenvolvimento da condição.²² TCI é frequente em alguns tipos de DP hereditária (PINK 1 e PARKIN), com sintomas que tendem a ser mais intensos e ocorrer mais precocemente.^{75,76}

Polimorfismos gênicos têm sido implicados na susceptibilidade ao transtorno.^{22,28} Os polimorfismos relacionados ao metabolismo da dopamina e da serotonina podem prever o efeito da levodopa no TCI, incluindo variantes nos genes

relacionados aos receptores dopaminérgicos DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, receptor de opióide Kappa, receptor de serotonina 2A, dopa-descarboxilase, receptor NMDA - GRIN2B, receptor de serotonina 2A, e COMT.^{22,77} Esses polimorfismos também estão associados ao desenvolvimento de transtornos de dependência de substâncias e de TCI na população em geral.

Mecanismos epigenéticos comuns entre discinesias e TCI têm sido sugeridos, tais como a acumulação do fator regulador transcricional delta-Fos B.²² A disfunção resultante está associada a mudanças estruturais nas sinapses e espinhas neuronais, levando a plasticidade aberrante. Pramipexol ativa a expressão de delta-Fos B no estriado ventral mesmo após lesão no sistema dopaminérgico. Gratificações naturais, como as proporcionadas pela comida ou sexo, aumentam a expressão de delta-Fos B no núcleo acumbens, estriado, córtex pré-frontal e área tegmentar ventral. O incremento na expressão do delta-Fos B após a administração crônica de medicação dopaminérgica pode contribuir para o aparecimento de TCI ao intensificar a motivação individual direcionada a recompensas.

Fisiopatogenia.

TCI provavelmente surge de interações complexas entre o uso de medicamentos e fatores farmacológicos e não farmacológicos predisponentes.^{22,28,53} Um estado hiperdopaminérgico subjacente foi proposto como a causa do TCI na DP.¹¹ O substrato anatômico parece ser semelhante ao observado na dependência química, que está relacionada a transtorno no sistema de recompensas envolvendo as vias dopaminérgicas estriadas ventrais.^{22,28} Níveis mais elevados de liberação de dopamina endógena e, possivelmente, menor densidade dos receptores D2-D3 são características do TCI na DP.¹¹ O tratamento dopaminérgico pode resultar em hiperestimulação do estriado ventral relativamente preservado, com descontrole do sistema de percepção de recompensas. A amígdala e o núcleo subtalâmico ventromedial hiperativo, através de suas conexões com o núcleo acumbens, também podem induzir sintomas de TCI na DP.^{61,69}

Após administração repetida de levodopa na DP, ocorre um aumento na proporção de disparo dos neurônios dopaminérgicos. Embora a levodopa aumente a atividade do neurônio dopaminérgico, a liberação de dopamina também limita a capacidade do sistema em responder novos estímulos farmacológicos. Uma

administração repetida de um agonista dopaminérgico seguido de um período de abstinência aumenta a proporção de neurônios que disparam na área tegmentar ventral de uma maneira análoga ao que ocorre na substância negra com administrações repetidas de levodopa. O sistema passaria a responder excessivamente aos estímulos com aumento na proporção de disparo dos neurônios dopaminérgicos (hipótese da *overdose*).²².

A ativação anormal preferencial de receptores dopaminérgicos D2 e D3 pelos agonistas dopaminérgicos aumenta a atividade do estriado ventral durante a antecipação da recompensa, mas, ao mesmo tempo, reduz a interação com o córtex pré-frontal, diminuindo o processamento do valor da recompensa, impedindo o reforço na percepção de um efeito negativo.^{22,61} A estimulação contínua do hipocampo faz com que o indivíduo persevere em um comportamento impulsivo.¹¹

A estimulação conjunta de receptores serotoninérgicos pelos agonistas dopaminérgicos pode perturbar o sistema de controle de impulsos.^{22,61} Baixos níveis de serotonina aumentam a atividade neuronal relacionada a desfechos negativos no córtex frontal dorsolateral, enquanto níveis altos diminuem sua atividade. As disfunções dopaminérgicas e serotoninérgicas poderiam explicar a incapacidade dos pacientes com TCI em esperar por uma gratificação, contribuindo assim para os comportamentos disfuncionais.

Tratamento.

É importante informar a possibilidade de TCI aos pacientes e seus familiares ao se prescrever levodopa ou agonistas dopaminérgicos.⁶² Os clínicos devem pesquisar de maneira proativa sintomas de impulsividade em cada consulta médica. Em pacientes com antecedentes de alcoolismo, abuso de substâncias, ou história prévia de TCI, a monoterapia com levodopa pode ser uma escolha de tratamento inicial mais adequada, independentemente da idade. Mudanças no comportamento, como tendência crescente à insônia, não fazer as refeições nos horários habituais, esquecer doses de medicamentos, e ausências no trabalho, devem servir de alerta para a presença de TCI.

O tratamento deve ser individualizado com base na intensidade dos sintomas, perfil neuropsiquiátrico individual, apoio social, e sintomas motores.⁷⁸ Mesmo após a

remissão, os pacientes precisam ser monitorados de perto, pois recaídas podem ocorrer.³² Por outro lado, muitos pacientes julgam seus comportamentos como não deletérios. O grau de angústia para o paciente e seus familiares também deve ser considerado. A disparidade de opiniões entre o paciente, e sua família e cuidadores pode ser determinante numa opção terapêutica mais ética.^{32,62,78}

O manejo dos agonistas dopaminérgicos, através da redução de sua dose, interrupção ou reposição, constitui a primeira opção terapêutica. A redução da dose deve ser determinada pela gravidade dos sintomas, pela resposta do paciente e pela tolerabilidade. Se os sintomas são intensos o suficiente, a dose do agonista deve ser imediatamente reduzida e, na ausência de uma melhora rápida nas duas semanas seguintes, a medicação deve ser descontinuada.^{32,62} A redução da dose da levodopa também pode ser necessária.

No entanto, pacientes com TCI muitas vezes são relutantes em reduzir ou interromper os medicamentos devido ao ressurgimento de sintomas motores, e à síndrome de abstinência.^{28,78,79} Verificou-se que 19% dos pacientes com TCI desenvolvem síndrome de abstinência após a retirada do agonista dopaminérgico.⁸⁰ A síndrome é caracterizada por sintomatologia estereotipada, com proeminentes sintomas psiquiátricos (ansiedade, ataques de pânico, disforia, depressão, agitação, irritabilidade, fadiga, insônia) e manifestações autonômicas (hipotensão ortostática, diaforese) refratárias a outras drogas antiparkinsonianas. São fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome de abstinência o uso de altas doses de agonista, exposição cumulativa da droga, escores mais baixos na seção motora da UPDRS, doses elevadas de levodopa, e tabagismo.^{80,81} A reintrodução de pequenas doses de agonista dopaminérgico pode ser indicada quando o paciente apresenta piora dos sintomas motores, depressão, apatia ou disfunção social.³²

Uma estratégia para evitar a síndrome de abstinência é o uso de formulações de levodopa de liberação prolongada, ou a associação com inibidores de MAO-B ou COMT, o que permite a redução da dose diária do agonista dopaminérgicos.^{32,62} A introdução ou o aumento na dose da levodopa após a retirada do agonista pode ser suficiente para manter o controle dos sintomas motores, sem recorrência do TCI.⁸² Alguns estudos sugerem que a mudança de um agonista dopaminérgico de curta duração para um de ação prolongada, ou com menor afinidade no receptor D3, pode

ser efetiva.⁷⁸ A infusão jejunal de levodopa e de apomorfina pode ser indicada em casos selecionados.⁸³

A estimulação profunda dos núcleos subtalâmicos (STN DBS) para tratar TCI é discutível.⁸⁴ STN DBS parece induzir comportamento impulsivo em alguns pacientes. Entretanto, demonstrou-se que a cessação ou redução da dose dos agonistas dopaminérgicos após a STN DBS levou à remissão do TCI.⁸⁵ O aparecimento de transtornos impulsivos após a cirurgia parece estar relacionado à idade mais jovem, e a traços de personalidade borderline, esquizoide ou esquizotípica. Hipersexualidade e transtorno do jogo respondem melhor à STN-DBS, diferentemente do observado na compulsão por compras e nos transtornos múltiplos.

Sugeriu-se que topiramato, zonisamida, antagonistas opióides (nalmefene, naltrexona), poderiam ser eficazes no tratamento do transtorno do jogo na DP.³² O uso de drogas antipsicóticas em parkinsonianos com TCI, é controverso.^{32,86} A quetiapina e clozapina têm sido eficazes no tratamento de indivíduos que necessitam de drogas antipsicóticas, com a vantagem de não trazerem efeitos deletérios sobre a função motora. Alguns relatos de casos sugeriram que a clozapina poderia ser utilizada na hipersexualidade.⁸⁶

Embora o tenha sido referida como um fator de risco para TCI em parkinsonianos,^{29,87} há um estudo sugerindo que amantadina poderia ser usada no tratamento do transtorno do jogo.⁸⁸ Um relato de caso relatou que donepezil foi usado com sucesso no controle de sintomas impulsivos em um paciente com hipersexualidade e deterioração cognitiva.^{32,62} Ciproterona foi utilizado em dois casos refratários de hipersexualidade. Há relato da redução dos sintomas do transtorno do jogo com finasterida.

Terapia cognitiva comportamental pode ser indicada como tratamento dos sintomas de TCI em parkinsonianos.⁸⁹ O foco da intervenção envolve questões de ajustamento relacionadas à aceitação da doença crônica. O uso adicional de grupos de apoio pode dar oportunidade para os pacientes discutirem e explorarem a história pessoal por trás de seus comportamentos e reduzir os problemas psicológicos e emocionais. Apoio ético e espiritual pode ajudar. Se a suspensão do agonista não consegue aliviar o transtorno, pacientes e suas famílias podem buscar o suporte de associações como os “Jogadores Anônimos”.^{32,82} Conselhos úteis que podem ser

fornecidos pelos clínicos aos pacientes e suas famílias incluem práticas para evitar a exposição a tentações para jogar, como a instalação de firewalls contra *popups* de apostas pela internet, por exemplo. Um controle rigoroso da gestão das finanças pelos familiares é mandatório em muitos casos.

Prognóstico.

Poucos estudos avaliaram os fatores relacionados ao prognóstico do TCI na DP.^{70,73} Em um estudo de coorte prospectivo, remissão prolongada ocorreu em 40% dos pacientes.⁷⁰ Foi associada a uma melhor memória de trabalho e a um maior uso de antipsicóticos atípicos e antidepressivos. O transtorno do jogo teve um prognóstico melhor do que outros TCI. Doses maiores de agonista dopaminérgico e o sexo masculino são fatores associados à persistência do transtorno.^{73,74}

Punding.

Punding (“cabeça bloqueada” em sueco) é um comportamento motor estereotipado caracterizado por um intenso fascínio em colecionar, organizar, desorganizar, examinar, e manusear repetitivamente e excessivamente objetos.^{90,91} Os comportamentos são irresistíveis e podem ser simples ou envolver atos mais complexos, associados a uma atividade específica ou passatempos, como no hobbismo.^{90,92} Acumular objetos (*hoarding*) e longas caminhadas sem propósito (*walkabouts*) podem ser consideradas variantes comportamentais do espectro *punding*.⁶² Pacientes relatam que a motivação para ações estereotipadas é o fascínio e a curiosidade pela atividade mesmo sem haver um propósito. Os comportamentos são similares aos observados no transtorno obsessivo-compulsivo, embora sejam ego-sintônicos e mais idiossincráticos e menos estressantes.⁹⁰⁻⁹² No entanto, qualquer interferência ou interrupção deixa o paciente irritado, ansioso e frustrado. Os pacientes estão conscientes da natureza inapropriada dos seus atos, mas não conseguem interrompe-los.⁹⁰ Os comportamentos intrferem com a medicação, alimentação, e sono,⁸² levando à evasão social e à desintegração dos relacionamentos familiares. Transtornos do sono, TCI e SDD são comuns no *punding*.^{90,93} Existe uma correlação entre gravidade do transtorno e discinesias.⁹⁴

O diagnóstico pode ser difícil de ser feito, já que os pacientes não costumam perceber os comportamentos como problema.^{92,95,96} A prevalência do *punding* não

foi uniforme nos diferentes estudos devido a disparidades nas populações avaliadas, doses dos medicamentos dopaminérgicos, metodologia de pesquisa, e critérios diagnósticos. Estima-se que esteja presente entre 0,34 e 14% dos pacientes.⁹² A prevalência do *punding* e comportamentos relacionados, como hobbismo e walkabout, parece ser estável ao longo do tempo.³⁰

Fatores relacionados ao *punding* e hobbismo incluem impulsividade, baixa qualidade de vida relacionada à doença, idade mais jovem do início da DP, sexo masculino, insônia, tabagismo, abuso de substâncias, ansiedade sintomas psicóticos, colecionismo, comportamento libidinoso, e discinesias.^{31,62,67,90,92,94} *Punding* e comportamentos relacionados são mais frequentes e graves em pacientes com DP juvenil devido à mutação de parkina.⁷⁵

Muitos estudos têm evidenciado uma relação entre *punding*, doses altas, e longa duração das terapias com levodopa e agonistas dopaminérgicos,^{57,90,92,97} embora outros não tenham verificado tal associação.⁹⁸ Postula-se que a transmissão dopaminérgica disfuncional teria um papel fundamental no desenvolvimento do *punding* na DP. Ao contrário do que ocorreria na fisiopatologia do TCI, os comportamentos repetitivos estereotipados parecem estar relacionados com hiperatividade nos circuitos estriatais dorsais.⁹⁹ No entanto, alguns trabalhos evidenciaram maiores concentrações de dopamina no estriado ventral após administração de levodopa em pacientes com *punding* e SDD sugerindo que esses transtornos seriam resultantes da sensibilização do circuito estriatal ventral.⁹² Quando a levodopa é administrada em terminais dopaminérgicos massivamente reduzidos, como ocorre na DP em suas fases mais avançadas, os níveis extracelulares de dopamina ficam muito alterados. A falta de terminais dopaminérgicos resulta numa combinação de perda dos transportadores de dopamina e do transportador vesicular de monoaminas do tipo 2, que são importantes no mecanismo de regulação dos estoques de dopamina pré-sinápticos.¹⁰⁰ Outros compartimentos neurais (neurônios serotoninérgicos, glia, neurônios estriatais intrínsecos) se tornam capazes de converter levodopa em dopamina, liberando esse neurotransmissor após potenciais de ação que não estimulariam habitualmente os neurônios dopaminérgicos. A administração intermitente de levodopa leva a uma liberação anormal de dopamina,

semelhantemente ao que ocorre em pacientes que abusam de metanfetamina. *Punding* ocorre mais frequentemente em pacientes que usam drogas que estimulam os receptores D1 e D2, como a apomorfina e a carbegolina.⁹⁰ O aumento da transmissão resultante no estriado, especialmente em D1, relaciona-se com o início de transtornos comportamentais por sensibilização.^{22,100} A expressão fenotípica pode estar relacionada a diferentes substratos anatômicos, discinesias no estriado dorsal, e *punding* e SDD no dorsal e ventral. Levantou-se a hipótese que as discinesias induzidas por levodopa e distúrbios comportamentais observados na SDD e no *punding* compartilhariam mecanismos envolvendo alterações na homeostase do glutamato com a ativação combinada de receptores dopaminérgicos e NMDA sensibilizados.^{94,95}

Alterações estruturais e funcionais específicas que afetam a rede neuronal de percepção das recompensas podem estar relacionadas ao *punding* na DP. O desequilíbrio representado pelo aumento da conectividade no estriado dorsal e núcleo caudado e a diminuição da conectividade com as regiões corticais pré-frontais envolvidas no controle das funções executivas e atenção dirigida poderia explicar o comportamento repetitivo sem propósito do *punding*.^{96,101}

Os sintomas podem melhorar após redução da dose ou suspensão da levodopa ou do agonista dopaminérgico.^{96,102} É necessário cuidado para obter um equilíbrio cuidadoso entre o controle do transtorno e a deterioração dos sintomas motores. Entacapone pode ser indicado em caso de piora dos sintomas motores.^{90,96} Selegilina deve ser evitada. Antipsicóticos atípicos, como a quetiapina e a clozapina, são medicamentos que potencialmente podem melhorar os sintomas. A amantadina reduz o *punding* provavelmente por bloquear o receptor NMDA.^{90,103} No entanto, pode induzir ou piorar sintomas de psicose. Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina não são eficazes no tratamento do transtorno.^{90,96} Clomipramina tem sido utilizada no *punding* noturno. Existem algumas evidências de benefício com inibidores da acetilcolinesterase. Estimulação magnética transcraniana repetitiva de baixa frequência com inibição do córtex pré-frontal dorsolateral reduz transitoriamente o comportamento do *punding*, de maneira semelhante ao que ocorre em discinesias induzidas por levodopa.¹⁰⁴

Dados relativos ao efeito da cirurgia de estimulação cerebral profunda (DBS) no *punding* são limitados.⁹² Os sintomas podem piorar, persistir ou aparecer, independentemente do alvo escolhido ser o núcleo subtalâmico ou o globo pálido interno.¹⁰⁵

Síndrome de desregulação dopaminérgica.

SDD é o uso abusivo de drogas dopaminérgicas, particularmente de levodopa ou apomorfina.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ A SDD preenche critérios diagnósticos de dependência a substâncias: uso compulsivo e persistente de medicamentos em doses acima da necessidade terapêutica, sintomas de intoxicação semelhantes aos do uso de cocaína e metanfetamina, e abstinência após redução ou suspensão da medicação. Pacientes relatam uma necessidade intensa de usar a levodopa mais do que sensação de prazer. Assim, o uso dos medicamentos é feito para evitar os sintomas relacionadas ao mal estar do período off. Os pacientes têm discinesias intensas e incapacitantes, mas bem toleradas.¹⁰⁹ Apresentam mania, euforia, irritabilidade, agitação psicomotora, excitabilidade, baixa tolerância a frustrações, alucinações auditivas e paranoia. Alterações abruptas no humor, disforia, depressão, ansiedade e irritabilidade em todas as tentativas de reduzir a dose da medicação dopaminérgica são comuns.¹⁰⁶⁻¹⁰⁹

Fatores de risco incluem idade mais jovem no início de sintomas da DP, uso de uma maior quantidade de drogas dopaminérgicas, longa duração da terapia antiparkinsoniana, história prévia de alcoolismo ou abuso de drogas, antecedentes de transtornos do humor, história familiar de DP, e personalidade impulsiva.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Experiências repetidas de *wearing off* no final do efeito da levodopa e a coexistência de depressão crônica aumentam a sensação de gratificação da levodopa a tal ponto que a procura por drogas dopaminérgicas se torna compulsiva.

A prevalência variou de 0,6% a 7,7%.¹¹⁰ Parece não haver diferenças entre os sexos; embora um estudo tenha mostrado que SDD seria mais frequente em homens.¹¹¹

A fisiopatogenia parece estar associada à sensibilização da transmissão dopaminérgica no corpo estriado ventral levando à sensação de “querer-fissura” (*craving*). Após a administração de levodopa, exames de imagem funcional

mostraram evidências de grande liberação de dopamina no corpo estriado ventral em pacientes com SDD.^{100,112-114}

O manejo é difícil e frequentemente insatisfatório.¹⁰⁹ A redução da medicação geralmente melhora o transtorno, mas recaídas são frequentes. A otimização terapêutica necessita de monitorização ativa dos familiares e dos médicos assistentes. A redução da dose de levodopa tem sido associada à resolução da SDD em menos de 10% dos casos.¹⁰⁹ Discinesias incapacitantes e disforia do período off com sintomas de angústia podem responder à estimulação dopaminérgica contínua através da infusão de apomorfina subcutânea. Baixas doses de clozapina e quetiapina por curtos períodos podem ajudar em casos individualizados, especialmente quando houver psicose ou mania.^{82,108} Antidepressivos, lítio, e psicoterapia geralmente são ineficazes. A infusão jejunal de levodopa e STN DBS pode melhorar os sintomas de SDD em alguns pacientes.^{84,85,105,115} Uma remissão prolongada esteve relacionada ao uso de clozapina, infusão duodenal de levodopa, e STN-DBS, e menos relacionada ao tratamento com apomorfina por bomba de infusão.¹⁰⁹

Referências

- 1 - Kalenscher T, Ohmann T, Güntürkün O. The neuroscience of impulsive and self-controlled decisions. *Int J Psychophysiol.* 2006;62:203–211.
- 2- Evenden JL. Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology.* 1999; 146:348–361.
- 3- Arce E, Santisteban C. Impulsivity : a review. *Psicothema.* 2006;18:213–220.
- 4- Winstanley CA, Theobald DEH, Cardinal RN, Robbins TW. Contrasting roles of basolateral amygdala and orbitofrontal cortex in impulsive choice. *J Neurosci.* 2004;24:4718–4722.
- 5- McClure SM, York MK, Montague PR. The neural substrates of reward processing in humans: the modern role of FMRI. *Neuroscientist.* 2004;10:260–268.
- 6- Pine A, Shiner T, Seymour B, Dolan RJ. Dopamine, time, and impulsivity in humans. *J Neurosci.* 2010;30:8888–8896.

- 7- Schreiber L, Odlaug BL, Grant JE. Impulse control disorders: Updated review of clinical characteristics and pharmacological management. *Front Psychiatry*. 2011;2:1. doi: 10.3389/fpsyt.2011.00001. eCollection 2011.
- 8- Potenza MN, Koran LM, Pallanti S. The relationship between impulse-control disorders and obsessive-compulsive disorder: a current understanding and future research directions. *Psychiatry Res*. 2009;170:22–31.
- 9- Holden C. Behavioral addictions debut in proposed DSM-V. *Science*. 2010;327:935.
- 10- Baik JH. Dopamine Signaling in reward-related behaviors. *Front Neural Circuits*. 2013;7:152. doi:10.3389/fncir.2013.00152.
- 11- Aracil-Bolaños I, Strafella AP. Molecular imaging and neural networks in impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;22:S101–105.
- 12- Muller A, Rein K, Kollei I, Jacobi A, Rotter A, Schutz P, et al. Impulse control disorders in psychiatric inpatients. *Psychiatry Res*. 2011;188:434–438.
- 13- Rash CJ, Weinstock J, Van Patten R. A review of gambling disorder and substance use disorders. *Subst Abuse Rehabil*. 2016;7:3–13.
- 14- Zander H, Claes L, Voth EM, Zwaan M, Müller A. Impulsive Behaviors in Patients With Pathological Buying. *J Behav Addict*. 2016;5:457–464.
- 15- Tamam L, Bican M, Keskin N. Impulse control disorders in elderly patients. *Compr Psychiatry*. 2014;55:1022–1028.
- 16- Tackett JL, Krieger H, Neighbors C, Rinker D, Rodriguez L, Edward G. Comorbidity of alcohol and gambling problems in emerging adults: A bifactor model conceptualization. *J Gambl Stud*. 2017; 33:131-147.
- 17- Grant JE, Levine L, Kim D, Potenza MN. Impulse control disorders in adult psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry*. 2005;162:2184–2188.
- 18- Bancos I, Nannenga MR, Bostwick JM, Silber MH, Erickson D, Nippoldt TB. Impulse control disorders in patients with dopamine agonist-treated prolactinomas

and nonfunctioning pituitary adenomas: A case-control study. *Clin Endocrinol.* 2014;80:863–868.

19- Cornelius JR, Tippmann-peikert M, Slocumb NL, Frerichs CF, Silber MH. Impulse control disorders with the use of dopaminergic agents in restless legs syndrome : a case-control study. *Sleep.* 2010;33:81-87.

20- Voon V, Schoerling A, Wenzel S, Ekanayake V, Reiff J, Trenkwalder C, et al. Frequency of impulse control behaviours associated with dopaminergic therapy in restless legs syndrome. *BMC Neurol.* 2011;11:117.

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

22- 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;16:238–250.

23- Nautiyal KM, Okuda M, Hen R, Blanco C. Gambling disorder: an integrative review of animal and human studies. *Ann N Y Acad Sci.* 2017;1394:106–127.

24- Calado F, Griffiths MD. Problem gambling worldwide: An update and systematic review of empirical research (2000-2015). *J Behav Addict.* 2016;5:592–613.

25- Müller A, Mitchell JE, Zwaan M. Compulsive Buying. *Am J Addict.* 2015;24:132–137.

26- Kornstein SG. Epidemiology and recognition of binge-eating disorder in psychiatry and primary care. *J Clin Psychiatry.* 2017;78(Suppl 1):3-8.

27- Weinstein A, Katz L, Eberhardt H, Cohen K, Lejoyeux M. Sexual compulsion – relationship with sex, attachment and sexual orientation. *J Behav Addict.* 2015;4:22–26.

28- Vilas D, Pont-Sunyer C, Tolosa E. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18:S80–84.

29- Weintraub D, Siderowf AD, Whetteckey J. Impulse Control Disorders in Parkinson Disease. *Arch Neurol.* 2010;67:589–595.

- 30- Antonini A, Barone P, Bonuccelli U, Annoni K, Asgharnejad M, Stanzione P. ICARUS study: prevalence and clinical features of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:317–324.
- 31- Lee JY, Kim JM, Kim JW, Cho J, Lee WY, Kim HJ JB. Association between the dose of dopaminergic medication and the behavioral disturbances in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16:202–7.
- 32- Raja M, Bentivoglio AR. Impulsive and compulsive behaviors during dopamine replacement treatment in Parkinson's disease and other disorders. *Curr Drug Saf*. 2012;7:63-75.
- 33- Valença GT, Glass PG, Negreiros NN, Duarte MB, Ventura LMGB, Mueller M, et al. Past smoking and current dopamine agonist use show an independent and dose-dependent association with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19:698–700.
- 34- Ramírez-Gómez CC, Serrano-Dueñas M, Bernal O, Araoz N, Sáenz-Farret M, Aldinio V, et al. A Multicenter comparative study of impulse control disorder in Latin American patients with Parkinson Disease. *Clin Neuropharmacol*. 2017;40:51–55.
- 35- Isaias-Millan S, Pina-Fuentes D, Guzman-Astorga C, Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M. Prevalencia de trastornos neuropsiquiátricos en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) no tratados. *Gac Med Mex*. 2016; 152:357–363.
- 36- Rodríguez-Violante M, González-Latapi P, Cervantes-Arriaga A, Camacho-Ordoñez A WD. Impulse control and related disorders in Mexican Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:907–910.
- 37- Sáez-Francàs N, Martí Andrés G, Ramírez N, de Fàbregues O, Álvarez-Sabín J, Casas M H-VJ. Factores clínicos y psicopatológicos asociados a los trastornos del control de impulsos en la enfermedad de Parkinson. *Neurología*. 2016;31:231–8.
- 38- Garcia-Ruiz PJ, Martinez Castrillo JC, Alonso-Canovas A, Herranz Barcenas A, Vela L, et al. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:840-844.

- 39- Perez-Lloret S, Rey MV, Fabre N, Ory F, Spampinato U, et al. Pharmacological factors associated with impulse-control disorder symptoms in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35:261–265.
- 40- de Chazeron I, Llorca P-M, Chéreau-Boudet I, Blanc O, Perriot J, Ouchchane L, et al. Hypersexuality and pathological gambling in Parkinson's disease: A cross-sectional case-control study. *Mov Disord*. 2011;26:2127–2130.
- 41- Poletti M, Logi C, Lucetti C, Del Dotto P, Baldacci F, Vergallo A, et al. A single-center, cross-sectional prevalence study of impulse control disorders in Parkinson disease: association with dopaminergic drugs. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33:691-694.
- 42- Joutsa J, Martikainen K, Vahlberg T, Voon V, Kaasinen V. Impulse control disorders and depression in Finnish patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18:155–60.
- 43- Callesen MB, Weintraub D, Damholdt MF, Møller A. Impulsive and compulsive behaviors among Danish patients with Parkinson's disease: Prevalence, depression, and personality. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;20:22-26.
- 44- Fan W, Ding H, Ma J, Chan P. Impulse control disorders in Parkinson's disease in a Chinese population. *Neurosci Lett*. 2009;465:6–9.
- 45 – Zhang Y, He A, Li L, Chen W, Liu Z. Clinical characteristics of impulse control and related disorders in Chinese Parkinson's disease patients. *BMC Neurol*. 2017;17:98. doi: 10.1186/s12883-017-0874-6.
- 46- Auyeung M, Tsoi TH, Tang WK, Cheung CM, Lee CN, Li R, et al. Impulse control disorders in Chinese Parkinson's disease patients: The effect of ergot derived dopamine agonist. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17:635–637.
- 47- Chiang HL, Huang YS, Chen ST, Wu YR. Are there ethnic differences in impulsive/compulsive behaviors in Parkinson's disease? *Eur J Neurol*. 2012;19:494–500.
- 48- Vela L, Castrillo JCM, Ruiz PG, Gasca-salas C, Macías YM, Fernández EP, et al. The high prevalence of impulse control behaviors in patients with early-onset

Parkinson's disease: A cross-sectional multicenter study. *J Neurol Sci.* 2016; 368:150–154.

49- Weintraub D. Impulse control disorders in Parkinson's disease: prevalence and possible risk factors. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15(Suppl 3):S110–113.

50- Antonini A, Siri C, Santangelo G, Cilia R, Poletti M, Canesi M, et al. Impulsivity and compulsivity in drug-naïve patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26:464–468.

51- Voon V, Sohr M, Lang AE, Potenza MN, Siderowf AD, Whetteckey J, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: A multicenter case-control study. *Ann Neurol.* 2011;69:986–896.

52- Pontieri FE, Assogna F, Pellicano C, Cacciari C, Pannunzi S, Morrone A, et al. Sociodemographic, neuropsychiatric and cognitive characteristics of pathological gambling and impulse control disorders NOS in Parkinson's disease. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25:69–76.

53- Voon V, Gao J, Brezing C, Symmonds M, Ekanayake V, Fernandez H, et al. Dopamine agonists and risk: Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Brain.* 2011;134:1438–46.

54- Fantini ML, Figorilli M, Arnulf I, Zibetti M, Pereira B, Beudin P, et al. Sleep and REM behaviour disorder in Parkinson's disease with impulse control disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017. Oct 24. pii: jnnp-2017-316576. doi: 10.1136/jnnp-2017-316576.

55- Vitale C, Santangelo G, Erro R, Errico D, Manganelli F, Improta I, et al. Impulse control disorders induced by rasagiline as adjunctive therapy for Parkinson's disease: Report of 2 cases. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19:483–484.

56- Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, de Souza M, Shafro A, Fox SH, et al. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2007;64:212–216.

57- Gallagher DA, Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ, Schrag A. Pathological gambling in Parkinson's disease: Risk factors and differences from dopamine dysregulation.

An analysis of published case series. *Mov Disord.* 2007;22:1757–1763.

58- Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2006;63:969–973.

59- Nirenberg MJ, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov Disord.* 2006;21:524–529.

60- Solla P, Cannas A, Marrosu MG, Marrosu F. Dopaminergic-induced paraphilias associated with impulse control and related disorders in patients with Parkinson disease. *J Neurol.* 2012;259:2752–2754.

61- Callesen MB, Scheel-Krüger J, Kringelbach ML, Møller A. A systematic review of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2013;3:105–138.

62- Mestre TA, Strafella AP, Thomsen T, Voon V, Miyasaki J. Diagnosis and treatment of impulse control disorders in patients with movement disorders. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013;6:175–188.

63- Giladi N, Weitzman N, Schreiber S, Shabtai H PC. New onset heightened interest or drive for gambling, shopping, eating or sexual activity in patients with Parkinson's disease: the role of dopamine agonist treatment and age at motor symptoms onset. *J Psychopharmacol.* 2007;21:501–506.

64- Antonini A, Chaudhuri KR, Boroojerdi B, Asgharnejad M, Bauer L, Grieger F, et al. Impulse control disorder related behaviours during long-term rotigotine treatment: a post hoc analysis. *Eur J Neurol.* 2016;23: 1556-1565.

65- Zesiewicz TA, Chriscoe S, Jimenez T, Upward J, VanMeter S. A fixed-dose, dose-response study of ropinirole prolonged release in early stage Parkinson's disease. *Neurodegener Dis Manag.* 2017;7:49-59.

66- Farnikova K, Obereigneru R, Kanovsky P. Comparison of personality characteristics in Parkinson disease patients with and without impulse control disorders and in healthy volunteers. *Cogn Behav Neurol.* 2012;25:25–33.

67- Garlovsky JK, Simpson J, Grünewald RA OP. Impulse control disorders in Parkinson's disease: Predominant role of psychological determinants. *Psychol Heal.*

2016;31:1391–1414.

68- Bentivoglio AR, Baldonero E, Ricciardi L, De Nigris F, Daniele A. Neuropsychological features of patients with Parkinson's disease and impulse control disorders. *Neurol Sci.* 2013;34:1207–1213.

69- Biundo R, Formento-Dojot P, Facchini S, Vallelunga A, Ghezzi L, Foscolo L, et al. Brain volume changes in Parkinson's disease and their relationship with cognitive and behavioural abnormalities. *J Neurol Sci.* 2011;310:64–69.

70- Siri C, Cilia R, Reali E, Pozzi B, Cereda E, Colombo A, et al. Long-term cognitive follow-up of Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *Mov Disord.* 2015;30:696–704.

71- Joutsa J, Voon V, Johansson J, Niemelä S, Bergman J, Kaasinen V. Dopaminergic function and intertemporal choice. *Transl Psychiatry.* 2015; 3;5:e520. doi: 10.1038/tp.2015.12.

72- Lepow B, Sepke M, Schönfeld R, Pohl J, Oelsner H, Latzko L, Ebersbach G. Impaired learning of punishments in Parkinson's disease with and without impulse control disorder. *J Neural Transm.* 2017;124:217–225.

73- Joutsa J, Martikainen K, Vahlberg T, Kaasinen V. Effects of dopamine agonist dose and gender on the prognosis of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18:1079-1083.

74- Sohtaoğlu M, Demiray DY, Kenangil G, Ozekmekçi S, Erginöz E. Long term follow-up of Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16:334–337.

75- Morgante F, Fasano A, Petrucci S, Ricciardi L, Barone P, Michele G, et al. Impulsive-compulsive behaviors in parkin-associated Parkinson's disease. *Neurology.* 2016;87:1436-1441.

76- Ephraty L, Porat O, Israeli D, Cohen OS, Tunkel O, Yael S, Hatano Y, Hattori N, Hassin-Baer S. Neuropsychiatric and cognitive features in autosomal-recessive early parkinsonism due to PINK1 mutations. *Mov Disord.* 2007;22:566–569.

77- Kraemmer J, Smith K, Weintraub D, Guillemot V, Nalls MA, Cormier-dequaire F,

et al. Clinical-genetic model predicts incident impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87:1106-1111.

78- 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;16:389–399.

79- Zhang S, Dissanayaka NN, Dawson A, O'Sullivan JD, Mosley P, Hall W, Carter A. Management of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Int Psychogeriatr*. 2016;28:1597-1614.

80- Rabinak CA, Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010;67:58–63.

81- Pondal M, Marras C, Miyasaki J, Moro E, Armstrong MJ, Strafella AP, et al. Clinical features of dopamine agonist withdrawal syndrome in a movement disorders clinic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:130-135.

82- Macphee GJ, Chaudhuri KR, David AS, Worth P, Wood B. Managing impulse control behaviours in Parkinson's disease: practical guidelines. *Br J Hosp Med*. 2013; 73:160-163.

83- Todorova A, Samuel M, Brown RG, Chaudhuri KR. Infusion therapies and development of impulse control disorders in advanced Parkinson disease: Clinical experience after 3 years' follow-up. *Clin Neuropharmacol*. 2015;38:132–134.

84- Mosley PE, Marsh R. The psychiatric and neuropsychiatric symptoms after subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2015;27:19–26.

85- 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; 264:40-48.

86- Bonfils NA, Benyamina A, Aubin H. Clozapine use for refractory impulse control disorders in Parkinson's disease: a case report. *Psychopharmacology*. 2015;232:3677-3679.

87- 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;68:963–968.

88- Thomas A, Bonanni L, Gambi F, Di Iorio A, Onofrij M. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann Neurol*. 2010;68:400–404.

89- 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;80:792-799.

90- Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 2004;19:397–405.

91- Black KJ, Friedman JH. Repetitive and impulsive behaviors in treated Parkinson disease. *Neurology*. 2006;67:1118–9.

92- Spencer AH, Rickards H, Fasano A, Cavanna AE. The prevalence and clinical characteristics of punding in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26:578–586.

93- Pettorruso M, Fasano A, Risio L, Ricciardi L, Nicola M, Martinotti G, et al. Punding in non-demented Parkinson's disease patients: Relationship with psychiatric and addiction spectrum comorbidity. *J Neurol Sci*. 2016; 362:344–347.

94- Silveira-Moriyama L, Evans AH, Katzenschlager R, Lees AJ. Punding and Dyskinesias. *Mov Disord*. 2006;21:2214–2217.

95- Fasano A, Evans AH. Is punding a stereotypy? *Mov Disord*. 2013;28:404–405.

96- Fasano A, Ricciardi L, Pettorruso M, Bentivoglio AR. Management of punding in Parkinson's disease: an open-label prospective study. *J Neurol*. 2011;258:656-660.

97- Miyasaki JM, Hassan K Al, Voon V. Punding prevalence in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22:2006–2208.

98- Nguyen FN, Chang YL, Okun MS, Rodriguez RL, Shapiro MA, Jacobson CE, Swartz CL, Fernandez HH. Prevalence and characteristics of punding and repetitive behaviors among Parkinson patients in North-Central Florida. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25:540–541.

99- Wolters EC, Van Der Werf YD, Van Den Heuvel OA. Parkinson's disease-related

- disorders in the impulsive-compulsive spectrum. *J Neurol*. 2008;255(Suppl5):48–56.
- 100- Biagioni F, Pellegrini A, Ruggieri S, Murri L, Paparelli A, Fornai F. Behavioural sensitisation during dopamine replacement therapy in Parkinson's disease is reminiscent of the addicted brain. *Curr Top Med Chem*. 2009;9:894–902.
- 101- Markovic V, Agosta F, Canu E, Inuggi A, Petrovic I, Stankovic I, Imperiale F, et al. Role of habenula and amygdala dysfunction in Parkinson disease patients with punning. *Neurology*. 2017;88:2207–2215.
- 102- Aquino CC, Celso de Castro P, Doná F, Medeiros L, Silva SM, Borges V FH. Reduction in Parkinson's disease therapy improved punning but not feeling of presence. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2013;25:E43–44.
- 103- Kashihara K, Imamura T. Amantadine may reverse punning in Parkinson's disease - Observation in a patient. *Mov Disord*. 2008; 23:129–130.
- 104- Nardone R, Blasi P, Höller Y, Christova M, Tezzon F, Trinkka E, Brigo F. Repetitive transcranial magnetic stimulation transiently reduces punning in Parkinson's disease: a preliminary study. *J Neural Transm*. 2014;121:267–274.
- 105- Lim SY, O'Sullivan SS, Kotschet K, Gallagher DA, Lacey C, Lawrence AD, Lees AJ, O'Sullivan DJ, Peppard RF, Rodrigues JP, Schrag A, Silberstein P, Tisch S EA. Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and punning after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2009;16:1148–1152.
- 106- Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68:423–428.
- 107- Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2004;393–398.
- 108- Evans AH, Lawrence AD, Potts J, Appel S, Lees AJ. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson disease. *Neurology*. 2005;65:1570–1574.
- 109- Cilia R, Siri C, Canesi M, Zecchinelli AL, Gaspari D De, Natuzzi F, et al.

Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: from clinical and neuropsychological characterisation to management and long-term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:311-318.

110- Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, Fabbrini G, Meo G. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20:77-81.

111- Maeda T, Shimo Y, Chiu SW, Yamaguchi T, Kashihara K, Tsuboi Y, et al. Clinical manifestations of nonmotor symptoms in 1021 Japanese Parkinson's disease patients from 35 medical centers. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;38:54–60.

112- Bonci A, Singh V. Dopamine Dysregulation Syndrome in Parkinson's disease patients: from reward to penalty. *Ann Neurol*. 2006;59:733–734.

113- Fornai F, Biagioni F, Fulceri F, Murri L, Ruggieri S PA. Intermittent Dopaminergic stimulation causes behavioral sensitization in the addicted brain and parkinsonism. *Int Rev Neurobiol*. 2009;88:371–398.

114- O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs*. 2009;23:157–170.

115- Catalán MJ, Pablo-Fernández E, Villanueva C, Fernández-Diez S, Lapeña-Montero T, García-Ramos R et al. Levodopa infusion improves impulsivity and dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28:2007–2010.

Artigos

ARTIGO 1*

Impulse-control and related disorders in Parkinson's disease.

Transtorno de controle de impulso e condições relacionadas na doença de Parkinson.

Antonio Pedro Vargas¹

Francisco Eduardo Costa Cardoso²

¹Rede SARA de Hospitais de Reabilitação, Departamento de Neurologia, Belo Horizonte, MG, Brazil

²Universidade Federal de Minas Gerais, Unidade de Distúrbios do Movimento, Departamento de Medicina Interna, Serviço de Neurologia, Belo Horizonte MG, Brasil.

*Artigo aceito para publicação no periódico: **Arquivos de Neuropsiquiatria.**

Abstract

Neuropsychiatric disorders are common among patients with Parkinson's disease and might appear in any stage of the disease. However, these disorders often go undiagnosed and receive insufficient treatment. Observations in recent years revealed that dopamine replacement therapy might lead to the development or worsening of conditions, such as gambling disorder, compulsive sexual behavior, compulsive buying and binge eating, in addition to punding and dopamine dysregulation syndrome. The pathophysiology of these disorders seems to be related to abnormal dopaminergic stimulation of the basal regions of the basal ganglia, especially via nigro-mesolimbic pathways. The aim of the present study was to perform a literature review on impulsivity, impulse control disorders and related conditions among patients with Parkinson's disease with emphasis on their epidemiology, clinical characteristics and treatment.

Key-words: Parkinson's disease, Impulse control disorders, dopamine dysregulation syndrome, punding, levodopa, dopamine agonist, impulsivity, compulsive buying, binge eating, gambling disorder, hypersexuality

Transtorno de controle de impulso e condições relacionadas na doença de Parkinson.

Resumo

Alterações neuropsiquiátricas são comuns na doença de Parkinson e estão presentes em todas as fases da enfermidade. No entanto, frequentemente não são reconhecidas e recebem tratamento insuficiente. Ao longo dos últimos anos, observou-se que a terapia de reposição dopaminérgica pode levar ao desenvolvimento ou piora de condições como transtorno do jogo, compulsão por sexo, compras, e comida, além da síndrome de desregulação dopaminérgica e punding. Sua fisiopatogenia parece estar relacionada à estimulação dopaminérgica anormal das regiões basais dos núcleos da base, sobretudo pelas vias nigro-mesolímbicas. O presente artigo tem como objetivo fazer uma revisão da literatura a respeito de impulsividade, transtornos do controle de impulso e condições relacionadas na doença de Parkinson, com foco na epidemiologia, características clínicas, e tratamento.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, transtorno do controle de impulso, síndrome de desregulação dopaminérgica, punding, levodopa, agonista dopaminérgico, impulsividade, compulsão por compras, compulsão alimentar, hipersexualidade, transtorno do jogo.

Impulse control disorders.

Impulsivity can be defined as a predisposition to immediate and unplanned reactions to internal or external stimuli before thoroughly processing the information and with no regard for the long-term consequences of a behavior.¹ The decision-making process is influenced by the individual's ability to store and manipulate information, plan and assess different options and translate thought into action. Therefore, impulsivity plays an important role in normal behavior (job and school performance, for instance) and in several classes of psychiatric and neurological disorders. Nevertheless, consensus has not been reached on what distinguishes socially acceptable and dysfunctional impulsive behaviors, which vary as a function of time and between different cultures.¹

Impulsivity is the main symptom of impulse control disorders (ICD), which are characterized by engagement in repetitive and compulsive activities despite their adverse consequences.² Patients are unable to resist an impulse, even though it might be potentially risky. They report irresistible, intrusive and senseless impulses. This combination of symptoms leads to stress and interferes with the individuals' social and occupational functioning. However, performance of the problem-behavior is pleasurable. They might feel regret or guilt, but these symptoms are seldom reported because admitting it might cause embarrassment or the behavior might be considered normal.

ICD are similar to obsessive-compulsive disorders because patients experience difficulties resisting the desire to involve themselves in specific behaviors that interfere with their typical activities.² ICD is also similar to the disorders associated with substance use and dependence because the affected individuals develop tolerance and abstinence symptoms. One characteristic that distinguishes ICD from obsessive-compulsive disorder and brings them closer to the disorders associated with substance abuse is the ego-syntonic nature of behaviors.² The motivational and emotional processes that lead individuals to engage in repetitive activities might change over time. Therefore, the eagerness to perform an impulsive behavior becomes more ego-dystonic, i.e., less related to the search for pleasure and more oriented to the need to reduce a state of anxiety and stress.

The mesolimbic dopaminergic pathway has a central role in the development of ICD because the feelings of reward derived from dopamine release within this system might be responsible for the symptoms associated with chemical and behavioral dependence.³ Dopamine regulates the salience of external stimuli. Pleasurable stimuli induce a tonic dopaminergic response in the nucleus accumbens. However, repeated stimuli induce the habituation phenomenon. In the brainstem, dopaminergic autoreceptors located in the substantia nigra (SN) provide feedback to regulate the synaptic dopamine concentration. The orbitofrontal and anterior cingulate cortices are responsible for weighing the relevance of reward and link it to an adequate response. The prefrontal cortex inhibits goal-directed (reward) responses, thus having a balancing effect on the system. When all these elements work correctly, individuals are able to successfully adjust their behavior in constantly changing environments.³

Among individuals with ICD, the midbrain tonic dopaminergic signals attribute more relevance to addictive stimuli. Following repetitive exposure, the stimulus-pleasure association becomes a stimulus-action directed to an addictive input signal. The descending cortical control seems to be impaired with less activation of the prefrontal cortex. Persistent D2 receptor activation might reduce the influence of the prefrontal cortex, thus reducing flexibility and not allowing specific goal-oriented behavioral changes. Continuous directional firing of hippocampus neurons makes individual persevere in impulsive tasks.³

DSM-IV-TR formally recognizes the following as ICD: intermittent explosive disorder, kleptomania, pyromania, trichotillomania, gambling disorder and other unspecified ICD.^{2,4} Compulsive sexual behavior, compulsive buying and problematic internet use are examples of unspecified ICD. This classification was revised in DSM-5. As a function of clinical and biological similarities with substance use disorders, gambling disorder was reclassified as a behavioral addiction.⁵ Compulsive sexual behavior, compulsive buying and other ICD can also be considered addictive disorders.^{2,4}

According to estimates, 10% of the overall population meets the criteria for at least one episode of ICD in life.⁴ Symptoms tend to appear at the end of adolescence or beginning of adult life. A few epidemiological studies have been

performed on ICD among older adults. One such study assessed patients over 60 years old and found a 22.4% prevalence of at least one ICD episode in life.⁶

Approximately one-third of patients with psychiatric disorders exhibit one or more ICDs.⁴ As many as 96% of individuals with lifetime gambling disorder also meet criteria for at least one other lifetime psychiatric disorder, especially mood disorder (20 to 55.6%), substance abuse (35 to 76.3%), anxiety (41.3 to 60.3%) and personality disorders (68.8%).^{2,4} ICD was also found among patients with pituitary adenoma,⁷ restless legs syndrome⁸ and Parkinson's disease (PD),^{9,10} especially under treatment with dopaminergic agents.

Gambling disorder.

Patients experience intrusive and repetitive thoughts about gambling.⁵ They spend most of their time in activities related to gambling and neglect their daily responsibilities. They lose control of their finances and become manipulative and deceitful. They avoid friends and social events and lie and steal from relatives and acquaintances. Personal relationships deteriorate. They lose their jobs for lack of credibility and absenteeism. They develop tolerance and exhibit abstinence symptoms and relapses on attempts to quit the habit.^{2,5} They feel guilt and regret but become irritated and hostile when deprived of opportunities for gambling.

Compulsive buying.

Patients have an exaggerated interest in buying, experiencing unnecessary debt.² They purchase goods they do not need and spend a large part of their time shopping.

Binge eating.

The most frequent clinical presentation of binge eating is exaggerated increase of food intake within short intervals of time with cravings for sweets, fried savory snacks and carbohydrate-rich foods.² Compensatory behaviors, such as self-induced vomiting, do not occur in this disorder. Involuntary and undesired weight gain is frequent.

Sexual compulsion (hypersexuality).

Compulsive sexual behavior involves preoccupation with sexual gratification beyond accepted personal and social limits.² Patients exhibit intense and recurrent sexual behaviors, which cause distress and consume enough time to interfere with their social and occupational activities. Patients describe themselves as out of control.

Impulse control disorders among patients with PD

Prevalence.

One relevant issue is whether ICDs are more common among patients with PD compared with the overall population. In one cross-sectional, multicenter study carried out on 87 patients with early-onset PD and 87 matched healthy control, ICD was more common among patients with PD (58.3% vs. 32.9% - $p=0.001$).¹¹ However, most of the patients that displayed an ICD (91.8%) were medicated with a dopamine agonist (DA). Many authors argue that PD alone does not confer an increased risk for development of ICD symptoms.^{12,13} According to some reports, patients with PD who had not yet started treatment with dopaminergic drugs exhibited a similar frequency of ICD compared with individuals without neurological diseases (18.5% vs 20.3%- $p = 0.19$).¹² One study found that the frequency of ICD among patients with PD before onset of dopamine replacement therapy did not increase after one year of use of medication.¹³ These results suggest that subclinical behavioral abnormalities are as common among patients with PD as in the overall population.

ICD often go undiagnosed among patients with PD. Most patients do not spontaneously provide information on impulsive behaviors due to shame or unawareness that such symptoms might be related to PD and its treatment.⁹ DOMINION, the largest cross-sectional multicenter study on the association of ICD and PD conducted in the North America, found that 13.6% of patients exhibited some ICD (5.7% buying compulsion, 5% gambling disorder, 3.5% impulsive sexual behavior and 4.3% binge eating).¹⁴ ICARUS, an Italian prospective multicenter study that assessed 1,069 PD patients treated with dopaminergic medication at three time-points over two years, found stable narrow-scope prevalence rates: 28.6% at baseline, 29.3% at the one-year assessment and 26.5% after two years.¹⁵ The most prevalent type was binge eating (9.9%; 11.4%; 10.6%) followed by compulsive

sexual behavior (9.7%; 14.6%; 9%), gambling disorder (5.3%; 5.4%; 4.9%) and compulsive buying (6.5%; 6.1%; 10.1%). A study conducted in Korea assessed 1,167 patients and found a narrow scoped prevalence of 7.6%, corresponding to binge eating 3.4%; hypersexuality 2.8%; compulsive buying 2.5%; and gambling disorder 1.3%.¹⁶

The many similarities notwithstanding, the prevalence of ICD and its subtypes in PD exhibit considerably variability among studies, as shown in Table 1. The methods (multicenter versus single-center studies, cross-sectional versus prospective design), information sources (patients versus relatives), screening instruments, inclusion or non-inclusion of subclinical cases, population sample (community versus specialized services, patients with or without dementia), availability of dopaminergic medication, demographic and cultural conditions varied considerably among the studies; hence, the results were not systematically concordant.¹⁷ Table 2 shows an overview of studies on ICD in PD patients.

Two studies conducted in Spain reported increased prevalence rates compared with DOMINION but similar to the ones found in ICARUS (23.5%¹⁸ and 39%¹⁹). In the first study, hypersexuality and binge eating were the most frequent ICDs.¹⁸ The second study assessed only patients using dopaminergic agonists for at least 6 months.¹⁹ A French study reported 25% prevalence of at least one ICD: 14% for binge eating, 10% for hypersexuality, 6% for compulsive buying and 3% for gambling disorder.²⁰ Another study also performed in France found 12% and 3% prevalence rates of gambling disorder and hypersexuality, respectively, among patients.²¹ A study conducted in Italy reported a prevalence rate of 8.1%. This rate is less than those reported in ICARUS and DOMINION but similar to that obtained in the South Korean study.²² This difference might be attributed to the inclusion of patients with dementia (26%), as the prevalence of ICD in this subgroup was reduced compared with patients without severe cognitive dysfunction (3.8% versus 9.6%). In one study performed in Finland, the prevalence of ICD was increased compared with other studies at 34.8% for at least one disorder.²³ Compulsive sexual behavior was found in 22.8%, binge eating in 11.8%, compulsive buying in 10.1% and gambling disorder in 8.8% of patients. In a Danish cohort, ICD occurred among 35.9% of patients at some time in the course of PD, although 14.9% of them exhibited

symptoms at the time of the study, a frequency similar to the one reported in DOMINION.²⁴ Hypersexuality was reported by 9%, binge eating by 8.6%, compulsive buying by 7.3% and gambling disorder by 7.1% of the sample.

Very low prevalence rates for ICD were reported in a Chinese study at 3.53% (hypersexuality 1.92%; gambling disorder 0.32%; binge eating 0.32%; problematic internet use 0.32%).²⁵ These results are not consistent with findings for Shanghai (global prevalence of ICD 31%; gambling disorder and binge eating being the most prevalent)²⁶ and Hong Kong (global prevalence 7%; gambling disorder and hypersexuality being the most frequent types).²⁷ In Taiwan, the reported prevalence of ICD among patients with PD was lower at 4.49% (hypersexuality 2.99%; gambling disorder 1.49%; binge eating 0.37%).²⁸ A less widespread use of levodopa and DA, methodological, cultural and demographic differences – even within the same country or ethnic group – might account for such discrepancies.²⁵⁻²⁸

Four epidemiological studies were conducted in Latin America. The Brazilian study, which was performed in Salvador, Bahia, investigated 152 patients with PD and reported an 18.4% prevalence of ICD.²⁹ Hypersexuality was the most common type (11.8%) followed by compulsive buying (10.5%). An increased prevalence rate was reported by a study conducted at three South American centers: Argentina - 32.5%, Ecuador - 21.7%, and Colombia - 25.7% (binge eating – 45% of patients with ICD).³⁰ Two studies performed in Mexico reported lower prevalence rates (12.6%³¹ and 10.6%³²), the most common type of ICD was binge eating (8.6%).³²

Economic and sociocultural differences might account for how ICD manifests in different populations.⁹ Gambling disorder is more common in United States, northern European countries^{14,23,24} and less frequent in Canada,²⁹ Asia and South America.^{25,27,29,30} Availability of casinos, incentive and facilities for gambling seem to account for these differences. Greater interest in gastronomy and the meaning attributed to meals as factor of social cohesion might explain the increased prevalence of binge eating in Latin European and American countries.^{15,20,30-32} Compulsive buying seems to occur more frequently in industrialized countries, where consumerism is more developed and credit is more easily available.^{26,33} Patients with low incomes or residing in locations with scarce social security resources might not

have the economic conditions required to engage in gambling or shopping, thus they channel impulsivity to other types of behaviors.³²

Table 1. Prevalence of different impulse control disorders and related conditions in Parkinson's disease patients.

Study	Country	Total PD patients	ICD %	GD %	HS %	CB %	BE %	Multiple ICD %	Punding and related behaviors (%)	DDS %
Weintraub et al (2010)	United States and Canada	3090	13.6	5.0	3.5	5.7	4.3	3.9	-	-
Weintraub et al (2013)	United States and Canada	311	18.5	1.2	4.2	3.0	7.1	-	Hobbyism 5.4 Punding 4.8 Walkabout 0.6	-
Vela et al (2016)	Spain	87	58.3	10.7	23.8	15.5	20.2	-	Hobbyism 29.8 Punding 17.9	-
Antonini et al (2011)	Italy	103	17.5	0.9	11.0	11.0	-	-	-	-
Antonini et al (2017)*	Italy	1069	28.6 29.3 26.5	5.3 5.4 4.9	9.7 14.6 9.0	6.5 6.1 10.1	9.9 11.4 10.6	15.4	Hobbyism 12.8 12.1 10.9 Punding 6.9 7.0 7.6 Walkabout 2.3 1.3 1.8 4.7	4.8 3.5 4.5
Lee et al (2010)	South Korea	1167	10.1	1.3	2.8	2.5	3.4	2.91	4.2	-
Sáez-Francàs et al (2015)	Spain	115	23.48	2.6	12.2	3.5	10.1	5.22	-	-
García-Ruiz et al (2014)	Spain	233	39.1	3.86	12	6.87	2.58	15.88	Hobbyism 19.33 Punding 12.45 Walkabout 1.29	3.0
Perez-Lloret et al (2012)	France	203	25.0	3.0	10.0	6.0	14.0	5.0	-	-
De Chazeron et al (2011)	France	115	2.61	0.87	1.7	-	-	-	-	-
Poletti et al (2013)	Italy	805	8.1	3.2	3.0	1.0	2.4	1.61	0.2	0.2
Joutsa et al (2012)	Finland	575	34.8	8.8	22.8	10.1	11.8	12.5	Hobbyism 22.6 Punding 15.7 Walkabout 6.0	-
Callesen et al (2013)	Denmark	490	35.9** (14.9)***	7.1	9.0	7.3	8.6	23.3	Hobbyism 16.7 Punding 5.1 Walkabout 5.1	6.9
Fan et al (2009)	China	312	3.53	-	1.92	-	-	-	-	-
Zhang et al (2017)	China	142	31.0	7.0	2.8	4.9	5.6	11.27	Hobbyism 6.3 Punding 9.2 Walkabout 1.4	11.3
Auyeung et al (2011)	China (Hong Kong)	213	7.0	6.1	3.76	0.47	0.47	3.7	-	-
Chiang et al (2011)	Taiwan	268	5.6	1.49	2.99	0.0	0.37	0.37	0.37	1.12
Valença et al (2013)	Brazil	152	18.4	1.3	11.8	10.5	7.9	-	14.2	0.65
Ramírez-Gómez et al (2017)	Argentina, Colombia, Ecuador	255	27.45	4.7	9.8	3.92	12.94	6.27	6.27	-
Isaís-Millán et al (2016)	Mexico	63	12.6	-	-	-	-	-	-	-
Rodríguez-Violante et al (2014)	Mexico	300	10.6	1.3	3.0	3.0	8.6	4.6	14.3	0.0

ICD – Impulse control disorder; PD - Parkinson's disease; GD – gambling disorder; HS – hypersexuality; CB – compulsive buying disorder; CE – compulsive binge-eating disorder; DDS - dopamine dysregulation syndrome. * Two-year observational period: study visits: baseline, year 1, year 2. ** Life time prevalence. *** Current prevalence.

Table 2. Overview of studies on ICD in PD patients.

Study	Country	Total PD patients	ICD Screening Instrument	Treatment (%)	tLEDD mean (SD) mg/day	DALEDD mean (SD) mg/day	Age mean (SD), years	PD duration mean (SD), years	Male Sex (%)	Remarks
Venittaub et al (2010)	United States and Canada	3090	MIDI	Levodopa 86.3 DA 66.3	-	Pramipexole 306.9 (198.2) Ropinirole 277.9 (154.9) Pergolide 286.6 (193.3)	63.8 (8.0)	6.5 (3.8-10.6)*	64.1	Inclusion criteria require treatment with a PD medication for at least 1 year. Demented patients were not assessed.
Venittaub et al (2013)	United States and Canada	311	QLIP	Untreated	NA	NA	61.5 (9.5)	-	71.4	Untreated/PD patient.
Velas et al (2016)	Spain	87	QLIP	Levodopa 63.3 DA 80.5	510.5 (210.0-1060.0)*	216.0 (99.0-300.0)*	47.4 (7.9)	5.0 (2.0-11.0)*	60.9	Assessed only early onset PD (age of no later than 45 years-of-age).
Antonini et al (2011)	Italy	103	MIDI	Untreated	NA	NA	60.5 (9.2)	1.28 (1.28)	65.0	Untreated
Antonini et al (2017)	Italy	1069	MIDI and QLIP	-	-	-	66.3 (9.3)	5.8 (4.92)	60.7	Demented patients were not assessed
Prospective, non-intentional, 2-year observational, multicenter study at 62 movement disorders centers	South Korea	1167	MIDI	Levodopa 93.74 DA 72.84	658.5 (387.1)	499.3 (347.0)	64.9 (9.8)	6.6 (4.3)	42.7	-
Cross-sectional study at 6 movement disorders centers	Spain	115	MIDI	Levodopa 61.23 DA 69.57	-	-	63.16 (9.06)	3.09 (1.51-6.56)*	63.5	Demented patients were not assessed
Sáez-Francés et al (2015)	Spain	233	QLIP	Levodopa 75.1 DA 100.3	723.8 (422.2)	202.0 (93.3)	66.0 (9.7)	-	62.2	All patients were taking DA (exposure time 5.9 ± 4.1 years). Demented patients were not assessed
García-Ruiz et al (2014)	Spain	203	QLIP	Levodopa 87.2 DA 80.3	1188.0 (68.0)	-	67.0 (1.0)	9.0 (1.0)	62.0	Demented patients were not assessed
Perez-Llorca et al (2012)	France	115	Clinical criteria (Levodopa 87.83 (gabapentin on add-on) DA 56.52)	Levodopa 87.83 DA 49.3	631.0 (435.0)	130.0 (168.0)	67.0 (6.0)	7.0 (4.0)	-	Only hypersexuality and gambling disorder assessed
De Chazeau et al (2011)	France	805	QLIP	Levodopa 85.3 DA 49.3	-	-	72.5 (9.5)	9.9 (7.2)	59.8	Demented patient were assessed too. Drug-naive PD patient were not assessed.
Poletti et al (2013)	Italy	575	QLIP	Levodopa 78.7 DA 74.3	561.0 (26-320)*	160.0 (105.0-210.0)*	64.0 (4.0-90.0)*	6.0 (-1.8-29.0)*	60.0	Demented patients were not assessed
Jodanis et al (2012)	Finland	490	QLIP	-	555.4 (352.2)	114.8 (141.9)	71.0 (9.6)	8.3 (5.3)	61.8	Demented patients were not assessed
Callesen et al (2013)	Denmark	312	SOQS, Lejoyeux's Compulsive Shopping Questionnaire, DSM-IV criteria	Levodopa 81.41 DA 23.72	-	-	65.77 (24.0-88.0)*	5.67 (1.0-19.0)*	61.9	Demented patient were not assessed
Fan et al (2009)	China	142	QLIP	Levodopa 68.3 DA 49.3	389.4 (371.72)	41.9 (52.13)	68.39 (8.14)	6.0 (3.56)	51.4	Demented patient were not assessed
Zhang et al (2017)	China	213	QLIP	Levodopa 94.8 DA 53.05	674.9 (387.5)	98.7 (113.7)	67.5 (9.9)	9.3 (5.0)	59.6	Demented patient were not assessed
Auyeung et al (2011)	China (Hong Kong)	288	DSM-IV and clinical criteria	-	531.48 (28.32)	61.97 (6.12)	70.2 (0.6)	8.6 (0.3)	62.31	Demented patient were not assessed
Cross-sectional transversal study at movement disorder center	Taiwan	152	QLIP	DA 26.32	-	-	67.3 (10.4)	7.2 (5.3)	56.6	Demented patient were not assessed
Chiang et al (2011)	Brazil	255	QLIP	DA 95.27	-	-	68.0 (15.0)	-	-	Demented patient were not assessed
Valença et al (2013)	Argentina, Colombia and Ecuador	300	MIDI and QLIP	Levodopa 74.3 DA 57.3	580.9 (425.9)	174.5 (110.7)	61.7 (13.0)	-	54.3	Only poor patient (average household income < 500 USD - monthly)
Rodríguez-Villares et al (2014)	Mexico	312	SOQS, Lejoyeux's Compulsive Shopping Questionnaire, DSM-IV criteria	Levodopa 81.41 DA 23.72	-	-	65.77 (24.0-88.0)*	5.67 (1.0-19.0)*	61.9	Demented patient were not assessed
Cross-sectional transversal study at neurodegenerative disorders center	China	142	QLIP	Levodopa 68.3 DA 49.3	389.4 (371.72)	41.9 (52.13)	68.39 (8.14)	6.0 (3.56)	51.4	Demented patient were not assessed
Cross-sectional transversal study at neurologic clinic	China	213	QLIP	Levodopa 94.8 DA 53.05	674.9 (387.5)	98.7 (113.7)	67.5 (9.9)	9.3 (5.0)	59.6	Demented patient were not assessed
Cross-sectional transversal study at movement disorder center	(Hong Kong)	288	DSM-IV and clinical criteria	-	531.48 (28.32)	61.97 (6.12)	70.2 (0.6)	8.6 (0.3)	62.31	Demented patient were not assessed
Cross-sectional transversal study at neurologic clinic	Taiwan	152	QLIP	DA 26.32	-	-	67.3 (10.4)	7.2 (5.3)	56.6	Demented patient were not assessed
Case-control clinical study at movement disorder center	Brazil	255	QLIP	DA 95.27	-	-	68.0 (15.0)	-	-	Demented patient were not assessed
Ramirez-Gonzalez et al (2017)	Argentina, Colombia and Ecuador	300	MIDI and QLIP	Levodopa 74.3 DA 57.3	580.9 (425.9)	174.5 (110.7)	61.7 (13.0)	-	54.3	Only poor patient (average household income < 500 USD - monthly)
Cross-sectional study at movement disorders center	Mexico	312	SOQS, Lejoyeux's Compulsive Shopping Questionnaire, DSM-IV criteria	Levodopa 81.41 DA 23.72	-	-	65.77 (24.0-88.0)*	5.67 (1.0-19.0)*	61.9	Demented patient were not assessed

ICD - Impulse control disorder; PD - Parkinson's disease; tLEDD - total levodopa equivalent daily dose; DALEDD - dopamine agonist levodopa equivalent daily dose; DA - dopamine agonist; - information not available; NA - not applicable; MIDI - Minnesota Impulsive Disorder Interview; QLIP - Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's disease; * Median and interval.

Risk factors.

Factors associated with the development of ICD among patients with PD include: early onset of motor symptoms, novelty-seeking personality trait, not being married, personal or family history of alcohol or recreational drug abuse, smoking, depression, mania, anxiety, obsessive-compulsive symptoms, REM sleep behavior disorder and personal or family history of ICD.^{11,14-16,24,29,30,33,34} Some studies reported association with use of monoamine oxidase B (MAOB) inhibitors,¹⁹ catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitors^{20,22,33} and amantadine.¹⁴ Associations with cognition, intensity of motor symptoms, laterality, fluctuations, tremor or the akinetic rigid syndrome were not identified, suggesting that these specific characteristics of PD do not contribute to the development of ICD.^{20,33}

ICDs are more common among patients treated with DA.^{16,17,19} Many studies suggest that ICDs are associated with the use of high doses of these agents.^{11,14,16} As a rule, symptoms appear after the onset of medication or soon after dose adjustments.³⁵ A mean latency of 23 months after onset of dopaminergic medication was described.³⁶ ICD might occur in the presence of stable doses or a long time after the onset of treatment. Prolonged treatment of six or more years was described as independent risk factor for appearance of ICD among patients with PD in one study³⁷ but did not in others.¹⁹

The frequency of ICD tends to be increased among patients subjected to DA monotherapy compared with levodopa.²⁰ Use of DA as an adjuvant seems to further increase the odds for ICD.^{16,44} In early-onset PD cases, treatment with DA increase the risk for ICD seven-fold.¹¹

Association of ICD and use of DA exhibits more of a class effect.¹⁴ ICD was associated with use of pramipexole, pergolide, ropinirole, bromocriptine, apomorphine, rotigotine and piribedil.^{14,16,19,24-27,30,35} The frequency of ICD was similar for pramipexole and ropinirole in the DOMINION study (17.7% versus 15.5%).¹⁴ No difference in ICD development was noted between patients treated with immediate- or extended-release oral DA.^{19,31}

Recent studies suggest that the increased rate of ICD among patients treated with oral versus transdermal DA is associated with the medication formulation and route of administration.^{15,19,38} Consistently increased plasma levels and delivery through a route that avoids erratic gastric emptying and other abnormalities of gastrointestinal motility associated with PD might account for the relatively low risk of ICD found with transdermal rotigotine delivery.

Association of ICD with use of levodopa was not found;¹⁶ however, a relationship with high doses of this drug was described.¹⁴ Concomitant use of levodopa increases the odds of developing ICD by 50% among patients who use DA.¹⁴

Efforts to identify the contribution of each factor for specific ICD in PD disclosed that drug-induced mania, use of DA, early-onset of motor symptoms, severe depression and anxiety are risk factors for the development of gambling disorder.³³ Male sex, psychotic symptoms, dyskinesias and early onset of motor symptoms are associated with hypersexuality.^{11,17,36,39} Female sex and obesity are related with binge eating.^{11,14} Obesity, female sex and dyskinesia exhibited a relationship with compulsive buying.¹⁰ Multiple ICD tend to occur more frequently among younger PD patients and patients with intense dyskinesia or with previous or current alcoholism.³³

Neuropsychological aspects.

Patients with PD and ICD tend to be described as shy with poor social skills, low self-esteem, beliefs based on a more negative perception of the disease, dysfunctional coping and paranoid ideation.³⁹

Some studies reported poorer performance in tasks that assess the executive functions of the frontal lobes.⁴⁰ The most common abnormalities concern the go/no-go task and the Trail Making test, which assess the cortical areas more vulnerable to the influence of dopamine levels, such as the ventromedial and orbitofrontal cortices, and thus more susceptible to the effects of dopaminergic medications.^{40,41} However, other studies found that patients with ICD perform better in tasks related to attention, verbal and semantic fluency.⁴¹

A common characteristic of the cognitive dysfunctions associated with ICD among patients with PD is that they involve abnormalities related to cognitive flexibility, reversal learning and reinforcement, all of which are related to the frontal cortex and ventral striatum.⁴² Patients with PD and ICD exhibit a preference for more immediate rewards and a tendency to undervalue delayed rewards.⁴² One study found that behavioral inhibition was almost absent among patients with ICD, with reductions in negative and increases in positive feedback learning.⁴³ Small rewards induced risk-taking behaviors. Stimulation by means of dopamine replacement therapy might counterbalance the normal effects of negative errors of prediction. The response persists despite punishment. Patients with PD and ICD seem unable to correctly predict the usefulness of inhibitory responses, especially when correct inhibition of a stimulus is not rewarded.

Genetics and epigenetics.

The presence of ICD in some patients with PD who use small doses of dopaminergic drugs suggests that genetic predisposition might play a relevant role in the development of this condition.¹⁰ ICD has been reported in some types of hereditary PD (PINK 1 and PARKIN) in which symptoms tend to be more intense and appear earlier.⁴⁴ Although the frequency of patients with at least one ICD is comparable between parkin-PD and nonmutated PD, a higher frequency of compulsive buying and binge-eating is found in the parkin-PD group.⁴⁴

Gene polymorphisms are involved in the susceptibility to ICD.¹⁰ Polymorphisms related to the dopamine and serotonin metabolism might predict the effect of levodopa in ICD, including variants related to dopamine receptors DRD1, DRD2, DRD3 and DRD4; the kappa opioid receptor; HTR2A serotonin receptor; DOPA decarboxylase; NMDA-GRIN2B receptor and COMT.^{10,45} These polymorphisms are also associated with substance dependence disorders and ICD in the overall population.^{5,10}

In a study of 276 patients with PD, the heritability of ICD was estimated to be 57%.⁴⁵ This finding is comparable to previous estimation on heritability for substance addiction and gambling disorder in the general population.^{5,10,45} Genotypes from 13 candidate variants allowed improved predictability of ICD compared with

predictions based on clinical endpoints.⁴⁵ The combination of genetic panel (OPRK1, HTR2A, and DDC) and clinical variables (age, gender, duration of follow-up, dopamine replacement therapy) further increased the accuracy of the model.⁴⁵

Epigenetic mechanisms common to dyskinesia and ICD have been suggested, such as the accumulation of transcription regulation factor delta-FosB.¹⁰ The resulting dysfunction is associated with structural changes in synapses and neuronal spines, leading to abnormal plasticity. Pramipexole activates delta-FosB expression in the ventral striatum even after lesions in the dopaminergic system. Natural gratifications, such as the ones afforded by food or sex, increase delta-FosB expression in the nucleus accumbens, striatum, prefrontal cortex and ventral tegmental area. Elevated delta-FosB expression following chronic use of dopaminergic medication might contribute to the development of ICD by increasing individual reward-driven motivation.¹⁰

Pathophysiology.

ICD likely arises from complex interactions between the medications used and predisposing pharmacological and non-pharmacological factors.¹⁰ An underlying hyperdopaminergic state was suggested as the cause of ICD among patients with PD (Figure 1). The anatomical substrate seems to be similar to the one for chemical dependency, which is related to abnormalities in the reward system involving the ventral striatal dopaminergic pathways.¹⁰ Increased release of endogenous dopamine and potentially reduced density of D2/D3 receptors are characteristics of ICD among patients with PD. Dopaminergic treatment might cause hyperstimulation of a relatively preserved ventral striatum, resulting in lack of control of the reward perception system. In addition, through its connections with the nucleus accumbens, the amygdala and a hyperactive ventromedial subthalamic nucleus might induce symptoms of ICD among patients with PD.³⁵

Repeated administration of levodopa to patients with PD increases the firing rate of dopaminergic neurons. Although levodopa increases the activity of dopaminergic neurons, dopamine release also limits the system's ability to respond to new pharmacological stimuli.¹⁰ Repeated administration of DA followed by a period of abstinence increases the proportion of firing neurons in the ventral tegmental area via a method analogously to the effect of repeated administration of levodopa on the

SN. The system thus begins to exhibit an excessive response to stimuli, resulting in an increased firing rate of dopaminergic neurons (overdose hypothesis).¹⁰

The preferential abnormal activation of D2 and D3 dopamine receptors by DA increases the activity of the ventral striatum during reward anticipation but reduces the interaction with the prefrontal cortex, thereby decreasing the processing of reward value and hindering reinforcement for perceptions of negative effects.^{10,35} Continuous stimulation of the hippocampus makes individuals persevere in impulsive behaviors.

Joint stimulation of serotonergic receptors by DA might affect the impulse control system.^{10,35} Low serotonin levels increase the neuronal activity associated with negative outcomes in the dorsolateral cortex, whereas high levels decrease such activity. Dopaminergic and serotonergic dysfunctions, related to a multipolymorphism profile comprised of genes implicated in monoaminergic, glutamatergic and opioid signaling pathways, might explain the inability of patients with ICD to wait for gratification, thus contributing to dysfunctional behaviors.^{10,35,45}

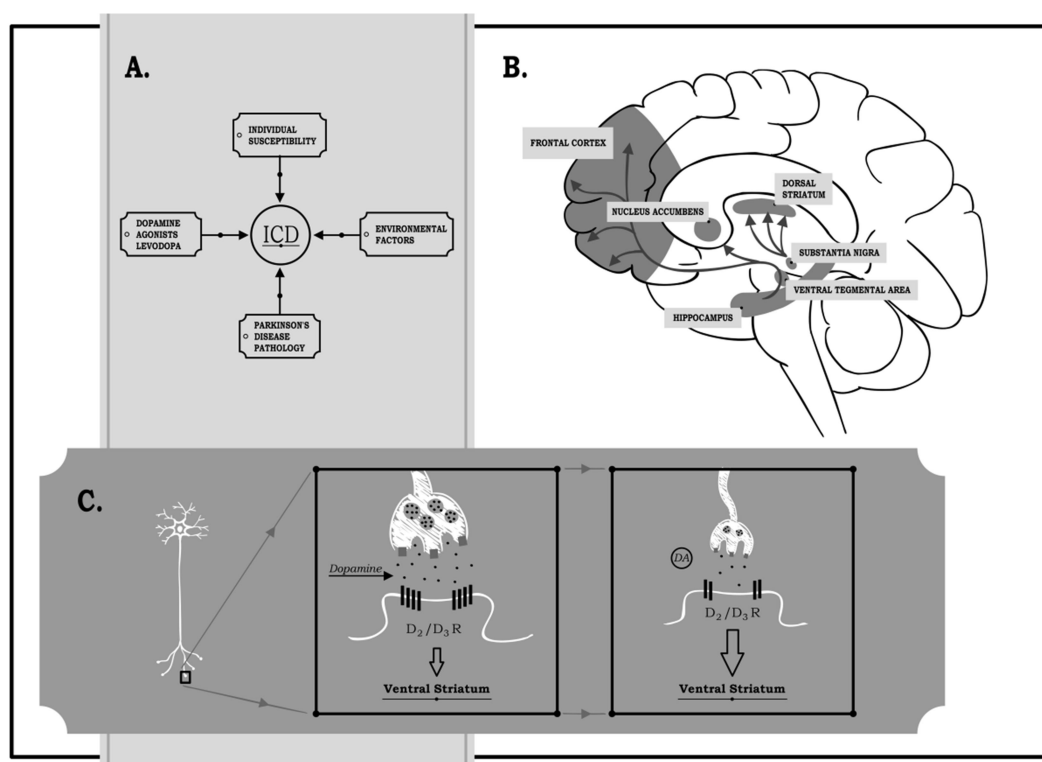


Figure 1- Hypothetical pathophysiology of impulse control disorder (ICD) in Parkinson's disease (PD). A) ICD likely arises from complex interactions between dopaminergic drugs, predisposing individual susceptibility and environmental factors. B) Mesocorticolimbic pathways. Dopamine projections towards the ventral striatum are relatively spared compared with projections towards the dorsal striatum. Dopaminergic medication overstimulates postsynaptic D2/D3 receptors that are abundant in the ventral striatum, increasing activity in the related reward-related brain areas, and reducing the interaction with the prefrontal cortex, thereby decreasing the processing of reward value and hindering reinforcement for perceptions of negative effects. Continuous stimulation of the hippocampus makes individuals persevere in impulsive behaviors. C) Dopamine denervation, and potentially reduced density of D2/D3 receptors, induced increased receptor sensitivity for endogenous and exogenous dopamine.

Treatment.

Patients and their relatives should be informed about the possibility of ICD when levodopa or DA are prescribed.⁴⁶ Clinicians should proactively investigate symptoms of impulsivity at each medical visit. For patients with a history of alcoholism, substance dependence or previous ICT, levodopa monotherapy might represent the most adequate initial treatment regardless of patient age. Behavioral changes, such as an increasing tendency towards insomnia, not eating meals at the usual time, forgetting to take medication and missing days at work, should serve as warnings for ICD.⁴⁶

Treatment should be individualized based on the intensity of symptoms, the patient's neuropsychiatric profile, social support and motor symptoms.⁴⁶ Even after attaining remission, patients should be closely monitored because relapse might occur.²⁰ However, many patients rate their behavior as non-deleterious. In addition, the degree of distress of patients and their relatives should be taken into account. Divergence of opinions among patients, their relatives and caregivers might represent a determinant for a more ethical therapeutic option.^{17,46}

There is a remarkable paucity of high quality evidence available to guide the management of ICDs in PD.⁴⁶ Indeed there are few controlled clinical trials and the evidence is largely based in small-sized, low quality studies. Recognizing the dominant role of DA inducing or triggering ICDs, management of DA by dose reduction, discontinuation or replacement is the first therapeutic imperative.⁴⁶ Dose reduction should be based on the severity of symptoms, patient's response and tolerability. When symptoms are sufficiently intense, the dose of the DA should be immediately reduced. If the patient does not quickly improve over the following two weeks, the medication should be discontinued.^{17,46} Reduction of the levodopa dose might be necessary.

However, patients with ICD are often reluctant to decrease or discontinue the medication due to the reappearance of motor symptoms and occurrence of abstinence syndrome.⁴⁶ One study found that 19% of patients with ICD developed abstinence syndrome following discontinuation of DA.⁴⁷

Deep-brain stimulation of subthalamic nuclei (STN-DBS) for treatment of ICD is debatable.⁴⁸ STN-DBS induces impulsive behaviors in some patients. However,

discontinuation or reduction of the dose of DA after STN-DBS resulted in remission of ICD.⁴⁸ The appearance of impulsive disorders after surgery is related to younger age and borderline, schizoid or schizotypal personality traits. Hypersexuality and gambling disorder respond better to STN-DBS in contrast to compulsive buying and multiple ICDs.⁴⁸

According to some suggestions, topiramate, zonisamide and opioid antagonists (nalmefene, naltrexone) might be efficacious for the treatment of gambling disorder among patients with PD.¹⁷ Use of antipsychotics for patients with PD and ICD is controversial.^{17,46} Quetiapine and clozapine are efficacious for treatment of patients who need antipsychotics, with the advantage of not causing deleterious effects on the motor function. Some case reports suggest that clozapine might be used for hypersexuality.⁴⁶

Although described as a risk factor for ICD among patients with PD,^{14,49} one study suggested that amantadine might be used for treatment of gambling disorder.⁵⁰

Cognitive behavioral therapy might be indicated for treatment of ICD symptoms among patients with PD.⁵¹ The focus of intervention is on adjustment issues related to the acceptance of this chronic disease. Additional participation in support groups might provide patients an opportunity to discuss and explore the personal history behind their behaviors and attenuate psychological and emotional problems. Ethical and religious support might be helpful. When discontinuation of DA fails to provide relief for ICD, patients and their relatives might find support in fellowships, such as "Gamblers Anonymous".^{17,51} Useful advice by clinical practitioners to patients and their relatives includes practices to avoid exposure to the temptation to gamble, such as installation of firewalls against internet gambling popups. Rigorous control of financial management by relatives is mandatory in many cases.

Prognosis.

A few studies analyzed the factors related to the prognosis of ICD in patients with PD.^{41,52} In one prospective cohort study, 40% of patients exhibited prolonged remission.⁴¹ This outcome was associated with better working memory and increased use of atypical antipsychotics and antidepressants. Gambling disorder exhibited

better prognosis compared with other types of ICD. High doses of DA and male sex were associated with ICD persistence.^{52,53}

Punding

Punding is a stereotyped motor behavior characterized by a strong fascination in excessively and repetitively collecting, organizing, disorganizing, examining and handling objects.⁵⁴ These behaviors are irresistible and might be simple or involve more complex actions associated with specific activities or hobbies, as in hobbism.⁵⁴ Hoarding and walkabouts might be considered as behavioral variants within the punding spectrum. Patients report their motivation to perform the stereotyped actions involves fascination and curiosity, even though the targeted activity might be purposeless. These behaviors are similar to the behaviors that occur in obsessive-compulsive disorder, although they are ego-syntonic, more idiosyncratic and less stressful.⁵⁴ Any interruption or interference makes the patient irritated, anxious and frustrated. Patients are aware of the inadequate nature of their actions but are unable to stop them. These behaviors interfere with medication intake, eating and sleeping, leading to social withdrawal and disintegration of family relationships. Sleep disorders, ICD and dopamine dysregulation syndrome (DDS) are commonly associated with punding. A correlation exists between punding severity and dyskinesia.⁵⁴

Diagnosis might be difficult because patients typically do not perceive their behaviors as problematic.^{54,55} The prevalence of punding varies among different studies due to disparities in the assessed population, dose of dopaminergic medication, study methods and diagnostic criteria. Punding is estimated to affect 0.34% to 14% of patients with PD.⁵⁴ The prevalence of punding and related behaviors, such as hobbism and walkabout, seems to be stable over time.¹⁵

Factors associated with punding and hobbism include impulsivity, low disease-related quality of life, younger age at onset of PD, male sex, insomnia, smoking, substance abuse, anxiety, psychotic symptoms, collectionism, lascivious behavior and dyskinesia.^{16,39} Punding and related behaviors are more severe among patients with juvenile PD due to mutation in the parkin gene.⁴⁴

Numerous studies have reported a relationship between punding and high-dose and long duration of treatment with levodopa and DA.^{36,54,55} A lack of dopaminergic terminals and intermittent levodopa administration results in abnormal dopamine release and hyperactivity of the ventral and dorsal striatal circuits, especially in D1 receptors.^{10,54,56} The imbalance represented by increased connectivity in the striatum and reduced connectivity with the prefrontal cortical regions involved in the control of executive functions and directed attention might explain the purposeless repetitive behavior that occurs in punding.^{55,56}

There is insufficient evidence for the efficacy of any treatment for the treatment of punding in DP. Symptoms might improve following reduction of the dose or discontinuation of levodopa or DA.⁵⁵ Caution is required to achieve careful balance between punding control and worsening of motor symptoms. Atypical antipsychotics, such as quetiapine and clozapine, might potentially improve symptoms. Repetitive, low frequency transcranial magnetic stimulation with inhibition of the dorsolateral prefrontal cortex transiently reduced punding behavior in a manner similar to the case of levodopa-induced dyskinesia.⁵⁷

Dopamine dysregulation syndrome

DDS involves abuse of dopaminergic drugs, particularly levodopa and apomorphine.^{58,59} DDS meets the diagnostic criteria for substance dependence: compulsive and persistent use of medication in doses above the therapeutic needs, intoxication symptoms similar to those induced by cocaine and methamphetamine, and abstinence syndrome following reduction or discontinuation of the medication. Patients report a strong need to use levodopa, rather a feeling of pleasure. Therefore, the medications are used to avoid the symptoms related to the ill feeling that appears in the off period. Patients exhibit intense and disabling, albeit well tolerated dyskinesia, mania, euphoria, irritability, psychomotor agitation, excitability, low tolerance to frustration, auditory hallucinations and paranoia.⁵⁸ Abrupt mood changes, dysphoria, depression, anxiety and irritability are common occurrences at each attempt to reduce the dose of the dopaminergic medication.^{58,59} The prevalence of DDS varies from 0.6% to 7.7%.⁵⁹ No difference according to sex is noted.

Risk factors include younger age at onset of PD symptoms, use of large amounts of dopaminergic drugs, long duration of antiparkinson treatment, previous history of alcoholism or drug abuse, previous history of mood disorders, family history of PD and impulsive personality.^{58,59} Repeated wearing off experiences at the end of the levodopa effect and coexistence of chronic depression increase the feeling of gratification afforded by levodopa to the point that the search for dopaminergic drugs becomes compulsive.

The pathophysiology of DDS is associated with sensitization of dopaminergic transmission in the ventral striatum, resulting in the feeling of craving. Functional imaging tests revealed evidence of large dopamine release in the ventral striatum following dopamine administration among patients with DDS.^{58,59}

Most evidence reported on management of DDS comes from empirical data with limited clinical trials to identify efficacious treatment. Management of DDS is often unsatisfactory.⁵⁸ Reduction of medication typically improves DDS, but relapse is frequent. Therapeutic optimization requires active monitoring by the patient's relatives and doctors. Reduction of the levodopa dose was associated with resolution of DDS in less than 10% of patients.⁵⁸ Disabling dyskinesia and off period dysphoria with distress symptoms might respond to continuous dopaminergic stimulation by means of subcutaneous apomorphine infusion. Low dose clozapine and quetiapine over short periods of time might help in selected cases, especially when attended by psychosis or mania.⁵⁸ Antidepressants, lithium and psychotherapy are typically inefficacious. Intestinal levodopa infusion and STN DBS might improve DDS symptoms in some patients.^{48,60} Prolonged remission was associated with use of clozapine, duodenal levodopa infusion and STN DBS and less associated with apomorphine administered through an infusion pump.⁵⁸

References

- 1- Evenden JL. Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology*. 1999; 146:348–361.
- 2- Schreiber L, Odlaug BL, Grant JE. Impulse control disorders: Updated review of clinical characteristics and pharmacological management. *Front Psychiatry*. 2011;2:1. doi: 10.3389/fpsyt.2011.00001. eCollection 2011.

- 3- Baik JH. Dopamine Signaling in reward-related behaviors. *Front Neural Circuits*. 2013;7:152. doi:10.3389/fncir.2013.00152.
- 4- Muller A, Rein K, Kollei I, et al. Impulse control disorders in psychiatric inpatients. *Psychiatry Res*. 2011;188:434–438.
- 5- Nautiyal KM, Okuda M, Hen R, Blanco C. Gambling disorder: an integrative review of animal and human studies. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1394:106–127.
- 6- Tamam L, Bican M, Keskin N. Impulse control disorders in elderly patients. *Compr Psychiatry*. 2014;55:1022–1028.
- 7- Bancos I, Nannenga MR, Bostwick JM, Silber MH, Erickson D, Nippoldt TB. Impulse control disorders in patients with dopamine agonist-treated prolactinomas and nonfunctioning pituitary adenomas: A case-control study. *Clin Endocrinol*. 2014;80:863–868.
- 8- Cornelius JR, Tippmann-peikert M, Slocumb NL, Frerichs CF, Silber MH. Impulse control disorders with the use of dopaminergic agents in restless legs syndrome : a case-control study. *Sleep*. 2010;33:81-87.
- 9- Weintraub D, Claassen DO. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol*. 2017;133:679–717.
- 10- Voon V, Napier TC, Frank MJ, et al. Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update. *Lancet Neurol*. 2017;16:238–250.
- 11- Vela L, Castrillo JCM, Ruiz PG, et al. The high prevalence of impulse control behaviors in patients with early-onset Parkinson's disease: A cross-sectional multicenter study. *J Neurol Sci*. 2016; 368:150–154.
- 12- Weintraub D, Papay K, Siderowf A. Screening for impulse control disorders in patients with the novo Parkinson disease. A case control study. *Neurology*. 2013;80:176–180.
- 13- Antonini A, Siri C, Santangelo G, et al. Impulsivity and compulsivity in drug-naïve patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26:464–468.

- 14- Weintraub D, Siderowf AD, Whetteckey J. Impulse Control Disorders in Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 2010;67:589–595.
- 15- Antonini A, Barone P, Bonuccelli U, Annoni K, Asgharnejad M, Stanzione P. ICARUS study: prevalence and clinical features of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:317–324.
- 16- Lee JY, Kim JM, Kim JW, et al. Association between the dose of dopaminergic medication and the behavioral disturbances in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16:202–7.
- 17- Raja M, Bentivoglio AR. Impulsive and compulsive behaviors during dopamine replacement treatment in Parkinson's disease and other disorders. *Curr Drug Saf*. 2012;7:63-75.
- 18- Sáez-Francàs N, Martí Andrés G, Ramírez N, et al. Factores clínicos y psicopatológicos asociados a los trastornos del control de impulsos en la enfermedad de Parkinson. *Neurología*. 2016;31:231–8.
- 19- 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;85:840-844.
- 20- Perez-Lloret S, Rey MV, Fabre N, et al. Pharmacological factors associated with impulse-control disorder symptoms in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35:261–265.
- 21- de Chazeron I, Llorca P-M, Chéreau-Boudet I, et al. Hypersexuality and pathological gambling in Parkinson's disease: A cross-sectional case-control study. *Mov Disord*. 2011;26:2127–2130.
- 22- Poletti M, Logi C, Lucetti C, et al. A single-center, cross-sectional prevalence study of impulse control disorders in Parkinson disease: association with dopaminergic drugs. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33: 691-694.
- 23- Joutsa J, Martikainen K, Vahlberg T, Voon V, Kaasinen V. Impulse control disorders and depression in Finnish patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18:155–60.

- 24- Callesen MB, Weintraub D, Damholdt MF, Møller A. Impulsive and compulsive behaviors among Danish patients with Parkinson's disease: Prevalence, depression, and personality. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;20:22-26.
- 25- Fan W, Ding H, Ma J, Chan P. Impulse control disorders in Parkinson's disease in a Chinese population. *Neurosci Lett*. 2009;465:6–9.
- 26 – Zhang Y, He A, Li L, Chen W, Liu Z. Clinical characteristics of impulse control and related disorders in Chinese Parkinson's disease patients. *BMC Neurol*. 2017;17:98. doi: 10.1186/s12883-017-0874-6.
- 27- Auyeung M, Tsoi TH, Tang WK, et al. Impulse control disorders in Chinese Parkinson's disease patients: The effect of ergot derived dopamine agonist. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17:635–637.
- 28- Chiang HL, Huang YS, Chen ST, Wu YR. Are there ethnic differences in impulsive/compulsive behaviors in Parkinson's disease? *Eur J Neurol*. 2012;19:494–500.
- 29- Valença GT, Glass PG, Negreiros NN, et al. Past smoking and current dopamine agonist use show an independent and dose-dependent association with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19:698–700.
- 30- Ramírez-Gómez CC, Serrano-Dueñas M, Bernal O, et al. A Multicenter comparative study of impulse control disorder in Latin American patients with Parkinson Disease. *Clin Neuropharmacol*. 2017;40:51–55.
- 31- Isaias-Millan S, Pina-Fuentes D, Guzman-Astorga C, Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M. Prevalencia de trastornos neuropsiquiaticos en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) no tratados. *Gac Med Mex*. 2016; 152:357–363.
- 32- Rodríguez-Violante M, González-Latapi P, Cervantes-Arriaga A, Camacho-Ordoñez A, Weintraub D. Impulse control and related disorders in Mexican Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:907–910.
- 33- Voon V, Sohr M, Lang AE, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: A multicenter case-control study. *Ann Neurol*. 2011;69:986–896.

- 34- Fantini ML, Figorilli M, Arnulf I, et al. Sleep and REM behaviour disorder in Parkinson's disease with impulse control disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017. doi: 10.1136/jnnp-2017-316576.
- 35- Callesen MB, Scheel-Krüger J, Kringelbach ML, Møller A. A systematic review of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2013;3:105–138.
- 36- Gallagher DA, Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ, Schrag A. Pathological gambling in Parkinson's disease: Risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Mov Disord*. 2007;22:1757–1763.
- 37- Giladi N, Weitzman N, Schreiber S, Shabtai H PC. New onset heightened interest or drive for gambling, shopping, eating or sexual activity in patients with Parkinson's disease: the role of dopamine agonist treatment and age at motor symptoms onset. *J Psychopharmacol*. 2007;21:501–506.
- 38- Antonini A, Chaudhuri KR, Boroojerdi B, et al. Impulse control disorder related behaviours during long-term rotigotine treatment: a post hoc analysis. *Eur J Neurol*. 2016;23: 1556-1565.
- 39- Garlovsky JK, Simpson J, Grünewald RA OP. Impulse control disorders in Parkinson's disease: Predominant role of psychological determinants. *Psychol Heal*. 2016;31:1391–1414.
- 40- Bentivoglio AR, Baldonerio E, Ricciardi L, De Nigris F, Daniele A. Neuropsychological features of patients with Parkinson's disease and impulse control disorders. *Neurol Sci*. 2013;34:1207–1213.
- 41- Siri C, Cilia R, Reali E, et al. Long-term cognitive follow-up of Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *Mov Disord*. 2015;30:696–704.
- 42- Joutsa J, Voon V, Johansson J, Niemelä S, Bergman J, Kaasinen V. Dopaminergic function and intertemporal choice. *Transl Psychiatry*. 2015; 3;5:e520. doi: 10.1038/tp.2015.12.
- 43- Leplow B, Sepke M, Schönfeld R, et al. Impaired learning of punishments in Parkinson's disease with and without impulse control disorder. *J Neural Transm*. 2017;124:217–225.

- 44- Morgante F, Fasano A, Petrucci S, et al. Impulsive-compulsive behaviors in parkin-associated Parkinson's disease. *Neurology*. 2016;87:1436-1441.
- 45- Kraemmer J, Smith K, Weintraub D, et al. Clinical-genetic model predicts incident impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87:1106-1111.
- 46- 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;16:389–399.
- 47- Rabinak CA, Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010;67:58–63.
- 48- Merola A, Romagnolo A, Rizzi L, et al. Impulse control behaviors and subthalamic deep brain stimulation in Parkinson disease. *J Neurol*. 2017; 264:40-48.
- 49- Weintraub D, Sohr M, Potenza MN, et al. Amantadine use associated with impulse control disorders in Parkinson disease in cross-sectional study. *Ann Neurol*. 2010;68:963–968.
- 50- Thomas A, Bonanni L, Gambi F, Di Iorio A, Onofrij M. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann Neurol*. 2010;68:400–404.
- 51- Okai D, Askey-jones S, Samuel M, et al. Trial of CBT for impulse control behaviors affecting Parkinson patients and their caregivers. *Neurology*. 2013;80:792-799.
- 52- Joutsa J, Martikainen K, Vahlberg T, Kaasinen V. Effects of dopamine agonist dose and gender on the prognosis of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18:1079-1083.
- 53- Sohtaoğlu M, Demiray DY, Kenangil G, Ozekmekçi S, Erginöz E. Long term follow-up of Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16:334–337.
- 54- Spencer AH, Rickards H, Fasano A, Cavanna AE. The prevalence and clinical characteristics of punding in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26:578–586.

- 55- Fasano A, Ricciardi L, Pettorruso M, Bentivoglio AR. Management of punding in Parkinson's disease: an open-label prospective study. *J Neurol*. 2011;258:656-660.
- 56- Markovic V, Agosta F, Canu E, et al. Role of habenula and amygdala dysfunction in Parkinson disease patients with punding. *Neurology*. 2017;88:2207–2215.
- 57- Nardone R, Blasi P, Höller Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation transiently reduces punding in Parkinson's disease: a preliminary study. *J Neural Transm*. 2014;121:267–274.
- 58- Cilia R, Siri C, Canesi M, et al. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: from clinical and neuropsychological characterisation to management and long-term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85:311-318.
- 59- 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; 88: 1060-1064.
- 60- Catalán MJ, Pablo-Fernández E, Villanueva C, et al. Levodopa infusion improves impulsivity and dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28:2007–2010.

Dopaminergic agonist treatment may trigger impulse control disorder in susceptible patients with Parkinson's disease.

Antonio Pedro Vargas¹

Luiz Sérgio Vaz²

Alex Reuter³

Christian Marques Couto⁴

Francisco Eduardo Costa Cardoso⁵

¹Rede SARAHA de Hospitais de Reabilitação, Departamento de Neurologia, Belo Horizonte, MG, Brazil

²Rede SARAHA de Hospitais de Reabilitação, Departamento de Estatística, Belo Horizonte, MG, Brazil.

³Rede SARAHA de Hospitais de Reabilitação, Departamento de Psicologia, Belo Horizonte, MG, Brazil

⁴Rede SARAHA de Hospitais de Reabilitação, Departamento de Neurologia, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

⁵Universidade Federal de Minas Gerais, Unidade de Distúrbios do Movimento, Departamento de Medicina Interna, Serviço de Neurologia, Belo Horizonte MG, Brasil.

Abstract

Impulse control disorders and punding are common in Parkinson's disease patients. Cross-sectional studies suggest an association between dopamine replacement therapy, especially dopaminergic agonists, and impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. However, some surveys suggest that Parkinson's disease itself does not confer an altered risk for impulse control disorders and related behavior, although these disturbances are more frequently reported in Parkinsonian patients than in healthy controls. **Objective:** To ascertain the frequency of impulse control disorders and punding symptoms in Parkinson's disease patients and healthy controls and to determine the influence of dopamine agonist treatment on the prevalence of these disturbances. **Methods:** A case-control study was conducted on 207 Parkinson's disease patients (79 taking dopamine agonists) and 230 healthy controls. The outcome measures were the presence of current impulsive-compulsive disorder symptoms, based on clinical criteria after application of the Minnesota Impulsive Disorders Interview for screening. **Results:** The frequency of impulse control disorders in Parkinson's disease patients vs. healthy controls was 16.9% vs. 15.2% ($p=0.631$). Punding was more frequent in Parkinson's disease patients ($p=0.028$); however, impulse control disorders were more frequent in Parkinson's disease patients taking dopamine agonists than in patients not taking dopamine agonists ($p=0.001$) and healthy controls ($p=0.014$). **Conclusions:** Parkinson's disease itself does not lead to the development of impulse control disorders. Dopaminergic agonist treatment may trigger the disorder in susceptible individuals. Thus, punding may be more prevalent in Parkinson's disease patients.

Key-words: Parkinson's disease, Impulse control disorders, punding, levodopa, dopamine agonist, impulsivity, compulsive buying, binge eating, gambling disorder, hypersexuality

Introduction

Impulsivity is an aspect of behavior that can be defined as a predisposition to rapid, unplanned reactions to internal or external stimuli before complete processing of the information, without regard to the long-term consequences, and a decreased sensitivity to the negative aspects of the reactions to the impulsive individual or to the reactions of others.^{1,2} Impulsivity is the main symptom of impulse control disorders (ICDs), which are characterized by engaging in activities in a repetitive and compulsive manner, despite adverse consequences.^{3,4,5,6} The patients describe an initial hedonic drive prompting their repetitive behavior, but with time, these behaviors may become less pleasurable and more compulsive. ICDs have similarities with drug addiction; affected individuals pursue an activity compulsively, despite the consequences, development of tolerance, negative effects of withdrawal, behavior due to interruption of failed attempts, and losses in personal life.^{7,8} The mesolimbic dopaminergic pathway is theorized to play a central role in the development of ICDs by linking the addictive behavior to reward sensations derived from the release of dopamine.⁹

In recent years, dopaminergic treatment of Parkinson's disease (PD)^{4,5,6,10,11,12,13} has been thought to give rise to complex, behavioral abnormalities with impulsive-compulsive features. The ICDs frequently reported in PD patients include gambling disorder, compulsive buying, and abnormal sexual and eating behaviors (or binge eating). Another impulsive-compulsive behavior (ICB), punding (stereotyped, repetitive, non-goal-oriented behavior), has also been frequently reported in PD patients.^{5,14,15}

It is not clear whether PD itself confers an increased risk for ICBs. Many studies suggest that these disorders are more frequent in treated PD patients than in healthy controls (HCs).^{16,17} However, other studies, especially those evaluating untreated patients, have shown that the ICB prevalence in PD patients is not higher than that in HCs.^{18,19}

Objective

The main aim of this study was to evaluate the prevalence of ICBs in a cohort of PD patients and to determine whether these disorders are more frequent in PD patients

than in HCs. The secondary objectives were 1) to assess whether the types or associations of disorders exhibit different frequencies between PD patients and HCs; and 2) to verify the influence of dopaminergic agonist use on the prevalence of ICB.

Methods

Patients

This is a cross-sectional, case-control study. Patients and HCs were recruited from two hospitals from the Sarah Network of Rehabilitation Hospitals in Belo Horizonte and Rio de Janeiro between December 2012 and December 2016. All PD patients consecutively admitted at a neurologic ambulatory clinic were evaluated. Unmatched HCs within the age range of the PD cohort (40-90 years) were selected among the relatives and caregivers of neurologic and orthopedic patients at the same hospitals. The study was approved by the hospital's ethics committees, and all participants and controls provided their written informed consent.

The diagnosis of PD was established according to the UK Brain Bank Society criteria.²⁰ Information about the demographic profile and medication use of the patients and HCs was obtained using a questionnaire developed by the authors. The Mini-Mental State Examination (MMSE) was used as a screening instrument for general cognitive dysfunction.²¹ A Brazilian version of the Geriatric Depression Scale (GDS)^{22,23} was used to assess mood disorders. A GDS cutoff point of 6 was used as the criterion for screening for clinically significant depression, as it showed good sensitivity (approximately 90%) and specificity (approximately 70%).²³

Assessment of ICB

The diagnosis of ICB was established based on clinical criteria aided by specific questionnaires.⁴ Patients and HCs were initially interviewed; however, the relatives and caregivers were also interviewed because the patients often denied or neglected to mention these behavior disorders.²⁴

The patients and HCs were evaluated to investigate the current or past presence of ICDs and related behaviors, such as gambling disorder, compulsive buying, abnormal sexual and eating behaviors, and punning. A modified questionnaire based on the Minnesota Impulsive Disorders Interview was used to

screen for ICBs.²⁵ ICDs and punning were considered diagnostic when the symptoms persisted for more than one month and induced patient or family stress or interfered with professional or personal activities.¹⁸

Statistical analysis

All statistical analyses were conducted using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. (IBM Corp. Released 2011, Armonk, NY, USA). The data were submitted to an exploratory analysis to obtain the characteristics of the studied population and the prevalence of the described variables. Frequencies are expressed as absolute values and percentages. Quantitative results are presented as the means with standard deviations (SD). For nominal variables, the differences between PD patients and HCs were evaluated with logistic regression, likelihood ratios (LRs) or Fisher's exact test if the expected frequencies were less than 5. Normality assumptions and the homogeneity of variance of continuous variables were verified with the Shapiro-Wilks and Levene's tests. If one of these tests failed, the Mann-Whitney (two groups) or Kruskal-Wallis (more than two groups) tests were performed. All statistical tests were 2-sided. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

Description of the study population

The demographic and clinical information for the 207 PD patients and 230 HCs is listed in the table 1. No significant differences were found between PD patients and the HC group in education (8.2 [5.1] years vs. 9.0 [5.5] years; $p=0.188$) and the number of persons that scored higher than 26 on the MMSE (69.6% vs. 66.1%; $p=0.437$). PD patients were more likely to be male (57.5% vs. 42.6%; $p=0.002$) and older (64.1 [11.0] years vs. 58.8 [9.6] years; $p=0.001$). More PD patients than HCs screened positive for depression, based on the recommended GDS cutoff score of >6 (45.4% vs. 19.6%; $p=0.001$).

With regard to treatment, 186 (89.9%) PD patients were taking levodopa, and 79 (38.2%) were taking dopamine agonists (mainly pramipexol). In the PD patient group, those using dopaminergic agonists were younger (61.5 [10.9] years vs. 65.6 [10.8] years, $p=0.007$) and had higher education levels ($p=0.042$). Fewer patients

using dopaminergic agonists had GDS scores indicative of depressive symptoms (36.7% vs. 50.8%, $p=0.049$), suggesting that mood disorders are not as frequent in this group. Although more patients had a MMSE score higher than 26 in the group taking dopaminergic agonists (77.2% vs. 64.8%), no statistically significant difference was found among PD patients, regardless of treatment ($p=0.062$).

Table 1 – Demographic and clinical characteristics of the study population

	HC n=230	PD n=207	NDAPD n=128	DAPD n=79	DAPD vs. NDAPD
Age, y, mean (SD)	58.8 (9.6)	64.1 (11.0)	65.6 (10.8)	61.6 (10.9)	
		0.001*	0.001**	0.212**	0.007
Education, y, mean (SD)	9.0 (5.5)	8.2 (5.1)	7.6 (5.1)	9.3 (5.0)	
		0.188*	0.054**	>0.999**	0.042
Male sex, %	42.6	57.5	55.5	60.8	
		0.002*	0.020**	0.006**	0.415
GDS \geq 6, %	19.6	45.4	50.8	36.7	
		0.001*	0.001**	0.002**	0.049
MMSE > 26, %	66.1	69.6	64.8	77.2	
		0.437*	0.812**	0.067**	0.062
At least one ICD, %	15.2	16.9	10.2	27.8	
		0.631*	0.181**	0.014**	0.001
Two or more ICD, %	2.6	5.8	3.1	10.1	
		0.092*	0.777**	0.047**	0.010
Punding, %	1.3	5.3	4.7	6.3	
		0.031*	0.066**	0.028**	0.610

Abbreviations: GDS, Geriatric Depression Scale; ICD, impulse control disorder; MMSE, Mini-mental State Examination; HC, healthy control; DAPD, Parkinson's disease taking dopamine agonist; NDAPD, Parkinson's disease patients not taking dopamine agonist; PD, Parkinson's disease; SD, standard deviation; y, years.

* p-values between HC and PD patients: Mann-Whitney (continuous variables) or Likelihood Ratio test (nominal variables).

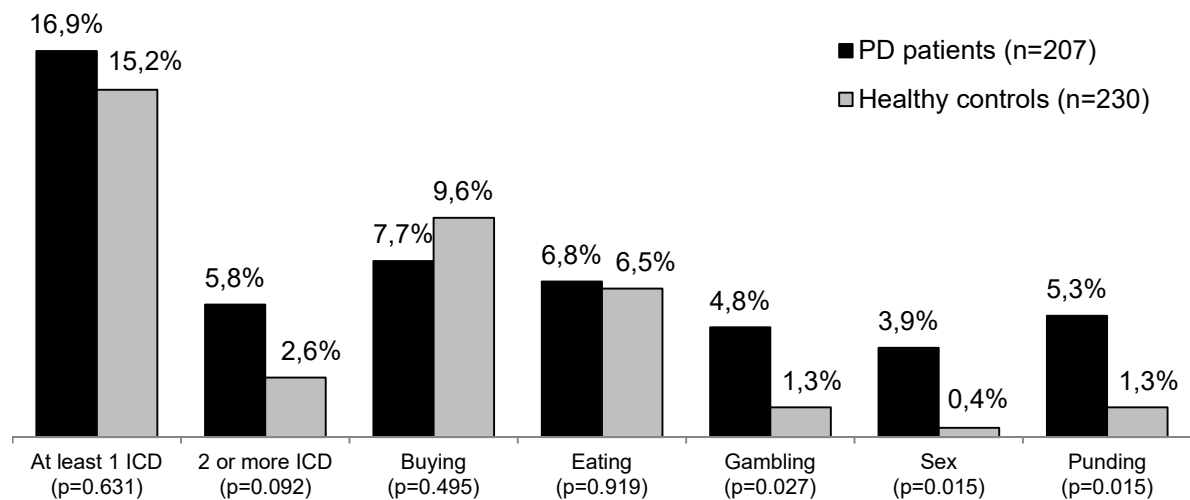
**p-values between PD patients taking and not taking dopamine agonist compared with HC: Kruskal-Wallis test (continuous variables) or logistic regression (nominal variables).

ICB frequencies

At least one active ICD was identified in 35 (16.9%) PD patients and 35 (15.2%) HCs (figure 1). Two or more ICDs were observed in 5.8% of PD patients and 2.6% of HCs. No significant difference was observed regarding the ICD frequency between the two groups. The frequencies of impulse control and related behavior symptoms are illustrated in the figure 1. Additionally, findings for PD patients vs. HCs, were as follows: compulsive buying (7.7% vs. 9.6%), compulsive eating (6.8% vs. 6.5%),

compulsive gambling (4.8% vs. 1.3%), compulsive sexual behavior (3.9% vs. 0.4%), and punding (5.3% vs. 1.3%). The most frequent types of ICDs were not different between PD patients and HCs, and compulsive shopping and binge eating were the most commonly observed behaviors in both groups.

Figure 1 – Frequencies of impulse control disorders (ICD) and punding symptoms in patients with Parkinson’s disease (PD) and in healthy controls



In PD patients, gambling disorder ($p=0.027$) and hypersexuality ($p=0.015$) were more common than in HCs. PD patients were more likely to report symptoms of punding ($p=0.015$). The low number of individuals with these disorders may have influenced the differences observed; therefore, these results should be considered carefully.

ICDs were more frequent in PD patients treated with dopamine agonists than in those not treated with these medications (27.8% vs. 10.2%; $p=0.001$) and in HCs (27.8% vs. 15.2%; $p=0.014$). A significant difference was observed between the groups of patients treated with and without dopamine agonists ($p=0.010$) and between dopamine agonist-treated patients and HCs ($p=0.047$) regarding the presence of 2 or more ICDs. However, no differences were observed in the frequencies of at least one (10.2% vs. 15.2%, $p=0.181$) or two or more ICDs ($p=0.777$) among PD patients not using dopaminergic agonists and the HC group.

Discussion

The primary finding of this study is that the broad range of ICDs is equally common in persons with and without PD. Epidemiologic studies have demonstrated that these disorders are not uncommon in PD patients.²⁶ Nevertheless, it remains unclear whether ICD onset is related to PD pathophysiology, a consequence of individual differences in personality and neuropsychiatric history, or a direct result of dopamine replacement therapy.^{26,27,28}

Few studies have reported the prevalence of ICDs as a group in the general population. Although impulsive disorders are not uncommon and are observed in a wide variety of psychiatric and neurological disorders, comparing frequency studies among these populations is difficult because of the heterogeneity of the classification of these disorders. Thus, in the 10th International Classification of Diseases (ICD-10), these conditions were classified as disorders of habits and impulses and included gambling disorder, pyromania, kleptomania, trichotillomania, other disorders of habits and impulses, as well as disorders of unspecified habits and impulses.²⁹ The fourth revised edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) included a section called impulse control disorders not classified elsewhere, which presented similar diagnoses to those established by the ICD-10, with the inclusion of intermittent explosive disorder.³⁰ However, the DSM-V modified the classification of the disorders of impulse control and included in this category disorders related to difficulties in emotional regulation and expression of anger, such as challenging opposition disorder and intermittent explosive disorder; disorders characterized by difficulty in modulating behaviors by rules and the social context, such as conduct disorder and antisocial personality disorder; and the loss of control over specific behaviors, including the disorder conventionally called ICD.³¹ Gambling disorder, however, was classified in a special section of substance-related and addictive disorders. It is considered a behavioral addiction disorder due to its clinical, pathophysiological and genetic similarities with substance abuse disorders. It is unclear how to classify other similar conditions that, as with gambling disorder, are often observed in PD patients. Compulsive shopping disorder, hypersexuality, binge eating, and problematic internet use also have clinical and pathophysiological

characteristics similar to substance abuse and addiction disorders and could also be classified as behavioral addiction disorders.

Despite the heterogeneity of the populations evaluated in the epidemiological studies on ICDs in the general population and in PD patients, the prevalence of the disorders does not appear to be very different. The lifetime prevalence rate of ICDs ranges from 1% to 24.8% in the general population^{32,33,34} and from 23.5% to 37.8% among psychiatric patients.^{3,35;36} The lifetime prevalence rate of at least one comorbid ICD (based in the DSM-IV criteria) was 22.4% in a population of patients aged 60 years and older, the same age group as the majority PD patients.³⁶ Various studies have verified that the prevalence of ICDs in PD patients is not different, ranging from 4.4% to 39%.^{10-13,26,27}

The same trend seems to occur when analyzing the frequencies of particular forms of ICDs. Previous findings have demonstrated that 0.1% to 5.8% of individuals met the diagnostic criteria for gambling disorder across five continents during the year before the survey, and 0.7% to 6.5% met these criteria during their lifetime.³⁷ Estimations of the rate of problem gambling among older adults have ranged from 0.4% to 3.2%.³⁸ Lifetime gambling disorder was reported in 6.9% of adult psychiatric patients and in 9.2% of persons aged 60 years and over.^{3,36} The prevalence estimates of gambling disorder in PD patients were comparable (in the range of 2%-9.3%).^{13,39,40,41,42}

Rates of hypersexuality among the general population have been estimated to be approximately 3% to 5%, with adult males comprising the majority (80%) of the affected persons.⁴³ Compulsive sexual behaviors were reported by 16.7% of a population of male military veterans⁴⁴ and by 6.4% of psychiatric patients. Among PD patients, the prevalence estimates of hypersexuality were in the range of 2% to 11.8%.^{13,39,40,41,42,45}

The prevalence of compulsive shopping ranged from 5% to 8.7% of the adult population^{35,46,47,48} and was 9.3% in psychiatric patients³⁵. The range of compulsive buying in university students was between 7.4% and 16%.^{49,50} The prevalence estimates of compulsive buying among PD patients was in the range of 1% to 10.5%.^{13,39,40,41,42}

The lifetime rate of compulsive eating disorders ranged from 0.2% to 4.6%.^{32,51} In a Brazilian study, the binge-eating prevalence in a population of active civil servants was 6.9%.⁵² The lifetime prevalence of binge-eating disorder in a sample of North American, mid-life women (mean age: 48 years) was 1.96%.⁵³ The prevalence estimates of binge eating in PD patients was in the range of 4% to 14%.^{13,39,40,41,42}

Some studies have compared the prevalence of ICDs between individuals with and without PD.^{18,19,26,54} Similar to the results observed in this study, many surveys did not show a higher prevalence of ICBs in PD patients, despite the differences between the clinical characteristics of the patients who were evaluated (newly diagnosed, drug-naïve PD patients^{18,19} or treated PD patients⁵⁴) or the selected controls (unmatched healthy persons with ages similar to the PD patient cohort).^{18,19,54,55} Others suggest that ICDs are more common in treated PD patients than in the general population or in assessed healthy controls subjects^{16,17} An example was the study of Perez-Llorenz et al (2012) that reported an ICD prevalence of 25% in 203 PD patients and no symptoms of the disorder in the control group.³⁹ It is possible that the recruitment of a different control group, composed of age- and sex-matched, ambulatory, cognitively intact, non-aphasic patients who had recovered from a stroke could explain that discrepancy.³⁹ However, a recent cross-sectional population-based study showed that patients with PD have a 4-fold increased odds of ICD compared with age- and gender matched controls.⁵⁶ On the other hand, similarly to our study, these authors did not verify that the frequency of ICD among patients who did not take agonists was similar to that observed in the control group. Nevertheless, a systematic review reported that ICDs are already present in at least 1.1% of patients prior to PD onset or treatment initiation; this frequency corresponds to the prevalence of ICDs in the general population.²⁶

It is interesting to note that PD patients have less frequent past addictive and ICD-related behaviors, including illicit substance use, cigarette smoking and alcohol use, even when PD is compared to other neurodegenerative conditions with normal functioning of the mesolimbic dopaminergic pathways, such as Alzheimer's disease.^{57,58} Furthermore, certain psychological factors, such as strong novelty seeking traits and a lack of concern for the future, have been reported to be associated with ICDs in the general population and in PD patients.^{28,59,60,61,62}

Current cigarette smoking, prior personal or family history of alcohol use and recreational drug use disorder, prior gambling problems, drug-induced mania, and a premorbid history of impulsivity disorders or family history of such conditions have been described as risk factors implied in the development of ICDs in the general population and in PD patients.^{8,12,13,16,26,59,60,61,63-65} Genetic polymorphisms, including variants in DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, opioid receptor Kappa, the serotonin 2A receptor gene, DOPA decarboxylase, NMDA receptor GRIN2B, and the COMT gene, have been reported as possible contributors to ICD susceptibility in PD patients.⁶⁶⁻⁷² These polymorphisms were also reported to be associated with the development of substance and behavioral addiction disorders in the general population.^{72,73}

Approximately 38% of the patients evaluated in this study used dopaminergic agonists. When Parkinsonian patients were analyzed separately, the ICD prevalence was higher in the agonist group. No differences were observed between the frequency of the disorders in patients who did not use agonists and the HCs. Most studies have shown that dopamine agonist use is associated with ICDs in PD and in other conditions, such as pituitary adenoma and restless legs syndrome.^{8,10,11,12,13,39,74-78} Similar to the present study, some surveys have found an ICD prevalence rate that varies from 6% in PD patients not receiving dopamine agonists to 17% among those on dopamine agonist treatment.^{10,11}

More than one-third of the patients with the disorder in the present study experienced 2 or more ICDs, which was consistent with reports from previous studies that found that comorbid ICDs commonly occurred in PD patients.^{12,13,39,74} These studies found that the prevalence of more than one ICD was higher in PD patients who were receiving dopaminergic agonists. The frequency of more than one disorder was similar between patients who did not use dopaminergic agonists and HCs. This finding may suggest that the use of agonists may not only increase the prevalence of the disorder but also influence its severity.

Taken together, these results suggest that subclinical behavioral abnormalities are common in PD patients, even before the initiation of dopaminergic medication, and they are as frequent as in individuals without PD. The susceptibility of PD patients to ICDs might be due to a pre-existing biological predisposition towards addiction and might occur as a result of dopaminergic medications modulating the

neurobiology of PD.²⁸ Thus, the excess occurrence of these disorders in PD patients is likely driven by exposure to PD pharmacotherapy and possibly other treatments, such as deep brain stimulation, with certain clinical and demographic variables moderating an individual's risk for developing an ICD.¹⁹ It is conceivable that dopaminergic drug treatment, such as dopamine agonists, may transform a personality trait or subclinical, abnormal behavior into a clinically relevant disorder.^{18,28}

The prevalence of punding in PD patients in the present study was not high, at only 5.3%, and was comparable to that reported in other studies.^{8,19} In our study, punding was observed to be more prevalent in PD patients than in HCs. Punding seems to be related to a more prolonged PD, dyskinesia, and a longer dopamine replacement therapy duration.^{8,42,79-81} Punding has been rarely described in patients without PD, with some reports in patients with restless leg syndrome,^{77,78,82} stroke,^{83,84} bipolar disorder,⁸⁵ and cocaine and amphetamine addiction.^{86,87} In our study, only three patients in the HC group had a diagnosis of punding; among these individuals, one had a diagnosis of bipolar disorder, and another was a current amphetamine abuser.

This study has several limitations. It was not possible to precisely assess the severity of ICDs in PD patients and HCs, as we used the structured instruments primarily to diagnose the disturbances. Our sample consisted of patients at a rehabilitation hospital, which limits the generalizability of our results. PD patients and HCs were not matched by common characteristics (e.g., sex and age). Our HC group was composed of relatives and caregivers of neurologic patients and was not representative of the age-matched general population. We used a modified questionnaire based on the Minnesota Impulsive Disorders Interview to screen for ICB in our sample of PD patients and HCs, and this instrument has not been validated in Brazilian Portuguese. However, we also used structured interviews based on the diagnostic criteria of each disorder to confirm the diagnosis of ICB, which, in our opinion, reduces the impact of not using validated questionnaires as screening instruments.

Conclusion

The results of our study provide additional support that PD itself does not lead to the development of ICD and that dopaminergic agonist treatment may trigger the disorder in susceptible individuals. Therefore, punding would be more prevalent among PD patients. Long-term follow-up of PD patients and matched controls is needed to determine the influence of demographic, clinical and neuropsychiatric characteristics on the development of ICBs.

References

1. Arce E, Santisteban C. Impulsivity: a review. *Psicothema*. 2006; 18(2):213-20.
2. Evenden JL. Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology*. 1999; 146(4):348-61.
3. Grant JE, Levine L, Kim D, Potenza MN. Impulse control disorders in adult psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry*. 2005 162(11):2184-8.
4. Voon V, Fernagut PO, Wickens J, Baunez C, Rodriguez M, Pavon N, Juncos JL, Obeso JA, Bezard E. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol*. 2009; 8(12):1140-9.
5. Lim SY, Evans AH, Miyasaki JM. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease: review. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1142:85-107.
6. Weintraub D, Potenza MN. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006; 6(4):302-6.
7. Verdejo-García A, Lawrence AJ, Clark L. Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008; 32(4):777-810.

8. Lee JY, Kim JM, Kim JW, Cho J, Lee WY, Kim HJ, Jeon BS. Association between the dose of dopaminergic medication and the behavioral disturbances in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(3):202-7.
9. Baik JH. Dopamine signaling in food addiction: role of dopamine D2 receptors. *BMB Rep.* 2013; 46(11):519-26.
10. Voon V, Hassan K, Zurowski M, de Souza M, Thomsen T, Fox S, Lang AE, Miyasaki J. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology.* 2006; 67(7):1254-7.
11. Voon V, Hassan K, Zurowski M, Duff-Canning S, de Souza M, Fox S, Lang AE, Miyasaki J. Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology.* 2006; 66(11):1750-2.
12. Antonini A, Barone P, Bonuccelli U, Annoni K, Asgharnejad M, Stanzione P. ICARUS study: prevalence and clinical features of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017; 88(4):317-24.
13. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, Whetteckey J, Wunderlich GR, Lang AE. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol.* 2010; 67(5):589-95.
14. Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, Lees AJ. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord.* 2004; 19(4):397-405.
15. O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Punding in Parkinson's disease. *Pract Neurol.* 2007; 7(6):397-9.
16. Giladi N, Weitzman N, Schreiber S, Shabtai H, Peretz C. New onset heightened interest or drive for gambling, shopping, eating or sexual activity in patients with Parkinson's disease: the role of dopamine agonist treatment and age at motor symptoms onset. *J Psychopharmacol.* 2007; 21(5):501-6.

17. Avanzi M, Baratti M, Cabrini S, Uber E, Brighetti G, Bonfà F. Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006; 21(12):2068-72.
18. Antonini A, Siri C, Santangelo G, Cilia R, Poletti M, Canesi M, Caporali A, Mancini F, Pezzoli G, Ceravolo R, Bonuccelli U, Barone P. Impulsivity and compulsivity in drug-naïve patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011; 26(3):464-8.
19. Weintraub D, Papay K, Siderowf A; Parkinson's Progression Markers Initiative. Screening for impulse control symptoms in patients with de novo Parkinson disease: a case-control study. *Neurology.* 2013; 80(2):176-80.
20. Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;51:745-52.
21. Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Cognitive impairment in Parkinson's disease: tools for diagnosis and assessment. *Mov Disord.* 2009; 24(8):1103-10.
22. Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AF, McDonald WM, Starkstein S, Weintraub D, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Goetz CG. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2007; 22(8):1077-92.
23. Almeida OP, Almeida SA. Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1999. 14(10):858-65.
24. Zhang G, Zhang Z, Liu L, Yang J, Huang J, Xiong N, Wang T. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci.* 2014; 6:318 (1-11).
25. Christenson GA, Faber RJ, de Zwaan M, Raymond NC, Specker SM, Ekern MD, Mackenzie TB, Crosby RD, Crow SJ, Eckert ED, et al. Compulsive

- buying: descriptive characteristics and psychiatric comorbidity. *J Clin Psychiatry*. 1994; 55(1):5-11.
26. 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.
27. Callesen MB, Weintraub D, Damholdt MF, Møller A. Impulsive and compulsive behaviors among Danish patients with Parkinson's disease: prevalence, depression, and personality. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014; 20(1):22-6.
28. Voon V, Napier TC, Frank MJ, Sgambato-Faure V, Grace AA, Rodriguez-Oroz M, Obeso J, Bezard E, Fernagut PO. Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update. *Lancet Neurol*. 2017; 16(3):238-50.
29. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders – Clinical description and diagnostic guidelines. World Health Organization, 1992.
30. Text Revision. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 2000. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.
31. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association; 2013. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.
32. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):617-27.
33. Odlaug BL, Grant JE. Impulse-control disorders in a college sample: results from the self-administered Minnesota Impulse Disorders Interview (MIDI). *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010;12(2). pii: PCC.09m00842. doi: 10.4088/PCC.09m00842whi.

34. Schreiber L, Odlaug BL, Grant JE. Impulse control disorders: updated review of clinical characteristics and pharmacological management. *Front Psychiatry*. 2011;2:1. doi: 10.3389/fpsyt.2011.00001. eCollection 2011.
35. Müller A, Rein K, Kollei I, Jacobi A, Rotter A, Schütz P, Hillemacher T, de Zwaan M. Impulse control disorders in psychiatric inpatients. *Psychiatry Res*. 2011;188(3):434-8.
36. Tamam L, Bican M, Keskin N. Impulse control disorders in elderly patients. *Compr Psychiatry*. 2014;55(4):1022-8.
37. Calado F, Griffiths MD. Problem gambling worldwide: An update and systematic review of empirical research (2000-2015). *J Behav Addict*. 2016;5(4):592-613.
38. van der Maas M, Mann RE, McCreedy J, Matheson FI, Turner NE, Hamilton HA, Schrans T, Ialomiteanu A. Problem Gambling in a Sample of Older Adult Casino Gamblers. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2017;30(1):3-10.
39. Perez-Lloret S, Rey MV, Fabre N, Ory F, Spampinato U, Brefel-Courbon C, Montastruc JL, Rascol O. Prevalence and pharmacological factors associated with impulse-control disorder symptoms in patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol*. 2012; 35(6):261-5.
40. Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ, Schrag A. Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Mov Disord*. 2007; 15;22(12):1757-63.
41. Valença GT, Glass PG, Negreiros NN, Duarte MB, Ventura LM, Mueller M, Oliveira-Filho J. Past smoking and current dopamine agonist use show an independent and dose-dependent association with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013; 19(7):698-700.
42. Zhang Y, He AQ, Li L, Chen W, Liu ZG. Clinical characteristics of impulse control and related disorders in Chinese Parkinson's disease patients. *BMC Neurol*. 2017; 17(1):98. doi: 10.1186/s12883-017-0874-6.

43. Kafka MP. Hypersexual disorder: a proposed diagnosis for DSM-V. *Arch Sex Behav.* 2010;39(2):377-400.
44. Smith PH, Potenza MN, Mazure CM, McKee SA, Park CL, Hoff RA. Compulsive sexual behavior among male military veterans: prevalence and associated clinical factors. *J Behav Addict.* 2014;3(4):214-22.
45. Nakum S, Cavanna AE. The prevalence and clinical characteristics of hypersexuality in patients with Parkinson's disease following dopaminergic therapy: A systematic literature review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016; 25:10-6.
46. Koran LM, Faber RJ, Aboujaoude E, Large MD, Serpe RT. Estimated prevalence of compulsive buying behavior in the United States. *Am J Psychiatry.* 2006;163(10):1806-12.
47. Leite PL, Silva AC. Prevalence study of compulsive buying in a sample with low individual monthly income. *Trends Psychiatry Psychother.* 2015;37(4):209-12.
48. Maraz A, Griffiths MD, Demetrovics Z. The prevalence of compulsive buying: a meta-analysis. *Addiction.* 2016;111(3):408-19.
49. Duroy D, Gorse P, Lejoyeux M. Characteristics of online compulsive buying in Parisian students. *Addict Behav.* 2014;39(12): 1827-30.
50. Villardefrancos E, Otero-López JM. Compulsive buying in university students: its prevalence and relationships with materialism, psychological distress symptoms, and subjective well-being. *Compr Psychiatry.* 2016;65:128-35.
51. Kornstein SG. Epidemiology and Recognition of Binge-Eating Disorder in Psychiatry and Primary Care. *J Clin Psychiatry.* 2017;78 Suppl 1:3-8.
52. Souza da Silva T, Bisi Molina MD, Antunes Nunes MA, Perim de Faria C, Valadão Cade N. Binge eating, sociodemographic and lifestyle factors in participants of the ELSA-Brazil. *J Eat Disord.* 2016;4:25. eCollection 2016.

53. Micali N, Martini MG, Thomas JJ, Eddy KT, Kothari R, Russell E, Bulik CM, Treasure J. Lifetime and 12-month prevalence of eating disorders amongst women in mid-life: a population-based study of diagnoses and risk factors. *BMC Med.* 2017;15(1):12.
54. Isaias IU, Siri C, Cilia R, De Gaspari D, Pezzoli G, Antonini A. The relationship between impulsivity and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008. 15;23(3):411-5.
55. de Chazeron I, Llorca PM, Chéreau-Boudet I, Blanc O, Perriot J, Ouchchane L, Ulla M, Debilly B, Derost P, Durif F. Hypersexuality and pathological gambling in Parkinson's disease: A cross-sectional case-control study. *Mov Disord* 2011; 26 (11): 2127-30.
56. Erga AH, Alves G, Larsen JP, Tysnes OB, Pedersen KF. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest Study. *J Parkinson's Dis* 2017; 7(1):183-91.
57. Saito EK, Diaz N, Morrow J, Chung J, McMurtray A. Lower frequency of comorbid medical disorders related to poor impulse control in Parkinson's than Alzheimer's disease. *Curr Aging Sci.* 2016; 9(1):57-60.
58. Lee A, Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurol Clin.* 2016; 34(4):955-65.
59. Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, de Souza M, Shafro A, Fox SH, Duff-Canning S, Lang AE, Zurowski M. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2007; 64(2):212-6.
60. Voon V, Gao J, Brezing C, Symmonds M, Ekanayake V, Fernandez H, Dolan RJ, Hallett M. Dopamine agonists and risk: impulse control disorders in Parkinson's disease. *Brain.* 2011; 134(Pt 5):1438-46.
61. Voon V, Sohr M, Lang AE, Potenza MN, Siderowf AD, Whetteckey J, Weintraub D, Wunderlich GR, Stacy M. Impulse control disorders

- in Parkinson disease: a multicenter case-control study. *Ann Neurol*. 2011; 69(6):986-96.
62. Garlovsky JK, Simpson J, Grünewald RA, Overton PG. Impulse control disorders in Parkinson's disease: Predominant role of psychological determinants. *Psychol Health*. 2016; 31(12):1391-414.
63. Joutsa J, Martikainen K, Vahlberg T, Voon V, Kaasinen V. Impulse control disorders and depression in Finnish patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012; 18(2):155-60.
64. Vela L, Martínez Castrillo JC, García Ruiz P, Gasca-Salas C, Macías Macías Y, Pérez Fernández E, Ybot I, Lopez Valdés E, Kurtis MM, Posada Rodriguez IJ, Mata M, Ruiz Huete C, Eimil M, Borrue C, Del Val J, López-Manzanares L, Rojo Sebastian A, Marasescu R. The high prevalence of impulse control behaviors in patients with early-onset Parkinson's disease: A cross-sectional multicenter study. *J Neurol Sci*. 2016; 368:150-4.
65. Ramírez Gómez CC, Serrano Dueñas M, Bernal O, Araoz N, Sáenz Farret M, Aldinio V, Montilla V, Micheli F. A Multicenter Comparative Study of Impulse Control Disorder in Latin American Patients with Parkinson Disease. *Clin Neuropharmacol*. 2017; 40(2):51-5.
66. Cormier F, Muellner J, Corvol JC. Genetics of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2013; 120(4):665-71.
67. Eisenegger C, Knoch D, Ebstein RP, Gianotti LR, Sándor PS, Feh. Dopamine receptor D4 polymorphism predicts the effect of L-DOPA on gambling behavior. *Biol Psychiatry*. 2010; 67(8):702-6.
68. Zainal Abidin S, Tan EL, Chan SC, Jaafar A, Lee AX, Abd Hamid MH, Abdul Murad NA, Pakarul Razy NF, Azmin S, Ahmad Annuar A, Lim SY, Cheah PS, Ling KH, Mohamed Ibrahim N. DRD and GRIN2B polymorphisms and their association with the development of impulse control behaviour among Malaysian Parkinson's disease patients. *BMC Neurol*. 2015; 15:59.

69. Krishnamoorthy S, Rajan R, Banerjee M, Kumar H, Sarma G, Krishnan S, Sarma S, Kishore A. Dopamine D3 receptor Ser9Gly variant is associated with impulse control disorders in Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016; 30:13-7.
70. Kraemmer J, Smith K, Weintraub D, Guillemot V, Nalls MA, Cormier-Dequaire F, Moszer I, Brice A, Singleton AB, Corvol JC. Clinical-genetic model predicts incident impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016; 87(10):1106-11.
71. Castro-Martínez XH, García-Ruiz PJ, Martínez-García C, Martínez-Castrillo JC, Vela L, Mata M, Martínez-Torres I, Feliz-Feliz C, Palau C, Hoenicka J. Behavioral addictions in early-onset Parkinson disease are associated with DRD3 variants. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018; 49:100-3.
72. Vallelunga A, Flaibani R, Formento-Dojot P, Biundo R, Facchini S, Antonini A. Role of genetic polymorphisms of the dopaminergic system in Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18(4):397-9.
73. Lim S, Ha J, Choi SW, Kang SG, Shin YC. Association study on pathological gambling and polymorphisms of dopamine D1, D2, D3, and D4 receptor genes in a Korean population. *J Gambli Stud.* 2012;28(3):481-91.
74. Garcia-Ruiz PJ, Martinez Castrillo JC, Alonso-Canovas A, Herranz Barcenas A, Vela L, Sanchez Alonso P, Mata M, Olmedilla Gonzalez N, Mahillo Fernandez I. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014; 85(8):840-4.
75. Martinkova J, Trejbalova L, Sasikova M, Benetin J, Valkovic P. Impulse control disorders associated with dopaminergic medication in patients with pituitary adenomas. *Clin Neuropharmacol.* 2011; 34(5):179-81.
76. Bancos I, Nannenga MR, Bostwick JM, Silber MH, Erickson D, Nippoldt TB. Impulse control disorders in patients with dopamine agonist-treated

- prolactinomas and nonfunctioning pituitary adenomas: a case-control study. *Clin Endocrinol.* 2014;80(6):863-8.
77. Cornelius JR, Tippmann-Peikert M, Slocumb NL, Frerichs CF, Silber MH. Impulse control disorders with the use of dopaminergic agents in restless legs syndrome: a case-control study. *Sleep.* 2010;33 (1):81-7.
78. Voon V, Schoerling A, Wenzel S, Ekanayake V, Reiff J, Trenkwalder C, Sixel-Döring F. Frequency of impulse control behaviours associated with dopaminergic therapy in restless legs syndrome. *BMC Neurol.* 2011;11:117. doi: 10.1186/1471-2377-11-117.
79. Silveira-Moriyama L, Evans AH, Katzenschlager R, Lees AJ. Punding and dyskinesias. *Mov Disord.* 2006; 21(12):2214-7.
80. Pettorruso M, Fasano A, De Risio L, Ricciardi L, Di Nicola M, Martinotti G, Janiri L, Bentivoglio AR. Punding in non-demented Parkinson's disease patients: Relationship with psychiatric and addiction spectrum comorbidity. *J Neurol Sci.* 2016; 15;362:344-7.
81. Fasano A, Petrovic I. Insights into pathophysiology of punding reveal possible treatment strategies. *Mol Psychiatry.* 2010; 15(6):560-73.
82. Evans AH, Stegeman JR. Punding in patients on dopamine agonists for restless leg syndrome. *Mov Disord.* 2009;24(1):140-1.
83. Nguyen FN, Pauly RR, Okun MS, Fernandez HH. Punding as a complication of brain stem stroke? Report of a case. *Stroke.* 2007; 38(4):1390-2.
84. Lin CI, Lin YC, Lien WC, Hsieh PC, Lin SH, Kuan TS. Punding following posterior cerebral artery infarction: a case report and literature review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:981-5.
85. Pettorruso M, Di Nicola M, De Risio L, Fasano A, Martinotti G, Conte G, Bentivoglio AR, Janiri L. Punding behavior in bipolar disorder type 1: case report. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2014;26(4):E8-9. doi: 10.1176/appi.neuropsych.13090217.

86. Fasano A, Barra A, Nicosia P, Rinaldi F, Bria P, Bentivoglio AR, Tonioni F. Cocaine addiction: from habits to stereotypical-repetitive behaviors and punding. *Drug Alcohol Depend.* 2008 Jul 1;96(1-2):178-82.
87. Rylander G. Psychoses and the punding and choreiform syndromes in addiction to central stimulant drugs. *Psychiatr Neurol Neurochir.* 1972; 75(3):203-12.

Clinical and epidemiological factors associated with impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease.

Antonio Pedro Vargas¹

Luiz Sérgio Vaz²

Christian Marques Couto³

Alex Reuter⁴

Francisco Eduardo Costa Cardoso⁵

¹Rede SARAHA de Hospitais de Reabilitação, Departamento de Neurologia, Belo Horizonte, MG, Brazil

²Rede SARAHA de Hospitais de Reabilitação, Departamento de Estatística, Belo Horizonte, MG, Brazil.

³Rede SARAHA de Hospitais de Reabilitação, Departamento de Neurologia, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

⁴Rede SARAHA de Hospitais de Reabilitação, Departamento de Psicologia, Belo Horizonte, MG, Brazil

⁵Universidade Federal de Minas Gerais, Unidade de Distúrbios do Movimento, Departamento de Medicina Interna, Serviço de Neurologia, Belo Horizonte MG, Brazil.

Abstract.

Introduction: Behavioral changes characterized by impulsivity (impulse control disorder - ICD), repetitive unintentional repetitive behaviors (punding) and the compulsive use of dopaminergic medications at doses greater than therapeutically necessary, along with symptoms of intoxication and a hypomanic state (dopaminergic dysregulation syndrome - DDS), have been described in patients with Parkinson's disease (PD). These conditions have clinical and pathophysiological similarities to substance abuse disorders and may be considered behavioral addiction disorders related to the use of levodopa or dopaminergic agonists. The pathophysiology is still not fully understood, but it seems to be related to abnormal dopaminergic stimulation of the mesolimbic pathways.

Objective: The aim of this study was to verify the prevalence of ICD, DDS and punding in a cohort of PD patients; the associated clinical and demographic factors, including severity and disability; and the relationships with other neuropsychiatric disorders, socioeconomic factors, and dopaminergic drug use.

Methods: A cross-sectional study was carried out with 207 PD patients consecutively admitted to the neurology outpatient clinic of SARAH Rehabilitation Hospitals in Belo Horizonte and Rio de Janeiro. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) was used to evaluate clinical features of PD. The Hoehn & Yahr scale was used to assess severity, and the Schwab and England scale was used to assess the disability experienced in daily living activities. Information regarding the socioeconomic profile, drug use, comorbidities, and family history of the patients was obtained through an interview using a structured questionnaire developed by the authors. Cognitive evaluation was performed using the Mini-Mental State examination, Frontal Assessment Battery (FAB), and Scale to Measure the Effects of Parkinson's disease – Cognition (SCOPA-cog). The presence of neuropsychiatric disorders, including depression, mania, suicide risk, obsessive-compulsive disorder, anxiety, psychosis, antisocial personality, alcohol, and psychoactive substance use, were screened using the MINI-PLUS examination. The Geriatric Depression Scale and Beck Depression Inventory were used to assess the presence of a mood disorder. DDS, ICD and punding were diagnosed based on clinical criteria after application of the Minnesota Impulsive Disorders Interview for screening. Patients

with and without impulse control disorders were compared. Descriptive statistical analysis was performed to determine the characteristics of the study population and the prevalence of the described variables. Fisher's exact test and Student's t-test were used for univariate analysis of the association between variables. All independent variables with a significance level of 0.80 ($p < 0.20$) were tested using logistic regression analysis, and the level of significance was set to $p < 0.05$.

Results: ICD was identified in 16.9% of the patients (compulsive buying in 7.7%, binge eating in 6.7%, gambling disorder in 5.8%, hypersexuality in 4.3%, more than one ICD in 5.8%); punding was observed in 5.3%, and DDS was identified in 3.4%. ICD was more common in patients taking a dopaminergic agonist, particularly patients taking high doses (the estimated risk of ICD increased by approximately 23% with each 0.25 mg pramipexole tablet). Additional variables associated with ICD were the antecedent of gambling disorder ($p < 0.001$), antisocial personality disorder ($p = 0.019$), DDS ($p = 0.015$), moderate disability (50% -70%) measured by the Schwab and England activities of daily living scale ($p = 0.002$), low semantic fluency ($p = 0.002$), and better performance on the backward digit span ($p = 0.002$). A family history of PD decreased the risk of ICD ($p = 0.013$). Punding was associated with unmarried status ($p = 0.004$), current or previous smoking ($p = 0.009$), increasing dyskinesia duration ($p = 0.02$), antisocial personality disorder ($p = 0.006$), and moderate disability (50-70%) measured by the Schwab and England activities of daily living scale ($p = 0.005$). DDS was associated with dyskinesias ($p = 0.020$) and psychotic disorder ($p = 0.022$).

Conclusions: Overall, ICDs are not uncommon in PD patients. ICD seems to be mainly related to genetic and personal predispositions. Antecedents of problematic or gambling disorder prior to PD onset and some neuropsychological characteristics were associated with ICD. Family history of PD was inversely correlated with ICD. Dopaminergic agonist use was also important. Thus, exposure to PD pharmacotherapy may enable a personality trait and/or subclinical abnormal behaviors to become a clinically relevant disorder. Punding and DDS may be more related to PD evolution. These conditions are especially associated with dyskinesia, suggesting a common pathophysiological mechanism.

Keywords: Parkinson's disease, impulse control disorders, dopamine dysregulation syndrome, punding, levodopa, dopamine agonist, impulsivity, compulsive buying, binge eating, gambling disorder, hypersexuality

Introduction

Impulsivity is defined as a predisposition to rapid, unplanned reactions to internal or external stimuli before completely processing information, a lack of regard to long-term consequences, and a decreased sensitivity to their negative aspects.^{1,2} Impulsivity plays an important role in normal behavior and in many neuropsychiatric conditions, and debate exists regarding the factors that differentiate the socially acceptable behavior from the dysfunctional comportment.²

Impulsivity is the main symptom of impulse control disorders (ICD), which are characterized by repetitive and compulsive engagement in activities despite their adverse consequences.^{3,4} The execution of the problem behavior is pleasant, although the patients may have feelings of guilt. ICD resembles obsessive-compulsive disorders because patients have difficulty in resisting an urge to engage in behaviors that interfere with their usual activities.⁴ In fact, many patients describe an initial hedonic or impulsive drive prompting their repetitive behavior, but, with time, these acts may become less pleasurable and more compulsive or automatic.³⁻⁵ ICD also shares similarities with drug addiction, including frequent failed attempts to interrupt the behavior, symptoms of tolerance, and withdrawal.⁵ The mesolimbic dopaminergic pathway seems to play a central role in the development of ICD by linking the addictive behavior to reward sensations derived from dopamine release.⁵

Behavioral abnormalities with impulsive-compulsive features have been observed in patients receiving dopaminergic treatments for pituitary adenoma,⁶ restless leg syndrome,⁷ and Parkinson's disease (PD)^{3,7}. ICDs frequently reported by patients with PD include gambling disorder, compulsive buying, abnormal sexual behaviors, and eating behaviors, also known as binge eating.^{3,8} Other reported compulsive behaviors include dopamine dysregulation syndrome (DDS) (addictive and compulsive overuse, especially of levodopa) and punding (stereotyped and repetitive non-goal-oriented behaviors).⁹

Differences in frequencies of ICD and related disorders in patients with PD have already been observed in populations from various countries, and methodological, environmental and cultural factors may be responsible for these findings.^{4,8-11}

Objective

The main aim of this study was to evaluate the prevalence of ICD and related disorders in a cohort of PD patients and analyze the association of these disturbances with the use of dopaminergic, antidepressant, antipsychotic and anxiolytic medicines; current or previous use of alcohol, tobacco and psychotropic substances; and PD clinical characteristics; neuropsychiatric co-morbidities and socio-demographic conditions.

Methods

This study used a cross-sectional design. Patients were recruited from two units at the SARA Network of Rehabilitation Hospitals in Belo Horizonte and Rio de Janeiro between December 2012 and December 2016. All PD patients consecutively admitted to the neurologic ambulatory center were evaluated. The study was approved by the Hospital's Ethics Committees, and all participants provided written informed consent.

PD was diagnosed according to criteria established by UK Brain Bank Society.¹² Patients with atypical signs and symptoms, characteristics of other forms of parkinsonism, and those taking neuroleptics or calcium channel blockers in the six months preceding the evaluation were not included.

Clinical evaluation was performed using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).¹³⁻¹⁵ Dyskinesias and fluctuations were assessed using the UPDRS complications of treatment section. The Hoehn & Yahr (HY) scale was used to assess PD severity.¹⁶ The Scale of Daily Living Activities developed by Schwab and England (SE) was used to assess dependence.¹⁷

Demographic and clinical information was obtained through a questionnaire developed by the authors including questions about social aspects; comorbidities;

use of tobacco, alcohol and psychotropic drugs; medicines; family history of PD and substance dependence.

The levodopa equivalent daily dose (LEDD) was calculated according to the following formula: regular levodopa + (slow release levodopa X 75) X 0.25 if patients were using tolcapone or entacapone + (pramipexole X 65.5) + (pergolide X 100) + (ropinirole X 16.67) + (bromocriptine + or – 10).¹⁸

The Mini-Mental State Examination (MMSE) was used as a screening instrument for general cognitive dysfunction,¹⁹ and the Frontal Assessment Battery (FAB) was used to assess executive function.²⁰⁻²² Patients were also evaluated using the Scale to Measure the Effects of Parkinson's disease – Cognition (SCOPA-Cog), which assesses orientation, attention, working memory, semantic memory, learning, thinking, executive and visual-spatial functions.^{19,23}

Psychiatric co-morbidities were evaluated by the MINI-PLUS, a brief standardized diagnostic interview that explores the major disorders of Axis I of DSM-IV.^{24,25} This tool was used to assess the presence of major depressive episodes, dysthymia, suicide risk, manic and hypomanic episodes, obsessive-compulsive disorder, alcohol and substance use, psychotic disorder, generalized anxiety, and antisocial personality disorder.

The Geriatric Depression Scale (GDS)^{26,27} and Beck Depression Inventory (BDI)^{26,28} were used to assess mood disorders. A GDS cut-off value of 6 was used as the criterion for clinically significant depression, as it showed good sensitivity (90%) and specificity (70%).²⁷ A cut-off value of 8 was used for a depression screen in the BDI, 17 for diagnosis, and 30 for severe depression.^{28,29}

Impulse control behaviors (ICB)

ICB was diagnosed based on clinical criteria and patients responses to specific questionnaires that considered the current or past presence of these behaviors in a maximum period of six months preceding the assessment.⁸ The interview was preferentially applied to patients. Relatives and caregivers were also interviewed because patients often deny or neglect these behaviors.⁹ A modified questionnaire based on Minnesota Impulsive Disorders Interview (MIDI) was used to screen for ICD

and punding.³⁰ Patients were also evaluated using the South Oaks Gambling Screen (SOGS) to investigate the presence of gambling disorder.³¹⁻³² DDS was screened using a questionnaire based on the Giovannoni criteria.³³ Diagnoses of ICD and punding were considered if symptoms persisted for more than a month and induced some patient or family stress or interfered with professional or personal activities.³⁴

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. (IBM Corp. Released 2011, Armonk, NY, USA), and R package Logistf, version 2.12.1. R 3.1.0 for Windows (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL). The data were submitted to an exploratory analysis to obtain the characteristics of the studied population and the prevalence of the described variables. Frequencies are expressed as absolute values and percentages. Quantitative results are presented as the means and standard deviations (SD), or for skewed data, as medians with ranges or interquartile ranges (IQRs). The differences between patients with PD presenting with and without ICB were evaluated using the likelihood ratio (LR) test, Fisher's exact test (expected frequencies less than 5), or Wald test when nominal variables were analyzed; the Mantel-Haenzel test for trends when ordinal variables were assessed; and Student's t-test for independent samples, after assessing the equality of variance for continuous variables using Levene's test.

A multivariate logistic regression model was established to estimate the effects of dopaminergic drug treatments, adjusted for medical and neuropsychiatric comorbidities, the sociodemographic profile, years of PD evolution, severity, dependence, dyskinesias, and alcohol, tobacco and substance use. The following criteria were used in the multivariate analysis: a) p-value less than 0.20 for the selection of candidate independent variables and b) the relevance of clinical variables, even if they did not show statistical significance. All statistical tests were two-tailed, and probabilities less than 0.05 were considered significant. Associations between variables in the uni- and multivariate analyses are presented as odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs).

The logistic regression coefficients (β) were estimated using the maximum likelihood estimation method. For response variables with a prevalence of less than

10%, Firth's Logistic Regression analysis was used. This method estimates the regression coefficients by penalizing the maximum likelihood function. In addition to being suitable for low prevalence situations, Firth's method is also applicable when the frequency of the dependent variable is equal to 0 in one of the categories of the predictor variable (separation problem). A traditional logistic regression analysis does not converge to estimated coefficients when faced with the separation problem. Orthogonal contrasts were used to estimate linear and quadratic effects of ordinal three-categorical variables on ICD and their related behaviors.

Results

This study was carried out on 207 PD patients, most of whom (72.5%) lived in Belo Horizonte or in its metropolitan area. The mean age was 64.1 years (SD 11.0, range 27-89 years). The average age at PD onset was 56.6 years (SD 11.4, range 13-82 years), and the disease duration was 7.6 years (SD 5.8, range 6 months to 35 years). Male patients composed 57.5% of the sample. Additional demographic features are given in table 1.

Most patients were classified as suffering from mild to moderate PD (median HY score of 2; HY-stage 1: 3.4%; HY-stage 1.5: 7.2%, HY-stage 2: 56.0%; HY-stage 2.5: 12.6%; HY-stage 3: 12.1%; HY-stage 4: 5.3%; and HY-stage 5: 3.4%). The mean score on the UPDRS motor section was 31 (SD 15, range 5-85). Dyskinesia was present in 81 patients (39.1%). The median SE score was 80 (range 10-100, IQR 70-90).

Arterial hypertension, diabetes and osteoarticular disorders (46.9%, 12.6% and 62.8%, respectively) were the most common co-morbidities. Sleep disturbances were present in 68.1% of patients. Sexual disorders were reported in 62.8% of the patients (low libido 38.2%, erectile dysfunction 19.3%, and increased libido 5.3%).

A family history of PD was reported by 26.1% patients. Notably, 59.4% of patients had relatives affected by alcoholism, drug addiction or gambling.

Table 1 – Baseline demographic and PD characteristics correlates of ICD : univariate analysis

Characteristics	All (207)	Current ICD (35)	No Current ICD (172)	p value ¹
Male sex	119 (57.5%)	22 (62.9%)	97 (56.4%)	0.479 ^{LR}
Age (mean, SD)	64.1 (11.0)	63.4 (9.3)	64.3 (11.4)	0.214 ^t
Married	143 (69.1%)	23 (65.7%)	120 (69.8%)	0.639 ^{LR}
Living in BH and its metropolitan area	150 (72.5%)	27 (77.1%)	123 (71.5%)	0.490 ^{LR}
Employed	36 (17.4%)	6 (17.1%)	30 (17.4%)	0.966 ^{LR}
Education (years of education)	8.2 (5.1)	8.0 (4.6)	8.3 (5.2)	0.786 ^t
Religion				0.661 ^w
Catholic	150 (72.5%)	24 (68.6%)	126 (73.3%)	
protestant	42 (20.3%)	9 (25.7%)	33 (19.2%)	
Co-morbidity				
Osteoarticular disorders	130 (62.8%)	26 (74.3%)	104 (60.5%)	0.115 ^{LR}
Arterial hypertension	97 (46.9%)	15 (42.9%)	82 (47.7%)	0.602 ^{LR}
Diabetes mellitus	26 (12.6%)	4 (11.4%)	22 (12.8%)	1.000 ^{LR}
Other neurologic diseases	43 (25.0%)	12 (34.3%)	55 (26.6%)	0.267 ^{LR}
Sexual dysfunction				0.004^m
Decreased libido	119 (57.8%)	15 (42.9%)	104 (60.8%)	
Increased libido	11 (5.3%)	6 (17.1%)	5 (2.9%)	
PD duration	7.6 (5.8)	8.9 (5.6)	7.3 (5.8)	0.145 ^t
Age at the onset of PD symptoms	56.5 (11.4)	54.5 (10.3)	57.0 (11.6)	0.244 ^t
UPDRS total	56.5 (24.7)	61.6 (26.4)	55.6 (24.3)	0.191 ^t
UPDRS I – Mentation, behavior and mood				
Intellectual Impairment				0.503 ^m
Mild or moderate (1+2)	94 (54.7%)	20 (57.1%)	114 (55.1%)	
Severe (3+4)	6 (3.5%)	2 (5.7%)	8 (3.9%)	
Thought disorder				0.943 ^m
Vivid dreaming (1)	82 (47.7%)	14 (40%)	96 (46.4%)	
Hallucinations(2+3+4)	27 (15.7%)	7 (20%)	34 (16.4%)	
Depression				0.666 ^m
Periods of sadness	66 (38.4%)	15 (42.9%)	81 (39.1%)	
Sustained depression	11 (6.4%)	4 (11.4%)	15 (7.2%)	
Sustained depression with vegetative symptoms	31 (18%)	4 (11.4%)	35 (16.9%)	
Depression with suicidal thoughts	13 (7.6%)	4 (11.4%)	17 (8.2%)	
Motivation-Initiative impairment				0.452 ^m
Mild or moderate (1+2)	94 (54.7%)	20 (57.1%)	114 (55.1%)	
Severe (3+4)	6 (3.5%)	2 (5.7%)	8 (3.9%)	
UPDRS II –activities of daily living	16.3 (8.4)	18.4 (9.7)	15.9 (8.1)	0.107 ^t
UPDRS III – motor examination	31.4 (14.5)	32.4 (15.8)	31.2 (14.3)	0.667 ^t

UPDRS clinical fluctuations (off duration)				0.008^m
None	88 (42.5%)	6 (17.1%)	82 (47.7%)	
Up to 50%	98 (47.3%)	25 (71.4%)	73 (42.4%)	
More than 50%	21 (10.1%)	4 (11.4%)	17 (9.9%)	
UPDRS dyskinesias – disability				0.264 ^m
Mildly disabling	11 (6.4%)	3 (8.6%)	14 (6.8%)	
Moderately disabling	9 (5.2%)	5 (14.3%)	14 (6.8%)	
Severely disabling	8 (4.7%)	1 (2.9%)	9 (4.3%)	
Completely disabled	3 (1.7%)	1 (2.9%)	4 (1.9%)	
UPDRS dyskinesias – duration				< 0.001^m
None	126 (60.9%)	14 (40%)	112 (65.1%)	
Up to 50%	60 (29%)	12 (34.3%)	48 (27.9%)	
More than 50%	21 (10.1%)	9 (25.7%)	12 (7%)	
UPDRS early morning dystonia	64 (30.9%)	15 (42.9%)	49 (28.5%)	0.101 ^{LR}
UPDRS orthostasis	53 (25.6%)	14 (40%)	39 (22.7%)	0.039^{LR}
UPDRS sleep disturbances	141 (68.1%)	26 (74.3%)	115 (66.9%)	0.383 ^{LR}
HY				0.017^m
HY 1-1.5	22 (10.6%)	2 (5.7%)	20 (11.6%)	
HY 2-3	167 (80.7%)	26 (74.3%)	141 (82%)	
HY 4-5	18 (8.7%)	7 (20%)	11 (6.4%)	
SE				0.112 ^m
10-40%	16 (7.7%)	2 (5.7%)	14 (8.1%)	
50-70%	60 (29%)	17 (48.6%)	43 (25%)	
80-100%	131 (63.3%)	16 (45.7%)	115 (66.9%)	
Family history of PD	54 (26.1%)	5 (14.3%)	49 (28.5%)	0.066^{LR}

PD = Parkinson's disease; ICD = impulse control disorders; UPDRS = Unified Parkinson's disease Rating Scale; HY = Hoehn and Yahr scale; SE Schwab and England activities of daily living scale.

¹ Between-group comparison of current ICD with no current ICD: Likelihood Ratio Test (LR), Fischer Exact test (F), Wald chi-square test (w), Mantel-Haenszel test of trend (m) and Student t-test (t).

Treatment and drug consumption

Regarding treatment (table 2), 186 (89.9%) patients were taking levodopa, 79 (38.2%) were taking dopamine agonists (mainly pramipexole) and 167 (80.7%) were taking other antiparkinsonian medications, including entacapone (8.2%), amantadine (30.0%), anticholinergics (12.6%) and monoamine oxidase B (MAO-B) inhibitors (7.2%). The mean total LEDD was 543.4 mg (SD 338.8 mg). For patients taking levodopa, the mean daily dosages and LEDD were 556.5 mg (SD 290.8 mg) and 596.4 mg (SD 314.8 mg), respectively. For patients taking a dopamine agonist, the mean daily pramipexole dosage and LEDD were 1.95 mg (SD 1.27 mg) and 614.6 mg (SD 387.4 mg), respectively. Patients taking dopamine agonists had a higher

LEDD than those not taking these medications (614.6 ± 387.4 mg vs. 499.5 ± 298.2 mg, $p = 0.025$).

In addition, 12.1% of patients were taking tricyclic antidepressants, 20.3% took selective serotonin-reuptake inhibitors (SSRIs), 6.3% took noradrenalin serotonin-reuptake inhibitors, 6.3% took mirtazapine, 7.2% took trazodone, 18.8% took benzodiazepines, and 4.3% took anti-psychotics (quetiapine and clozapine). Recreational drugs (cannabis and cocaine) were consumed by 3.9% of patients at least once in their lives. Current and former alcohol use was mentioned by 15.9% of patients. A current or previous history of smoking was reported in 6 (2.9%) and 73 (35.3%) patients, respectively.

Neuropsychiatric symptoms

Neuropsychiatric characteristics of the studied population are shown in table 3. The mean MMSE score was 27 (SD 3.4; range 15-30); 12.6% patients scored less than 23. The mean FAB score was 12.6 (SD 3.5; range 3-18). The mean SCOPA-Cog score was 17.7 (SD 7.5; range 3-37); 85 patients scored less than 17.

According to the MINI-PLUS scores, 39.1% patients met the criteria for a major depressive episode, 5.3% for dysthymia, 24.6% for some suicide risk (higher risk, 7.2%), 7.2% for manic and hypomanic episodes, 4.3% for obsessive-compulsive disorder, 15.9% for current or former alcohol use, 21.3% for current or former substance use, 31.4% for a psychotic disorder, 16.4% for generalized anxiety, and 4.8% for antisocial personality disorder.

The mean BDI score was 17.6 (range 0-54). The prevalence rates of depressive symptoms using the BDI score cut-off values of 8, 17, or 30 were 78.3%, 41.5% and 16.9%, respectively. The mean GDS score was 5 (range 0-15). The prevalence of depressive symptoms using GDS score cut-off values of 6 and 11 were 32.9% and 12.6%, respectively. Using SOGS, an antecedent of problematic gambling was reported by 3.4% of patients and a gambling disorder was reported by 3.9% of patients.

Table 2 – Number of individuals and duration of use of drugs (years): univariate analysis of ICD and non ICD PD patients

Characteristics	All (207)	Current ICD (35)	No ICD (172)	p value [†]
Levodopa	186 (89.9%)	33 (94.3%)	153 (89%)	0.504 [†]
Duration	5.4 (5.2)	6.1 (4.1)	5.2 (5.4)	0.369 ^t
LEDD (mg)	596.4 (314.8)	690.2 (347.2)	576.1 (304.9)	0.059 ^t
Dopamine agonist	79 (38.2%)	22 (62.9%)	57 (33.1%)	0.001 ^{LR}
Duration	1.7 (3.2)	3.3 (4.0)	1.4 (2.9)	0.011 ^t
LEDD (mg)	614.56 (387.37)	790.3 (371.5)	546.7 (374.7)	0.011 ^t
LEDD pramipexole (mg)	49.5 (82.1)	95.6 (104.5)	40.1 (73.7)	0.005 ^t
COMT-I	17 (8.2%)	6 (17.1%)	11 (6.4%)	0.046 ^f
Duration	0.2 (1.1)	0.9 (2.1)	0.1 (0.6)	0.027 ^t
MAO-B-i	15 (7.2%)	3 (8.6%)	12 (7%)	0.723 ^f
Duration	0.2 (1.0)	0.4 (1.6)	0.1 (0.8)	0.417 ^t
Amantadine	62 (30%)	16 (45.7%)	46 (26.7%)	0.030 ^{LR}
Duration	1.6 (3.5)	2.5 (4.0)	1.4 (3.4)	0.119 ^t
Total LEDD (mg)	543.4(338.8)	653.2(370.0)	521.1(328.7)	0.035 ^t
β-blockers	30 (14.5%)	4 (11.4%)	26 (15.1%)	0.562 ^{LR}
Duration	0.9 (3.1)	0.8 (2.5)	1.0 (3.2)	0.714 ^t
Anticholinergics	26 (12.6%)	5 (14.3%)	21 (12.2%)	0.739 ^{LR}
Duration	0.7 (2.7)	1.0 (3.4)	0.6 (2.5)	0.422 ^t
Benzodiazepine	39 (18.8%)	10 (28.6%)	29 (16.9%)	0.122 ^{LR}
Duration	1.3 (3.7)	2.6 (5.0)	1.0 (3.4)	0.087 ^t
Tricyclic antidepressants	25 (12.1%)	5 (14.3%)	20 (11.6%)	0.666 ^{LR}
Duration	0.4 (2.4)	0.2 (0.9)	0.5 (2.6)	0.512 ^t
SSRI	42 (20.3%)	8 (22.9%)	34 (19.8%)	0.682 ^{LR}
Duration	0.5 (1.6)	1.2 (3.1)	0.3 (0.9)	0.094 ^t
SNRI	13 (6.3%)	2 (5.7%)	11 (6.4%)	0.999 ^f
Duration	0.1 (0.8)	0.2 (0.7)	0.1 (0.8)	0.761 ^t
Mirtazapine	13 (6.3%)	3 (8.6%)	10 (5.8%)	0.465 ^{LR}
Duration	0,1 (0.5)	0.2 (0.8)	0.1 (0.4)	0.303 ^t
Trazodone	15 (7.2%)	3 (8.6%)	12 (7%)	0.723 ^{LR}
Duration	0.1 (0.5)	0.2 (1.0)	0.1 (0.4)	0.365 ^t
Atypical antipsychotics	9 (4.3%)	3 (8.6%)	6 (3.5%)	0.180 ^f
Duration	0.1 (0.4)	0.1 (0.4)	0.1 (0.3)	0.298 ^t

Abbreviations: PD = Parkinson's disease; ICD = impulse control disorders; LEDD = levodopa equivalent daily dose; COMT-I = catechol-O-methyltransferase inhibitor ; MAO-B-i= Monoamine oxidase B inhibitors ; SSRI= selective serotonin reuptake inhibitors; SNRI = serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor.

Table 3 – Neuropsychiatric associated factors of ICD in PD patients: univariate analysis

Characteristics	All	Current ICD	No current ICD	p value ¹
M.I.N.I. (203 patients)				
Major Depressive Episode	81 (39.1%)	14 (40%)	67 (39%)	0.868 ^{LR}
Dysthymia	11 (5.3%)	0 (0%)	11 (6.4%)	0.217 ^{LR}
Suicidality				
Low to moderate	36 (17.4%)	4 (11.4%)	32 (18.6%)	0.126 ^m
Severe	15 (7.2%)	6 (17.1%)	9 (5.2%)	
(Hypo) Manic Episode	15 (7.2%)	6 (17.1%)	9 (5.2%)	0.023 ^{LR}
Obsessive-Compulsive Disorder	9 (4.3%)	2 (5.7%)	7 (4.1%)	0.648 ^{LR}
Current and past Alcohol Abuse And Dependence	33 (15.9%)	8 (22.9%)	25 (14.5%)	0.238 ^{LR}
Psychoactive Substance Use Disorders	24 (11.6%)	9 (25.7%)	15 (8.7%)	0.008 ^F
Psychotic Disorders	65 (31.4%)	15 (42.9%)	50 (29.1%)	0.105 ^{LR}
Anxiety Disorder	34 (16.4%)	5 (14.3%)	29 (16.9%)	0.723 ^{LR}
Antisocial Personality Disorder	10 (4.8%)	4 (11.8%)	6 (3.6%)	0.066 ^{LR}
BDI				
≥ 30	35 (16.9%)	10 (28.6%)	25 (14.5%)	0.054 ^{LR}
GDS				
6 to 10	68 (32.9%)	14 (40%)	54 (31.4%)	0.251 ^m
More than 10	26 (12.6%)	6 (17.1%)	20 (11.6%)	
Current and past smoking	79 (38.2%)	15 (42.9%)	64 (37.2%)	0.533 ^{LR}
M.M.S.E.*	27.0 (3.4)	26.4 (3.6)	27.2 (3.3)	0.220 ^t
FAB*	12.6 (3.5)	11.9 (3.7)	12.8 (3.5)	0.169 ^t
SCOPA-cog*	17.7 (7.5)	15.3 (7.5)	18.2 (7.5)	0.045 ^t
Digit span backward				
0 or 1	51 (24.6%)	11 (32.4%)	40 (23.4%)	0.076 ^w
2 or 3	130 (62.8%)	16 (47.1%)	114 (6.7%)	
4 to 7 (maximum observed: 6)	24 (11.6%)	7 (20.6%)	17 (9.9%)	
Semantic fluency				
1 to 9	41 (20%)	10 (29.4%)	31 (18.1%)	0.060 ^w
10 to 14	78 (38%)	16 (47.1%)	62 (36.3%)	
More than 14	86 (42%)	8 (23.5%)	78 (45.6%)	
Family history of substance addiction and gambling	123 (59.4%)	24 (68.6%)	99 (57.6%)	0.221 ^{LR}
Previous history of problematic gambling	7 (3.4%)	4 (11.4%)	3 (1.7%)	< 0.001 ^w
Previous history of gambling disorder	8 (3.9%)	5 (14.3%)	3 (1.7%)	

Abbreviations: PD = Parkinson's disease; ICD = impulse control disorders, M.I.N.I.= MINI International Neuropsychiatric Interview; MMSE = Mini Mental State Examination; FAB = Frontal Assessment Battery; SCOPA-cog = Scales for Outcomes in Parkinson's disease-cognition; BDI= Beck depression inventor; GDS = The Geriatric Depression Scale. ¹ Between-group comparison of current ICD with no current ICD: Likelihood Ratio Test (LR); Fischer Exact test (F); Wald chi-square test (w); Mantel-Haenszel test of trend (m) and Student t-test (t). Four patients did not respond MINI. *Mean (Standard deviation).

Current ICB

At least one active ICD was identified in 35 (16.9%) patients, with 5.8% of total patients (or 34.3% of those with diagnosis of an ICD) experiencing 2 or more ICDs. Ten patients (4.8%) experienced gambling disorder, 16 (7.7%) compulsive buying, 8 (3.9%) abnormal sexual behaviors, and 14 (6.8%) binge eating. Seven patients (3.4%) were diagnosed with DDS, and 11 (5.3%) patients were diagnosed with punding.

According to the univariate analysis, ICDs were more frequent in patients taking a dopamine agonist (62.9% vs. 33.1% $p = 0.001$), a COMT-inhibitor (17.1% vs. 6.4% $p = 0.046$) or amantadine (45.7% vs. 26.7% $p = 0.030$). Higher mean total and pramipexole LEDDs were observed in patients with ICD (653.2 mg vs. 521.1 mg, $p = 0.035$; and 95.6 vs. 40.1 mg, $p = 0.005$, respectively).

Patients with concurrent diagnoses of PD and ICD were moderately disabled. The SE score differed between the two groups; patients with ICD were more likely to have an SE score of 50%-70% (48.6% vs. 29.0% $p = 0.005$). A greater number of patients with ICD had orthostasis (40.0% vs. 22.7% $p = 0.039$).

Compared with patients without ICD, patients with the disturbance had experienced current or previous manic and hypomanic episodes (17.1% vs. 5.2% $p = 0.023$), current or previous substance use (25.7% vs. 8.7% $p = 0.008$), and a previous personal history of problematic or gambling disorder (11.4% vs. 1.7% $p = 0.007$; 14.3% vs. 1.7% $p < 0.001$). Patients with ICD presented a lower mean SCOPA-Cog score than patients without ICD (15.3 vs. 18.2; $p = 0.045$).

Using a significance level less than 0.20 in the univariate analysis, patients with ICD had more severe depression, as diagnosed with the BDI (score > 30 - 28.6% vs. 14.5%, $p = 0.054$); however, a consistent finding was not observed when depression was screened using other instruments, including the MINI and GDS. Patients with ICD had a higher BDI score (21 vs. 17 $p = 0.069$), a previous antisocial personality disorder diagnosis (11.8% vs. 3.6% $p = 0.066$). Better performance on the inverse digit span test was observed in patients with ICD ($p = 0.076$), although semantic fluency was worse ($p = 0.060$). A family history of PD was more frequently associated with patients without ICD (28.5% vs. 14.3% $p = 0.066$).

According to the results of the univariate analysis, patients with punding were unmarried (OR for married patients 0.234, 95% CI = 0.066-0.832; $p = 0.037$), diagnosed with other neurological diseases (OR 3.60, 95% CI = 1.052-12.317; $p = 0.043$), had a current or past smoking habit (OR 4.695, 95% CI = 1.207-18.264; $p = 0.023$), a greater number of dyskinesias (more than 50% of walking day: OR 7.178, 95% CI 1.641-31.402; $p = 0.023$), and psychotic symptoms (OR 4.043, 95% CI = 1.139-14.347; $p = 0.040$). Punding was more frequent (63.6%) in patients with a 50-70% SE rating; 36.4% of patients had scores of 80-100%, and no patients scored 0 to 40% range. Punding was associated with a longer duration of PD motor symptoms (10.73 ± 7.85 vs. 7.40 ± 5.59 ; $p = 0.006$).

Patients with DDS displayed a longer PD illness duration ($p = 0.001$), higher levodopa LEDD ($p = 0.021$), a longer duration of amantadine use ($p < 0.001$), dysfunctional ($p = 0.006$) and painful dyskinesia ($p = 0.004$) and, according to the $p = 0.20$ criteria, a current or past history of mania ($p = 0.086$) and severe depressive symptoms (BDI) ($p = 0.102$) and a high suicide risk ($p = 0.072$).

We performed multiple logistic regression analyses on the entire sample to assess the independent effect of variables selected based on the significant correlates of disorders in PD in prior analyses (tables 4-10). Dopamine agonist use and its LEDD were independently associated with ICD. The estimated risk of ICD increases by 1% for each agonist LEDD unit (in mg), and approximately 23% for each 0.25 mg pramipexole tablet. Patients with ICD were 8 times more likely to be diagnosed with antisocial personality disorder ($p = 0.019$). Persons with a history of problematic or gambling disorder prior to PD onset were more likely to have ICD (4.1 times). DDS increased the risk of ICD 15-fold ($p = 0.015$, 95% CI = 1.699-130.941).

Moderate disability, as measured by the SE scale, was associated with ICD. The linear effect was positive and significant ($\beta = 2.599$, $p = 0.025$), indicating an increased risk across the scale categories. The quadratic effect was negative and significant ($\beta = -2.343$, $p = 0.002$), indicating a maximum ICD risk in the category of 50% to 70% (1.9 times) than in the adjacent category 10% to 40%.

Table 4 – Multivariable analysis of ICD correlates - Presence of ICD (n=35; 16.9%)

Variables	OR (95% CI)	p value
Family history of PD	0.153 (0.035 – 0.672)	0.013
Presence of antisocial Personality Disorder	8.178 (1.411 – 47.4)	0.019
Agonist LEDD	1.013 (1.007 – 1.019)	< 0.001
SE		
Linear effect	13.449 (1.382 – 130.882)	0.025
Quadratic effect	0.097 (0.022 – 0.429)	0.002
Inverse digits		
Linear effect	10.761 (2.445 - 47.363)	0.002
Quadratic effect	2.369 (0.98 – 5.728)	0.056
Semantic fluency		
Linear effect	0.104 (0.025 – 0.431)	0.002
Quadratic effect	0.501 (0.204 – 1.226)	0.130
Previous history of problematic or gambling disorder		
Linear effect	31.792 (5.783 – 174.773)	0.001
Quadratic effect	1.649 (0.200 – 13.627)	0.643
DDS	14.913 (1.699 – 130.941)	0.015
Constant	0.031 (0.008 – 0.121)	< 0.001

Dependent variable: 1= presence of ICD; 0=No ICD. Abbreviations: PD = Parkinson's disease; ICD = impulse control disorders; DDS=Dopamine Dysregulation Syndrome ; CI = 95% confidence interval; OR= odds ratio. LEDD = levodopa equivalent daily dose. SE Schwab and England activities of daily living scale. Clinical and demographic variables were those with p<0.20 on univariate analysis; only data for significant results are presented.

Table 5 – Multivariable analysis of ICD subgroups correlates - Gambling disorder (n=10; 4.8%)

Variables	OR (95% CI)	p value
Intercept	0.225 (0.086 – 0.509)	< 0.001
Previous history of problematic or gambling disorder		
Linear effect	29.123 (7.997 – 164.557)	< 0.001
Quadratic effect	1.313 (0.267 – 10.785)	0.759
Education		
Linear effect	2.194 (0.551 – 13.497)	0.278
Quadratic effect	0.208 (0.042 – 0.815)	0.025

*Education: less than 4 years; 5 to 8 years; More than 8 years. Abbreviations: PD = Parkinson's disease
Clinical and demographic variables were those with p<0.20 on univariate analysis; only data for significant results are presented.*

Table 6 – Multivariable analysis of ICD subgroups correlates - Compulsive shopping (n=16 ; 7.7%)

Variables	OR (95% CI)	p value
Intercept	0.554 (0.129 – 2.36)	0.424
Years of PD	0.856 (0.703 – 0.997)	0.044
UPDRS dyskinesias – duration		
Linear effect	5.735 (1.748 – 20.7)	0.004
Quadratic effect	1.067 (0.412 – 2.905)	0.894
Off duration (>50% of walking day)		
Linear effect	1.754 (0.364 – 8.025)	0.464
Quadratic effect	0.279 (0.066 – 0.882)	0.029
Suicidality		
Linear effect	8.14 (2.583 – 30.655)	0.000
Quadratic effect	1.469 (0.504 – 5.197)	0.497

Abbreviations: PD = Parkinson's disease; UPDRS = Unified Parkinson's disease Rating Scale. Clinical and demographic variables were those with p<0.20 on univariate analysis; only data for significant results are presented.

Table 7 – Multivariable analysis of ICD subgroups correlates - Compulsive sexual behavior (n=8; 3.9%)

Variables	OR (95% CI)	p value
Intercept	0 (0 – 0.008)	0.000
Male Sex	8.213 (1.271 – 119.497)	0.025
Family history of PD	0.054 (0 – 0.674)	0.019
Schooling	14.059 (1.979 – 230.797)	0.006
Use of Amantadine	11.531 (1.958 – 117.383)	0.006
Use of Benzodiazepine	8.305 (1.464 – 70.591)	0.017
Dopamine agonist LEDD	1.009 (1.001 – 1.019)	0.038

Schooling: 0=Illiterate or primary ; 1=Secondary or pos-secondary. Abbreviations: CI = 95% confidence interval; OR= odds ratio. LEDD = levodopa equivalent daily dose. Clinical and demographic variables were those with p<0.20 on univariate analysis; only data for significant results are presented.

Table 8 – Multivariable analysis of ICD subgroups correlates - Binge eating (n=14; 6.8%)

Variables	OR (95% CI)	p value
Intercept	0.044 (0.013 – 0.111)	0.000
UPDRS dyskinesias – duration		
Linear effect	4.793 (1.656 – 15.306)	0.004
Quadratic effect	1.343 (0.499 – 4.066)	0.567
BDI	3.744 (1.045 – 13.688)	0.043
Equivalent dose of Dopamine agonist	1.008 (1.001 – 1.015)	0.023
Semantic fluency		
Linear effect	0.306 (0.087 – 0.951)	0.041
Quadratic effect	1.576 (0.567 - 5)	0.392

Abbreviations: UPDRS = Unified Parkinson's disease Rating Scale; BDI= Beck depression inventor ; CI = 95% confidence interval; OR= odds ratio Clinical and demographic variables were those with p<0.20 on univariate analysis; only data for significant results are presented.

Table 9 – Multivariable analysis of DDS correlates - DDS (n=7; 3.4%)

Variables	OR (95% CI)	p value
Intercept	0.014 (0.001 – 0.054)	0.000
UPDRS dyskinesias – duration		
Linear effect	8.707 (1.38 – 289.585)	0.020
Quadratic effect	0.31 (0.038 – 1.145)	0.081
Psychotic disorder	6.487 (1.28 – 64.254)	0.022

Dependent variable: 1=presence of DDS; 0=otherwise. Abbreviations: UPDRS = Unified Parkinson's disease Rating Scale ; CI = 95% confidence interval; OR= odds ratio; OR= odds ratio. Clinical and demographic variables were those with p<0.20 on univariate analysis; only data for significant results are presented.

Table 10 – Multivariable analysis of punding correlates - Punding (n=11; 5.3%)

Variables	OR (95% CI)	p value
Intercept	0.035 (0.004 – 0.153)	0.000
Married	0.137 (0.027 – 0.546)	0.004
Smoking	6.306 (1.568 – 33.381)	0.009
UPDRS dyskinesias – duration		
Linear effect	4.306 (1.269 – 15.955)	0.020
Quadratic effect	1.747 (0.565 – 6.343)	0.342
SE		
Linear effect	3.927 (0.5 - 150.648)	0.218
Quadratic effect	0.116 (0.011 – 0.565)	0.005
Antisocial Personality Disorder (by Q Miniplus)	19.613 (2.529 – 165.838)	0.006

Dependent variable: 1=presence of Punding; 0=otherwise. Abbreviations: PD = Parkinson's disease; DDS = dopamine dysregulation syndrome ; SE Schwab and England activities of daily living scale; CI = 95% confidence interval; OR= odds ratio. Clinical and demographic variables were those with p<0.20 on univariate analysis; only data for significant results are presented.

ICD was associated with low semantic fluency, as assessed by the SCOPA-cog. A significant linear effect was observed ($p = 0.002$). The quadratic effect was not significant ($p = 0.130$). The odds decreased from the first (1.08) to the last category (0.04); thus semantic fluency is an ICD protective factor. However, the best performance on the backward digit span test, which was also assessed using SCOPA-cog, was associated with the odds of developing ICD. Patients who remembered more than 4 backward digits had 15.5 times (95% CI = 2.6-91.5) and 29.4 times greater risks (95% CI = 3.6-237.7) than patients who remembered 2 to 3 or less than 2 digits, respectively. This effect increased linearly.

A family history of PD lowered the patients' risk of developing the disorder ($p = 0.013$), which was estimated at 15.3% of the ICD risk in patients without a parkinsonian family history (95% CI = 0.035-0.672).

We examined each ICD type using Firth's Logistic Regression analysis due to the low prevalence of dependent variables. The demographic and clinical features associated with compulsive buying were an increased dyskinesia duration (linear effect, $p = 0.004$), suicide risk (linear effect, $p < 0.001$), fluctuations in the levodopa effect during the off period greater than 50% and less than 75% in the awake portion of day (quadratic effect, $p = 0.029$). PD duration was inversely correlated with compulsive buying. The risk decreased by 46% for every 5 years of illness.

Binge eating was associated with increased dyskinesia duration (linear effect, $p = 0.004$), BDI scores greater than 30 ($p=0.043$), the dopamine agonist LEED (0.8% increase in risk for each LEED unit in mg, $p = 0.023$) and worse performance on the semantic fluency test in the SCOP-cog (linear effect, $\beta = -1.185$, $p = 0.041$).

Gambling disorder was linearly correlated with a previous history of problematic or gambling disorder before the onset of PD motor symptoms ($p < 0.001$). Patients with a previous history of gambling disorder had a 2.7 greater chance of developing gambling disorder after PD onset. Years of education influenced the risk of gambling disorder in a non-linear manner (quadratic effect, $p = 0.025$). People with 5-8 years of schooling had an 11.9 times greater risk of developing a gambling disorder than patients with less than 5 years of education and a 3.9 times greater risk than people with 9 or more years of education.

Hypersexuality was associated with gender (males had an 8.2 greater risk than females, $p = 0.025$), years of education (a high school and college degree increased the risk by 14-fold, $p = 0.006$), the use of amantadine and benzodiazepines (11.5- and 8.3-fold increased risks, $p = 0.006$ and 0.017 , respectively), and the dopamine agonist LEDD (0.8% increase in risk for each LEDD unit in mg; $p = 0.038$). A family history of PD reduced the risk ($\beta = -2.916$, $p = 0.019$).

We also examined punding and DDS using Firth's logistic regression analysis. Punding was associated with a current or past smoking habit (6.3-fold greater risk than those who never smoked, $p = 0.009$), an increased dyskinesia duration (linear effect, $p = 0.020$), and antisocial personality disorder ($p = 0.006$). Married patients had a lower risk: 7.3-fold greater chance that they would not develop punding. Moderate disability, as measured by the SE scale, was associated with punding. The quadratic effect was negative and significant ($\beta = -2.150$, $p = 0.005$). Thus, the maximum risk of punding was observed for the category of 50-70%; 11.7% of patients in this category developed punding. As the linear effect was not significant ($p = 0.218$), people classified in the adjacent categories (80-100% and less to 40%) had similar risks.

DDS was associated with psychotic disorder (a 6.5-fold increased risk; $p = 0.022$) and dyskinesia ($\beta = 2.164$, linear effect, $p = 0.020$). The DDS risk increased linearly with the duration of dyskinesia with a non-significant quadratic effect ($p = 0.081$). No cases of DDS were observed in the group without dyskinesia. Therefore, we considered the group that presented with dyskinesia less than 50% of the time as a control. The OR of patients with dyskinesias more than 50% of walking day was 1.1, indicating a 10% increase in risk.

Discussion

The purpose of the current study was to estimate the prevalence of ICB among Brazilian patients with PD and to explore the impacts of demographic, clinical and neuropsychiatric conditions on these disorders. The primary finding was that 16.9%, 3.4%, and 5.3% of the studied cohort had ICD, DDS, and punding, respectively. This result appears to be consistent with the findings of another Brazilian study, conducted in the city of Salvador, in which 18.4% of patients reported symptoms of

ICD.³⁵ However, its frequency in other Latin-American studies was different. A higher prevalence of ICD was reported in three South American centers in Argentina (32.5%), Ecuador (21.7%), and Colombia (25.7%).³⁶ Two Mexican studies reported lower prevalence, 12.6%³⁷ and 10.6%,³⁸ respectively. In addition, the prevalence of punding in Brazil (Salvador) and Mexico, 14%, was much higher than our value.³⁸

Despite the many similarities, the reported overall prevalence of ICD has varied between studies. This variability depends on several factors that are mainly related to the methodology and demographic characteristics of the studied populations. The prevalence observed in our study was comparable to that reported in DOMINION, the largest, multicenter, cross-sectional survey of 3091 patients with PD and ICD in the United States and Canada, showing that 13.6% of patients had this condition.³⁹

Higher prevalence has been reported in many other studies. Two Scandinavian surveys conducted in Finland (34.8%; 12.5% for multiple ICDs)^{40,41} and Denmark (35.9%; 23% for multiple ICDs)⁴² reported comparable results. However, in the Danish PD cohort, the ICD frequency was related to the prevalence reported at some point during the course of the PD disease.⁴² The frequency of 14.9% for a current ICD was consistent with the prevalence reported in our study (16.9%).

Similar to the Scandinavian studies, a French study and two Spanish surveys reported higher prevalence rates for ICD of 25%, 23.5%, and 39%, respectively, than our results.⁴³⁻⁴⁵ ICARUS, a large prospective multicenter study that evaluated 1069 Italian patients receiving treatment for PD at baseline, one and two years of follow-up, reported similar results, with a stable time point-specific prevalence of ICD across visits: 28.6% at baseline, 29.3% at one year, and 26.5% at two years.⁴⁶ However, another large Italian study that enrolled 805 patients reported a lower ICD frequency of 8.1%.⁴⁷

In Asian countries, many surveys have reported lower prevalence rates. The ICD prevalence in Hong Kong was 7%⁴⁸ and was 4.49% in Taiwan.⁴⁹ In Mainland China, a study reported a prevalence of 3.53% for ICD and DDS.⁵⁰ In South Korea, a large multi-center cross-sectional study assessed 1167 patients and reported a similar point prevalence of ICD of 7.6%.³⁴ In contrast to other Chinese studies, a

recent survey performed in Shanghai found a prevalence similar to many European studies, in which 31% of patients had ICB (including ICD, DDS and punding).⁵⁰

In India, two studies reported a higher ICD prevalence than our reported rate (31.6%, and 24.75%; respectively), but the value was comparable to those of European studies.^{51,52}

We also speculate that the frequency of ICD in our population could be greater because much fewer patients were using dopaminergic agonists than in other studies; 38.2% vs. 74.9-100%.^{43,45} In addition, the total LEDD used by the patients in our study (543.4 mg) was lower than the value reported in the literature (561.0 to 1188 mg/day).^{40,43,53} A lower total LEDD (531.5 mg/day) has been reported described in studies that showed a lower ICD frequency.⁴⁹

The estimated prevalence rates of compulsive buying, binge eating, gambling disorder, and hypersexuality in our population were in the range of values that have been reported in other studies.^{35,39,43,49} However, the highest prevalence of individual ICDs differed according to the studied population. Thus, subjects in Canada, the United States, and Hong Kong presented a higher frequency of gambling disorders and compulsive buying,^{39,48} Chinese (Shanghai) patients presented a higher frequency of gambling disorder followed by binge eating;⁵⁰ Italian, Spaniard, Finish, Danish, Indian, Taiwanese and Chinese patients presented a higher frequency of hypersexuality;^{41,42,44,47,49,52,54} Italian, French, Mexican, Argentinian, Colombian, Ecuadorian and South Korean patients presented a higher frequency of binge eating,^{34,36,37,43,46} and Indian patients presented higher frequencies of compulsive buying and binge eating.⁵¹

Compulsive buying (7.7%) and binge eating (6.7%) were the most frequent ICDs detected in our survey. Despite the similar overall ICD prevalence (16.9% vs. 18%), this result differed from the findings of another Brazilian study, in which hypersexuality was the most common impulse control disorder (11.8%), followed by compulsive buying (10.5%).³⁵ These results might be related to cultural, social and economic differences that occur even within the same country.^{34,36,38,39,43,48,49,55} Brazil displays great regional diversity and a wide variety of cultures. Our study was conducted in a population predominantly from Minas Gerais, which has a strong Portuguese cultural influence. The other Brazilian study was performed with patients

from the state of Bahia, which has a strong African cultural tradition.⁵⁶ We speculate that different results will be obtained in studies conducted in other Brazilian regions, such as the south, with a greater European influence (particularly Italian and German influences), or in Amazonia, with a greater Native American background. The lower prevalence of gambling disorder might be related to the restrictions on gambling in Brazil.³⁵ Looser restrictions on gambling in Hong Kong and the United States compared to mainland China and Canada may also explain the higher prevalence of gambling disorder in these regions.^{39,48,49} Binge eating is common in regions where food is an important factor of social cohesion, such as Latin countries in Europe and America.^{36,43,46} Low-income ICD patients living in a region with few social security benefits, as in the Mexican study, may not have the necessary economic conditions to participate in gambling or compulsive shopping; thus, these patients direct their impulsive behaviors towards other recreational activities and eating.³⁸

We do not exclude the possibility that ICD was underreported in our population, particularly cases of hypersexuality, and this factor could explain the low prevalence of this disturbance in our study (4.3%). Hypersexuality in PD patients treated with dopaminergic drugs is not rare but is probably underrecognized in clinical practice.^{57,58} Patients and family members may be reluctant to report sensitive sexual behaviors due to the associated stigma, shame and embarrassment, as well as possible legal implications.^{50,57-59}

More than one-third of patients experienced 2 or more ICDs, which was consistent with previous studies in which comorbid ICDs commonly occur in patients with PD.^{39,41-43,45,46} This finding highlights the importance of assessing for multiple ICDs.³⁹

The prevalence of punding in our series was not high, 5.3% and is comparable to the value observed in a South Korean study (4.2%) that screened behavioral disorders using MIDI, the same instrument that we used. However, in contrast to our findings, punding was the most common ICB.³⁴ Different punding frequencies have been reported because of disparities in populations, assessment methods and diagnostic criteria.^{9,60} It is estimated to be between 0.34 and 14% in patients with PD who are taking high doses of levodopa (over 800 mg/day).⁶¹ However, these numbers could be higher, as punding is underrecognized. Brazilian (Salvador),

Mexican and Indian reports showed a prevalence of 14.2%, 14.3% and 15.7%, respectively.^{35,38,51} In ICARUS, punding and related behaviors, hobbyism and walkabout, had prevalence levels that were relatively stable over time; 6.9%, 12.8%, and 2.3% at baseline; 7%, 12.1%, and 1.3% after 1 year, and 7.6%, 10.9, and 1.8% after 2 years, respectively.⁴⁶ Another Indian study reported a prevalence of punding of 12.4%, hobbyism of 9.4%, and walkabout of 4%.⁵² The prevalence of punding and related disorders, hobbyism and walkabout, as assessed by QUIP, were reported to 10.8%, 16.7%, and 5.1%, respectively, at some point during PD in a cohort of Danish patients.⁴² A Finnish study using QUIP reported prevalence rates as high as 15.7% for punding, 22.6% for hobbyism, and 6% for walkabout 6%.⁴¹ A recent Chinese study found a prevalence of 9.2% for punding, 6.3% for hobbyism, and 1.4% for walkabout.⁵⁰ Much lower prevalence rates of 0.2% and 0.37% were reported in an Italian and a Taiwanese study, respectively.^{47,49} The lower dosages of dopamine replacement therapy, less apomorphine use, ethnicity and different diagnostic criteria may explain these discrepancies.

The prevalence of DDS in Western populations ranges from 0.6% to 4.1%.^{11,33,62,63} DDS was the least frequent ICB in our survey, 3.4%. This prevalence is similar to most other studies. In ICARUS, the DDS prevalence was 4.8% at baseline, 3.5% after 1 year, and 4.5% after 2 years.⁴⁶ The DDS prevalence appears to be higher in Asian countries; a prevalence of 7.7% was reported in an Indian study,⁵² and 5.6% of females and 10.8% of males had DDS in a Japanese survey⁶⁴. However, the prevalence appears to be lower in China, ranging from 0.32% to 1.12%.^{49,54} These differences may be due to genetic and social factors, or the use of relatively lower dopaminergic agonist doses.^{49,53}

The second focus of the present study was to explore possible factors predicting the emergence of ICD, punding and DDS. In the multivariate logistic regression analysis, the dopamine agonist LEDD, a history problematic gambling or gambling disorder prior to PD onset, antisocial personality disorder, moderate disability (SE rating - 50 to 70%), low semantic fluency, and best performance on the backward digit span test (SCOPA-cog) were associated with ICD. Recently, studies have linked ICD in patients with PD to dopaminergic therapy, a younger age, early onset of motor symptoms, novelty-seeking traits, impulsivity, being unmarried,

cigarette smoking, tea and mate consumption, personal or family histories of alcohol and substance use disorders, prior gambling problems, amantadine use, mania, depression, REM-behavior disorder, anxiety, a parkin mutation, or a family history of ICD.^{34,36,39,40,42,46,65-72}

Patients with ICD had moderate functional impairments (SE rating - 50 to 70%) compared with control patients with PD, despite the similar severity of motor signs. This finding was similar to a large, multicenter, case-control North American study in which patients were matched for age, gender, dopamine agonist treatment and levodopa dosage.⁶⁸ Thus, the increase in disability is potentially related to the presence or severity of depression or other psychiatric symptoms that negatively affect functional abilities. ICD was not associated with cognition or other neurological features, including disease duration, dyskinesias, and motor severity, suggesting that these PD-specific features did not contribute to the ICD symptoms. In the univariate analysis performed in our study, patients with ICD had experienced a greater number of current or previous manic and hypomanic episodes, severe depression, antisocial personality disorder, current or previous substance addiction, and a previous personal history of problematic or gambling disorder. These associations raise the possibility that psychiatric comorbidities may contribute to the development of ICD in patients with PD.⁶⁶⁻⁶⁸

Heightened impulsivity and risk taking are personality traits related to antisocial personality disorder, a condition associated with ICD development in our study.⁷³ In the general population, gambling disorder is frequently associated with antisocial personality disorder.^{73,74} Thinning of the bilateral superior frontal gyrus, orbitofrontal cortex, insula, and left superior temporal sulcus, areas related to impulse control, has been observed in patients with antisocial personality disorder,⁷⁵ and in patients with PD complicated with ICD.⁷⁶ In addition, executive function scores are negatively correlated with antisocial behaviors and aggression, suggesting that prefrontal deficits may contribute to poor impulse control and difficulty in anticipating the consequences of antisocial and aggressive behaviors.^{73,74}

ICD was associated with low semantic fluency and with the best performance on backward digit span assessed using SCOPA-cog. The validity of the fluency and digit span tasks as tools to assess executive control ability are well documented.

Executive control is a set of functions that regulate one's thoughts and direct behavior toward a general goal, including components of namely, updating (constant monitoring and tracking of working memory representations), shifting (flexibly switching between tasks or mental sets), and inhibition of dominant responses.⁷⁷ However, semantic fluency and backward digit span tasks display important differences in task demands. Semantic fluency performance reflects a greater verbal ability, specifically lexical access ability, than executive function. The semantic fluency task resembles everyday production tasks, such as making a shopping list, ensuring that participants can exploit existing links between related concepts to retrieve responses. Clinical observations and neuroimaging studies with healthy participants have revealed that category fluency is associated with the activation of left anterior and ventral regions of the inferior frontal gyrus.⁷⁷ The digit backward span test is a widely used neuropsychological measure that is believed to be a simple and effective index of the verbal working memory capacity.⁷⁸ Positive correlations between digit backward span scores and gray matter volumes have been observed in the right anterior superior temporal gyrus, right posterior superior temporal gyrus, left inferior frontal gyrus and left Rolandic operculum, which are four critical areas in the auditory phonological loop of verbal working memory. Digit backward span scores also positively correlate with the salience network between the right anterior superior temporal gyrus, dorsal anterior cingulate cortex and right fronto-insular cortex. Thus, patients with PD complicated with ICD display more preserved working memory than patients without ICD. However, their verbal ability was more compromised.

We observed in the univariate analysis that patients with ICD had a worse performance in SCOPA-cog. Similarly to our observation, patients with both PD and ICD have been reported to exhibit worse performance on tasks of visual-spatial long-term memory and executive tasks (FAB, phonological verbal fluency, Go-No-Go, Trail Making Test, spatial working memory, and forward and backward digit span tasks), suggesting an association between ICD and cognitive impairments involving memory and executive functions. These functions engage the ventromedial and orbitofrontal cortices, areas that are more vulnerable to a balanced dopamine level and are prone to be detrimentally affected by dopaminergic medications.⁷⁹⁻⁸³ This factor is not in

complete disagreement with our findings, as the failure of patients to perform semantic fluency tasks is related to the same cortical areas.⁷⁷

Thus, similar to some of our findings, many other studies did not report a difference between the neuropsychological performance of patients with PD complicated with and without ICD.^{70,84-86} ICD remission in patients with PD is associated with better baseline performance on working memory-related tasks, such as digit span and attentive matrices.⁸⁶ These findings are compatible with the hypothesis that ICD is not related to greater cognitive impairments in patients with PD. Working memory performance depends on dopamine levels in the brain and is substantially modulated by dopaminergic stimulation.⁸⁶ The impaired top-down inhibitory control characterizing ICD is likely attributable to a drug-induced overstimulation of relatively preserved prefrontal cognitive functions. The lower executive performance observed in patients with PD diagnosed with ICD may reflect a reversible drug-induced impairment in selective frontal lobe tasks in predisposed individuals.

Similar to individual case reports,^{43,44,87-89} ICD was more frequent in patients who took COMT inhibitors or amantadine in the univariate analysis presented in our study, although this association did not persist in the multivariate analysis. The relationship of amantadine with ICD in patients with PD is still not well understood. In DOMINION, amantadine was associated with the presence of ICD, even after controlling for possible confounding variables, including dopamine agonist and levodopa dosages.³⁹ However, amantadine has been used as a treatment for gambling disorder in patients with PD.⁹¹

Consistent with the results of previous studies,^{34,39,40,70,72} dopamine agonist use and the doses were independently associated with ICD. Patients with ICD who were taking dopamine agonists had a higher LEDD. The risk of ICD increased by 1% for each agonist LEDD unit in mg. We did not find an association between ICD and the time to dopamine agonist exposure. A long duration of dopamine agonist treatment of six or more years was shown to be an independent risk factor in some studies,^{34,92} but not in others.⁴⁵ Some patients exhibit ICD shortly after initiating or adjusting the dose of agonists. A study described a mean ICD onset latency of 23 months after the onset of the dopamine agonist.⁹² ICD also occurs in patients taking

a stable dose or much later after the initiation of dopaminergic treatment.⁹³ The withdrawal of the dopamine agonist may result in a marked improvement in the disorder.⁹⁴ Some studies reported an ICD prevalence rate that varied from 6% in patients with PD who were not receiving dopamine agonists and 17% among patients on this treatment.^{53,95} The frequency tends to be higher in patients taking agonist monotherapy than in those taking levodopa alone.^{34,43} The risk of developing an ICD was 2 to 3.5 times higher in patients with PD who were using a dopaminergic agonist.³⁹ The use of these drugs was associated with a 7-fold increase risk of developing an ICD in patients with early-onset PD.⁷²

Pramipexole was the dopamine agonist prescribed to almost all patients in the present study. In Brazil, ergolinic dopamine agonists are rarely prescribed currently because of the risk of valvular thickening. In addition, pramipexole is available in the public health care system. ICDs are most commonly reported in patients who use pramipexole but have also been described in patients taking pergolide, ropinirole, bromocriptine, apomorphine, rotigotine and piribedil.^{34,39,45,48,54,72,96,97} The risk of developing ICD seems to be a class effect: in DOMINION, the frequency was similar for pramipexole and ropinirole (17.7% vs. 15.5%).³⁹

A neurobiological explanation for the association between dopamine agonist treatment and ICD centers on dopamine-receptor binding profiles. Dopamine receptors D2 and D1, which are abundant in the dorsal striatum, may mediate the motor effects of dopamine replacement therapies, whereas D3 receptors are abundant in the ventral striatum, a brain region associated with both addiction-related behaviors and substance use disorders.⁹⁸ Dopamine agonists mainly interact with dopamine receptors D2, D3 and D4. These drugs act in a less-pulsatile manner than levodopa and stimulate broader areas of the brain than those expressing the dopamine receptors.^{99,100} Persistent activation of D2 receptors may reduce the influence of the prefrontal cortex, decreasing flexibility and preventing behaviors from shifting towards a goal-oriented task. The continuous hippocampal drive will cause the individual to persevere.^{98,100}

Nevertheless, some studies have not reported an evident association between the use of agonists and ICD.^{101,102} These reports, however, were not in complete disagreement with the findings of our study. In our survey, in addition to the

dopaminergic agonist LEDD, patient-intrinsic factors appeared to be strongly related to the presence of ICDs. Thus, a history of problematic or gambling disorder was strongly associated with the development of ICD in patients with PD. Based on this finding, a personal predisposition, such as a subclinical impulsivity disorder, would be required for patients with PD to develop ICD. Conversely, PD itself does not confer an increased risk of developing ICD symptoms.^{103,104} Drug-naïve patients with PD show a similar prevalence of ICDs as healthy subjects,^{103,104} and the frequency of the disorder in patients with PD does not increase after one year of dopaminergic treatment.⁴⁶

Patients who have a close family member diagnosed with PD were less likely to have ICD in our study, suggesting that genetic factors implicated in the genesis of PD are unrelated to ICDs. ICD was reported in some patients with autosome recessive early-onset hereditary PD and in patients carrying mutations in PINK1¹⁰⁵ and parkin.⁷¹ Parkin mutations influence both the onset and severity of behavioral disturbances in the impulsive-compulsive spectrum, sometimes predating PD onset.⁷¹ However, the prevalence of ICD does not appear to be more frequent in patients with other forms of hereditary PD. To our knowledge, ICD is not specifically correlated with the mutation in the LRRK2 gene, the most common form of hereditary PD, which would also be associated with sporadic forms.¹⁰⁶

However, the presence of ICD in some patients with PD who were receiving low doses of dopaminergic drugs suggests that genetic factors may play a role. Single nucleotide polymorphisms related to dopamine and serotonin metabolism, including variants in DRD1, DRD2, DRD3, DRD4,¹⁰⁷⁻¹¹² opioid receptor Kappa, serotonin 2A receptor, dopa-decarboxylase,¹¹¹ NMDA receptor - GRIN2B,^{109,112} and COMT genes,¹¹² have been reported to contribute to ICD susceptibility in patients with PD and may predict the effect of levodopa on the disorder.¹¹¹ These polymorphisms were also associated with the development of substance and behavioral addictions in the general population.^{5,109,112}

Cigarette smoking, personal or familial histories of alcohol and substance use disorders, drug-induced mania, and a premorbid or family history of impulsivity disorders have been described as risk factors implicated in the development of ICD in patients with PD.^{34,35,39,41,42,46,65-72} Notably, patients with PD display a lower prevalence of past addictive behaviors than patients with other neurodegenerative

diseases.¹¹³ In patients with PD, the dopaminergic system is altered years before the motor symptoms begin, resulting in fewer addictive and impulsive behaviors early in life. Smoking has been positively and dose-dependently associated with ICD in patients with PD and is independent of dopamine agonist use.^{35,39,71,114} In our sample, current cigarette smoking and alcohol consumption was uncommon, which might explain why we did not observe an association between these conditions and ICD.

Based on these results, subclinical behavioral abnormalities are common in patients with PD, even before the initiation of dopaminergic medication, and may display a similar frequency in individuals without PD. The susceptibility of patients with PD to ICD might be due to a pre-existing predisposition towards addiction.¹⁰⁰ PD treatments may favor impulsivity, particularly cognitive impulsivity. Dopamine replacement therapy may modulate reward sensitivity by altering the balance between limbic-executive systems in favor of the limbic loop, resulting in goal-oriented behaviors affecting greater risk or long-term loss.¹¹⁴ Chronic treatment with dopamine replacement therapy may alter negative reward encoding and time processing pathways, resulting in delayed over-stimulation, impatience, higher discounting values, and a preference for immediate but poorer rewards. Thus, the higher prevalence of ICD in patients with PD is likely driven by exposure to dopaminergic pharmacotherapy, with certain clinical and demographic variables moderating an individual's risk for developing an ICD.¹¹⁵ Dopamine agonist treatment may conceivably enable a personality trait or subclinical abnormal behavior to become a clinically relevant disorder.^{103,104} Therefore, although PD pathology might be important, it might not be crucial for the development of ICD.¹⁰⁰

The four ICDs examined in our study roughly occurred at similar frequencies. Although the frequency of ICDs was similar between men and women, some differences in the prevalence of specific types between genders were observed, consistent with the results from other studies.^{34,40,65} Compulsive sexual behavior was more common in males^{34,39,41,65,72} and compulsive shopping was more common in females,^{39,41} although in our study, the result for compulsive buying was not statistically significant. Gambling appears to occur more frequently in male patients

with PD, although most studies, including ours, did not report significant differences between genders.^{34,39,53,116}

A previous history of ICD before the onset of PD symptoms was also a premorbid characteristic of patients who develop gambling disorder.^{116,117} A history of repetitive behaviors or obesity was associated with compulsive eating, and weight gain was associated with compulsive buying in some studies.¹¹⁸ Similarly, a significant association between dyskinesias and compulsive buying, but not gambling, has been reported in some patients.¹¹⁹ However, we observed an association between dyskinesias and compulsive eating.¹¹⁹ Younger patients with more intense dyskinesias and alcohol abuse are more likely to develop multiple ICDs.⁶⁸

Severe depression and anxiety symptoms are common co-morbidities in patients with PD and subjects with gambling disorder in some studies.^{70,92,120} We did not observe an association between neuropsychiatric disorders and gambling, but an increased suicide risk was associated with compulsive buying and severe depression was associated with compulsive eating. Psychotic symptoms, particularly paranoid ideation, visual hallucinations and illusions, are related to hypersexuality.^{67,68,70} Medication-induced mania was a risk factor for gambling disorder in some studies.⁶⁶ In our survey, the use of amantadine and benzodiazepines was associated with hypersexuality, and the dopamine agonist LEDD was associated with hypersexuality and binge eating. Some studies reported an association between hypersexuality and the use of the dopamine agonists, levodopa, selegiline, rasagiline and amantadine.^{39,121,122}

Interestingly, the number of years of education influenced the risks of gambling disorder and hypersexuality, and this finding is likely associated with greater access to resources to maintain these habits.³⁸ Socioeconomic differences may contribute to a distinct pattern of ICDs in patients with PD. A study of the general population aged 60 years and older found that patients with ICDs (mostly gambling disorder) were predominantly men (54%), married (80%), had a high school education (51%), and had a mid-level socioeconomic status (79%).¹²³

In contrast to ICDs, punding and DDS may display a greater relationship to PD evolution. In the univariate analysis, DDS was associated with a long duration of PD,

a higher levodopa LEDD, the duration of amantadine use, a current or past history of mania, the presence of severe depressive symptoms, a high suicide risk, and dysfunctional or painful dyskinesia. In the multivariate analysis, DDS was associated with psychotic disorders and the dyskinesia duration. DDS frequently leads to a constellation of behavioral and psychiatric problems that stem directly from excessive and inappropriate dopaminergic drug use and are frequently associated with severe off-period dysphoria, disabling dyskinesias, and punding.^{124,125} DDS may include symptoms similar to psychotic and manic disorders, including irritability, agitation, excitability, low tolerance for frustrations, auditory hallucinations, and paranoia directed towards family members or health professionals. Abrupt changes in mood, anxiety, and irritability at every attempt to reduce the dose of dopaminergic medication are common.⁴ Repeated experience with end-of-dose wearing off and the co-existence of a chronic depressive state may enhance the incentive value of the drug to such an extent that dopaminergic drug-seeking becomes the over-riding behavior.^{124,125} Dyskinesias were strongly associated with the presence of DDS in our study. The link between DDS, depression duration and dyskinesia might indicate that neurobiological changes occurring during the course of PD may increase the risk of DDS and dyskinesias with long-term exposure to levodopa.

Impulsivity, a younger age of PD onset, male gender, insomnia, collectionism, libidinous behavior, alexithymia, and higher daily levodopa and dopaminergic agonist dosages are important factors predicting punding in patients with PD.^{10,34,60,126} In our survey, punding was associated with being unmarried, a current or past smoking habit, antisocial personality disorder, dyskinesia duration and moderate PD disability. Patients with punding have a high rate of neuropsychiatric co-morbidities.^{125,127} Insomnia, dementia, bipolar disease, previously treated psychosis, and excessive libido are commonly reported.^{18,61,127} Self-distraction, substance use, stress and illness identity may influence the development of punding and hobbyism.¹⁰² Moreover, patients with PD presenting with punding are more likely to be affected by co-occurring DDS and ICDs.¹²⁷

Patients displaying punding exhibit a higher frequency of PD motor complications, which reflects a more prolonged disease and longer dopamine-replacement therapy duration, suggesting that secondary plastic changes may occur

in ventral and dorsal striatal areas.^{34,128} Some surveys observed a correlation between the severities of punding and dyskinesia^{42,129} and a higher prevalence of dyskinesia (52.8%).^{127,128} Levodopa-induced dyskinesias and behavioral disorders observed in patients with DDS and punding share common mechanisms involving the combined activation of sensitized dopamine and glutamate NMDA receptors, which are favored by a more pulsatile self-administration of levodopa.^{8,9,100,129,130}

This study has several limitations. Because of the non-interventional, observational, cross-sectional design, the results are only exploratory in nature. As we did not perform a prospective study, we were not able to define the etiological risk factors for ICB in patients with PD. A precise assessment of the severity and outcomes of ICD was not possible, as we used structured instruments primarily to diagnose the disturbances. Our sample consisted of patients visiting a rehabilitation hospital, and this factor limits the generalizability of our results. A matched control group was not used to compare the presence of ICDs and punding between patients with and without PD. We used a modified questionnaire based on MIDI to screen for impulsive-compulsive behaviors in our sample. This instrument has not been validated in Brazilian Portuguese. However, we also used structured interviews based on the diagnostic criteria for each disorder to confirm the diagnosis of ICD and punding, which, from our perspective, reduces the impact of an inability to use validated questionnaires as screening instruments.

Conclusions

Overall, ICD and related disorders are not uncommon in PD patients. However, they may represent conditions with different pathophysiologies and risk factors. ICDs are the most frequent ICB in Brazilian PD patients and seem to be mainly related to personal predispositions as antecedents of problematic or gambling disorder prior to PD onset, as well as some other neuropsychological characteristics. A family history of PD was inversely correlated with ICD. Similar to many other studies, dopaminergic agonist use, including the administered doses, was also important. Based on these results, subclinical behavioral abnormalities are common in patients with PD, and exposure to dopaminergic pharmacotherapy may enable a personality trait to become a clinically relevant disorder.

Punding and DDS may be more related to PD evolution. These conditions are particularly associated with dyskinesia, which could suggest a common pathophysiological mechanism.

References

1. Arce E, Santisteban C. Impulsivity: a review. *Psicothema*. 2006; 18(2):213-20.
2. Evenden JL. Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology*. 1999; 146(4):348-61.
3. Grant JE, Levine L, Kim D, Potenza MN. Impulse control disorders in adult psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry*. 2005 162(11):2184-8.
4. Lim SY, Evans AH, Miyasaki JM. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease: review. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1142:85-107.
5. Verdejo-García A, Lawrence AJ, Clark L. Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008; 32(4):777-810.
6. Martinkova J, Trejbalova L, Sasikova M, Benetin J, Valkovic P. Impulse control disorders associated with dopaminergic medication in patients with pituitary adenomas. *Clin Neuropharmacol*. 2011; 34(5):179-81.
7. Cornelius JR, Tippmann-Peikert M, Slocumb NL, Frerichs CF, Silber MH. Impulse control disorders with the use of dopaminergic agents in restless legs syndrome: a case-control study. *Sleep*. 2010;33 (1):81-7.
8. Voon V, Fernagut PO, Wickens J, Baunez C, Rodriguez M, Pavon N, Juncos JL, Obeso JA, Bezard E. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol*. 2009; 8(12):1140-9.

9. Zhang G, Zhang Z, Liu L, Yang J, Huang J, Xiong N, Wang T. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci.* 2014; 6:318 (1-11).
10. Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, Lees AJ. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord.* 2004; 19(4):397-405.
11. O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs.* 2009; 23(2):157-70.
12. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992; 55:181-4.
13. Fahn, S. and Elton, R.L. (1987) Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn, S., Marsden, C.D., Calne, D. and Goldstein, M., Eds., *Recent Developments in Parkinson's Disease*, Macmillan Health Care Information, Florham Park, 153-63.
14. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord.* 2003; 18(7):738-50.
15. Martínez-Martín P, Gil-Nagel A, Gracia LM, Gómez JB, Martínez-Sarriés J, Bermejo F. Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group. *Mov Disord.* 1994 ; 9(1):76-83.
16. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967; 17(5):427-42.
17. Schwab RS, England AC. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. In: Gillingham FJ, Donaldson MC, eds. *Third symposium on Parkinson's disease.* Edinburgh: Livingston, 1969:152-7.
18. Miyasaki JM, Al Hassan K, Lang AE, Voon V. Punding prevalence in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007; 22(8):1179-81.

19. Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Cognitive impairment in Parkinson's disease: tools for diagnosis and assessment. *Mov Disord.* 2009; 24(8):1103-10.
20. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology.* 2000; 55(11):1621-6.
21. Lima CF, Meireles LP, Fonseca R, Castro SL, Garrett C. The Frontal Assessment Battery (FAB) in Parkinson's disease and correlations with formal measures of executive functioning. *J Neurol.* 2008;255(11):1756–61.
22. Beato RG, Amaral-Carvalho V, Guimarães HC, Tumas V, Souza CP, Oliveira GN, Caramelli P. Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: normative data. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012; 70(4): 278-80.
23. Carod-Artal FJ, Martínez-Martín P, Kummer W, Ribeiro LDS. Psychometric attributes of the SCOPA-COG Brazilian version. *Mov Disord.* 2008;23(1):81–7.
24. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998; 59 Suppl 20:22-33.
25. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr* 2000; 22(3):106-15.
26. Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AF, McDonald WM, Starkstein S, Weintraub D, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Goetz CG. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2007; 22(8):1077-92.
27. Meara J, Mitchelmore E, Hobson P. Use of the GDS-15 geriatric depression scale as a screening instrument for depressive symptomatology in patients with Parkinson's disease and their caregivers in the community. *Age Ageing.* 1999; 28(1):35-8.

28. Visser M, Leentjens AF, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Reliability and validity of the Beck depression inventory in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006; 21(5):668-72.
29. Tumas V, Rodrigues GG, Farias TL, Crippa JA. The accuracy of diagnosis of major depression in patients with Parkinson's disease: a comparative study among the UPDRS, the geriatric depression scale and the Beck depression inventory. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008; 66(2A):152-6.
30. Christenson GA, Faber RJ, de Zwaan M, Raymond NC, Specker SM, Ekern MD, Mackenzie TB, Crosby RD, Crow SJ, Eckert ED, et al. Compulsive buying: descriptive characteristics and psychiatric comorbidity. *J Clin Psychiatry*. 1994; 55(1):5-11.
31. Lesieur HR, Blume SB. The South Oaks Gambling Screen (SOGS): a new instrument for the identification of pathological gamblers. *Am J Psychiatry*. 1987; 144(9):1184-8.
32. Oliveira MPMT, Silva MTA, Silveira DX. Validity Study of the South Oaks Gambling Screen (SOGS) among distinct groups of Brazilian gamblers. *Rev Bras Psiquiatr* 2002; 24(4):170-6.
33. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 68(4):423-8.
34. Lee JY, Kim JM, Kim JW, Cho J, Lee WY, Kim HJ, Jeon BS. Association between the dose of dopaminergic medication and the behavioral disturbances in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010; 16(3):202-7.
35. Valença GT, Glass PG, Negreiros NN, Duarte MB, Ventura LM, Mueller M, Oliveira-Filho J. Past smoking and current dopamine agonist use show an independent and dose-dependent association with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013; 19(7):698-700.
36. Ramírez Gómez CC, Serrano Dueñas M, Bernal O, Araoz N, Sáenz Farret M, Aldinio V, Montilla V, Micheli F. A Multicenter Comparative Study

- of Impulse Control Disorder in Latin American Patients with Parkinson Disease. *Clin Neuropharmacol*. 2017; 40(2):51-5.
37. Isais-Millán S, Piña-Fuentes D, Guzmán-Astorga C, Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M. Prevalencia de trastornos neuropsiquiátricos en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) no tratados. *Gac Med Mex*. 2016; 152(3):357-63.
 38. Rodríguez-Violante M, González-Latapi P, Cervantes-Arriaga A, Camacho-Ordoñez A, Weintraub D. Impulse control and related disorders in Mexican Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014; 20(8):907-10.
 39. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, Whetteckey J, Wunderlich GR, Lang AE. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol*. 2010; 67(5):589-95.
 40. Joutsa J, Martikainen K, Vahlberg T, Kaasinen V. Effects of dopamine agonist dose and gender on the prognosis of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012; 18(10):1079-83.
 41. Joutsa J, Martikainen K, Vahlberg T, Voon V, Kaasinen V. Impulse control disorders and depression in Finnish patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012; 18(2):155-60.
 42. Callesen MB, Weintraub D, Damholdt MF, Møller A. Impulsive and compulsive behaviors among Danish patients with Parkinson's disease: prevalence, depression, and personality. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014; 20(1):22-6.
 43. Perez-Lloret S, Rey MV, Fabre N, Ory F, Spampinato U, Brefel-Courbon C, Montastruc JL, Rascol O. Prevalence and pharmacological factors associated with impulse-control disorder symptoms in patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol*. 2012; 35(6):261-5.
 44. Sáez-Francàs N, Martí Andrés G, Ramírez N, de Fàbregues O, Álvarez-Sabín J, Casas M, Hernández-Vara J. Factores clínicos y psicopatológicos asociados a los trastornos del control de impulso en la enfermedad de Parkinson. *Neurología*. 2016; 31(4):231-8.

45. Garcia-Ruiz PJ, Martinez Castrillo JC, Alonso-Canovas A, Herranz Barcanas A, Vela L, Sanchez Alonso P, Mata M, Olmedilla Gonzalez N, Mahillo Fernandez I. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85(8):840-4.
46. Antonini A, Barone P, Bonuccelli U, Annoni K, Asgharnejad M, Stanzione P. ICARUS study: prevalence and clinical features of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88(4): 317-24.
47. Poletti M, Logi C, Lucetti C, Del Dotto P, Baldacci F, Vergallo A, Ulivi M, Del Sarto S, Rossi G, Ceravolo R, Bonuccelli U. A single-center, cross-sectional prevalence study of impulse control disorders in Parkinson disease: association with dopaminergic drugs. *J Clin Psychopharmacol*. 2013; 33(5):691-4.
48. Auyeung M Tsoi TH, Tang WK, Cheung CM, Lee CN, Li R, Yeung E. Impulse control disorders in Chinese Parkinson's disease patients: the effect of ergot derived dopamine agonist. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011; 17(8):635-7.
49. Chiang HL, Huang YS, Chen ST, Wu YR. Are there ethnic differences in impulsive/compulsive behaviors in Parkinson's disease? *Eur J Neurol*. 2012; 19(3):494-500.
50. Zhang Y, He AQ, Li L, Chen W, Liu ZG. Clinical characteristics of impulse control and related disorders in Chinese Parkinson's disease patients. *BMC Neurol*. 2017; 17(1):98.
51. Sarathchandran P, Soman S, Sarma G, Krishnan S, Kishore A. Impulse control disorders and related behaviors in Indian patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013; 28(13):1901-2.
52. Sharma A, Goyal V, Behari M, Srivastva A, Shukla G, Vibha D. Impulse control disorders and related behaviours (ICD-RBs) in Parkinson's disease patients: Assessment using "Questionnaire for impulsive-compulsive

- disorders in Parkinson's disease" (QUIP). *Ann Indian Acad Neurol.* 2015; 18(1):49-59.
53. Voon V, Hassan K, Zurowski M, Duff-Canning S, de Souza M, Fox S, Lang AE, Miyasaki J. Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology.* 2006; 66(11):1750-2.
54. Fan W, Ding H, Ma J, Chan P. Impulse control disorders in Parkinson's disease in a Chinese population. *Neurosci Lett.* 2009; 465(1):6-9.
55. Ceravolo R, Frosini D, Rossi C, Bonuccelli U. Impulse control disorders in Parkinson's disease: definition, epidemiology, risk factors, neurobiology and management. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15 Suppl 4:S111-5.
56. Alves-Silva J, Santos MS, Guimarães PEM, Ferreira ACS, Bandelt HJ, Pena SDJ, Prado VF. The Ancestry of Brazilian mtDNA Lineages. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 67:444-61.
57. Mestre TA, Strafella AP, Thomsen T, Voon V, Miyasaki J. Diagnosis and treatment of impulse control disorders in patients with movement disorders. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013; 6(3):175-88.
58. Nakum S, Cavanna AE. The prevalence and clinical characteristics of hypersexuality in patients with Parkinson's disease following dopaminergic therapy: A systematic literature review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016; 25:10-6.
59. Mosley PE, Marsh R. The psychiatric and neuropsychiatric symptoms after subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2015; 27(1):19-26.
60. Spencer AH, Rickards H, Fasano A, Cavanna AE. The prevalence and clinical characteristics of punding in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011; 26(4):578-86.
61. Fasano A, Ricciardi L, Pettorruso M, Bentivoglio AR. Management of punding in Parkinson's disease: an open-label prospective study. *J Neurol.* 2011; 258(4):656-60.

62. Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, Di Rezze S, Chianese M, Fabbrini G, Meco G. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005; 20(1):77-81.
63. Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson ' s disease. *Mov Disord.* 2004;393–8.
64. Maeda T, Shimo Y, Chiu SW, Yamaguchi T, Kashihara K, Tsuboi Y, Nomoto M, Hattori N, Watanabe H, Saiki H; J-FIRST group. Clinical manifestations of nonmotor symptoms in 1021 Japanese Parkinson's disease patients from 35 medical centers. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017; 38:54-60.
65. Singh A, Kandimala G, Dewey RB Jr, O'Suilleabhain P. Risk factors for pathologic gambling and other compulsions among Parkinson's disease patients taking dopamine agonists. *J Clin Neurosci.* 2007; 14(12):1178-81.
66. Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, de Souza M, Shafro A, Fox SH, Duff-Canning S, Lang AE, Zurowski M. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2007; 64(2):212-6.
67. Voon V, Gao J, Brezing C, Symmonds M, Ekanayake V, Fernandez H, Dolan RJ, Hallett M. Dopamine agonists and risk: impulse control disorders in Parkinson's disease. *Brain.* 2011; 134 (Pt 5):1438-46.
68. Voon V, Sohr M, Lang AE, Potenza MN, Siderowf AD, Whetteckey J, Weintraub D, Wunderlich GR, Stacy M. Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case-control study. *Ann Neurol.* 2011; 69(6):986-96.
69. Walsh RA, Lang AE. Multiple impulse control disorders developing in Parkinson's disease after initiation of amantadine. *Mov Disord.* 2012; 27(2):326.
70. Pontieri FE, Assogna F, Pellicano C, Cacciari C, Pannunzi S, Morrone A, Danese E, Caltagirone C, Spalletta G. Sociodemographic, neuropsychiatric and cognitive characteristics of pathological gambling and impulse control

- disorders NOS in Parkinson's disease. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015; 25(1):69-76.
71. Morgante F, Fasano A, Ginevrino M, Petrucci S, Ricciardi L, Bove F, Criscuolo C, Moccia M, De Rosa A, Sorbera C, Bentivoglio AR, Barone P, De Michele G, Pellecchia MT, Valente EM. Impulsive-compulsive behaviors in parkin-associated Parkinson's disease. *Neurology.* 2016; 87(14):1436-41.
72. Vela L, Martínez Castrillo JC, García Ruiz P, Gasca-Salas C, Macías Macías Y, Pérez Fernández E, Ybot I, Lopez Valdés E, Kurtis MM, Posada Rodriguez IJ, Mata M, Ruiz Huete C, Eimil M, Borrue C, Del Val J, López-Manzanares L, Rojo Sebastian A, Marasescu R. The high prevalence of impulse control behaviors in patients with early-onset Parkinson's disease: A cross-sectional multicenter study. *J Neurol Sci.* 2016; 368:150-4.
73. Mishra S, Lalumière ML, Williams RJ. Gambling, Risk-Taking, and Antisocial Behavior: A Replication Study Supporting the Generality of Deviance. *J Gambl Stud.* 2017; 33(1):15-36.
74. Dowling NA, Cowlshaw S, Jackson AC, Merkouris SS, Francis KL, Christensen DR. The Prevalence of Comorbid Personality Disorders in Treatment-Seeking Problem Gamblers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Disord.* 2015; 29(6):735-54.
75. Jiang W, Li G, Liu H, Shi F, Wang T, Shen C, Shen H, Lee SW, Hu D, Wang W, Shen D. Reduced cortical thickness and increased surface area in antisocial personality disorder. *Neuroscience.* 2016; 337:143-52.
76. Biundo R, Weis L, Facchini S, Formento-Dojot P, Vallelunga A, Pilleri M, Weintraub D, Antonini A. Patterns of cortical thickness associated with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30(5):688-95.
77. Shao Z, Janse E, Visser K, Meyer AS. What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Front Psychol.* 2014; 22;5:772.

78. Li R, Qin W, Zhang Y, Jiang T, Yu C. The Neuronal Correlates of Digits Backward Are Revealed by Voxel-Based Morphometry and Resting-State Functional Connectivity Analyses. *PLoS ONE* 2012; 7(2): e31877.
79. Santangelo G, Vitale C, Trojano L, Verde F, Grossi D, Barone P. Cognitive dysfunctions and pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009. 30; 24(6):899-905.
80. Voon V, Pessiglione M, Brezing C, Gallea C, Fernandez HH, Dolan RJ, Hallett M. Mechanisms underlying dopamine-mediated reward bias in compulsive behaviors. *Neuron.* 2010; 65(1):135-42.
81. Djamshidian A, Jha A, O'Sullivan SS, Silveira-Moriyama L, Jacobson C, Brown P, Lees A, Averbeck BB. Risk and learning in impulsive and nonimpulsive patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010; 25(13):2203-10.
82. Poletti M, Bonuccelli U. Impulse control disorders in Parkinson's disease: the role of personality and cognitive status. *J Neurol.* 2012; 259(11):2269-77.
83. Bentivoglio AR, Baldonero E, Ricciardi L, De Nigris F, Daniele A. Neuropsychological features of patients with Parkinson's disease and impulse control disorders. *Neurol Sci.* 2013; 34(7):1207-13.
84. Rossi M, Gerschovich ER, de Achaval D, Perez-Lloret S, Cerquetti D, Cammarota A, Inés Nouzeilles M, Fahrer R, Merello M, Leiguarda R. Decision-making in Parkinson's disease patients with and without pathological gambling. *Eur J Neurol.* 2010; 17(1):97-102.
85. Siri C, Cilia R, De Gaspari D, Canesi M, Meucci N, Zecchinelli AL, Pezzoli G, Antonini A. Cognitive status of patients with Parkinson's disease and pathological gambling. *J Neurol.* 2010; 257(2):247-52.
86. Siri C, Cilia R, Reali E, Pozzi B, Cereda E, Colombo A, Meucci N, Canesi M, Zecchinelli AL, Tesesi S, Mariani CB, Sacilotto G, Zini M, Pezzoli G. Long-term cognitive follow-up of Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *Mov Disord.* 2015; 30(5):696-704.

87. Shapiro MA, Chang YL, Munson SK, Okun MS, Fernandez HH. Hypersexuality and paraphilia induced by selegiline in Parkinson's disease: report of 2 cases. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006; 12(6):392-5.
88. Antonini A, Cilia R. Behavioural adverse effects of dopaminergic treatments in Parkinson's disease: incidence, neurobiological basis, management and prevention. *Drug Saf.* 2009; 32(6):475-88.
89. Reyes D, Kurako K, Galvez-Jimenez N. Rasagiline induced hypersexuality in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 2014; 21(3):507-8.
90. Vitale C, Santangelo G, Erro R, Errico D, Manganelli F, Improta I, Moccia M, Barone P. Impulse control disorders induced by rasagiline as adjunctive therapy for Parkinson's disease: report of 2 cases. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013; 19(4):483-4.
91. Thomas A, Bonanni L, Gambi F, Di Iorio A, Onofri M. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann Neurol.* 2010; 68(3):400-4.
92. Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ, Schrag A. Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Mov Disord.* 2007; 22(12):1757-63.
93. Kurlan R. Disabling repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2004; 19(4):433-7.
94. Vilas D, Pont-Sunyer C, Tolosa E. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18 Suppl 1:S80-4.
95. Voon V, Hassan K, Zurowski M, de Souza M, Thomsen T, Fox S, Lang AE, Miyasaki J. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology.* 2006; 67(7):1254-7.
96. Giugni JC, Tschopp L, Escalante V, Micheli F. Dose-dependent impulse control disorders in pramipexole overdose. *Clin Neuropharmacol.* 2012; 35(1):49-50.

97. Antonini A, Chaudhuri KR, Boroojerdi B, Asgharnejad M, Bauer L, Grieger F, Weintraub D. Impulse control disorder related behaviours during long-term rotigotine treatment: a post hoc analysis. *Eur J Neurol*. 2016; 23(10):1556-65.
98. Aracil-Bolaños I, Strafella AP. Molecular imaging and neural networks in impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016; 22 Suppl 1:S101-5.
99. Winstanley CA, Theobald DE, Dalley JW, Cardinal RN, Robbins TW. Double dissociation between serotonergic and dopaminergic modulation of medial prefrontal and orbitofrontal cortex during a test of impulsive choice. *Cereb Cortex*. 2006; 16(1):106-14.
100. Voon V, Napier TC, Frank MJ, Sgambato-Faure V, Grace AA, Rodriguez-Oroz M, Obeso J, Bezard E, Fernagut PO. Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update. *Lancet Neurol*. 2017; 16(3):238-50.
101. Hurt CS, Alkufri F, Brown RG, Burn DJ, Hindle JV, Landau S, Wilson KC, Samuel M; PROMS-PD study group. Motor phenotypes, medication and mood: further associations with impulsive behaviours in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2014; 4(2):245-54.
102. Garlovsky JK, Simpson J, Grünewald RA, Overton PG. Impulse control disorders in Parkinson's disease: Predominant role of psychological determinants. *Psychol Health*. 2016; 31(12):1391-414.
103. Antonini A, Siri C, Santangelo G, Cilia R, Poletti M, Canesi M, Caporali A, Mancini F, Pezzoli G, Ceravolo R, Bonuccelli U, Barone P. Impulsivity and compulsivity in drug-naïve patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011; 26(3): 464-8.
104. Weintraub D, Papay K, Siderowf A; Parkinson's Progression Markers Initiative. Screening for impulse control symptoms in patients with de novo Parkinson disease: a case-control study. *Neurology*. 2013; 80(2):176-80.
105. Ricciardi L, Petrucci S, Guidubaldi A, Ialongo T, Serra L, Ferraris A, Spanò B, Bozzali M, Valente EM, Bentivoglio AR. Phenotypic variability of

- PINK1 expression: 12 Years' clinical follow-up of two Italian families. *Mov Disord.* 2014; 29(12):1561-6.
106. Lee A, Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clin.* 2016; 34(4):955-65.
107. Cormier F, Muellner J, Corvol JC. Genetics of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2013; 120(4): 665-71.
108. Eisenegger C, Knoch D, Ebstein RP, Gianotti LR, Sándor PS, Fehr E. Dopamine receptor D4 polymorphism predicts the effect of L-DOPA on gambling behavior. *Biol Psychiatry.* 2010; 67(8):702-6.
109. Zainal Abidin S, Tan EL, Chan SC, Jaafar A, Lee AX, Abd Hamid MH, et al. DRD and GRIN2B polymorphisms and their association with the development of impulse control behavior among Malaysian Parkinson's disease patients. *BMC Neurol.* 2015; 15:59.
110. Krishnamoorthy S, Rajan R, Banerjee M, Kumar H, Sarma G, Krishnan S, et al. Dopamine D3 receptor Ser9Gly variant is associated with impulse control disorders in Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016; 30:13-7.
111. Kraemmer J, Smith K, Weintraub D, Guillemot V, Nalls MA, Cormier-Dequaire F, et al. Clinical-genetic model predicts incident impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016; 87(10):1106-11.
112. Vallelunga A, Flaibani R, Formento-Dojot P, Biundo R, Facchini S, Antonini A. Role of genetic polymorphisms of the dopaminergic system in Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18(4):397-9.
113. Saito EK, Diaz N, Morrow J, Chung J, McMurtray A. Lower frequency of co-morbid medical disorders related to poor impulse control in Parkinson's than Alzheimer's disease. *Curr Aging Sci.* 2016; 9(1):57-60.

114. Robert G, Drapier D, Verin M, Millet B, Azulay JP, Blin O. Cognitive impulsivity in Parkinson's disease patients: assessment and pathophysiology. *Mov Disord.* 2009; 24(16):2316-27.
115. Weintraub D, Nirenberg MJ. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. *Neurodegener Dis.* 2013; 11(2):63-71.
116. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, Moberg PJ, Stern MB. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2006; 63(7):969-73.
117. Weintraub D, Potenza MN. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2006; 6(4):302-6.
118. Nirenberg MJ, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov Disord.* 2006; 21(4):524-9.
119. Solla P, Cannas A, Floris GL, Orofino G, Costantino E, Boi A, Serra C, Marrosu MG, Marrosu F. Behavioral, neuropsychiatric and cognitive disorders in Parkinson's disease patients with and without motor complications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011; 35(4):1009-13.
120. Santangelo G, Trojano L, Barone P, Grossi D, Vitale C. Impulse control disorders and cognitive dysfunctions in patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2013; 34(11):2045-6.
121. Klos KJ, Bower JH, Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005; 11(6):381-6.
122. Reyes D, Kurako K, Galvez-Jimenez N. Rasagiline induced hypersexuality in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 2014; 21(3): 507-8.
123. Tamam L, Bican M, Keskin N. Impulse control disorders in elderly patients. *Compr Psychiatry.* 2014; 55(4):1022-8.

124. Evans AH, Lawrence AD, Potts J, Appel S, Lees AJ. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson disease. *Neurology*. 2005; 65(10):1570-4.
125. Cilia R, Siri C, Canesi M, Zecchinelli AL, De Gaspari D, Natuzzi F, et al. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: from clinical and neuropsychological characterisation to management and long-term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85(3):311-8.
126. Lawrence AJ, Blackwell AD, Barker RA, Spagnolo F, Clark L, Aitken MR, Sahakian BJ. Predictors of punning in Parkinson's disease: results from a questionnaire survey. *Mov Disord*. 2007; 22(16):2339-45.
127. Pettorruso M, Fasano A, De Risio L, Ricciardi L, Di Nicola M, Martinotti G, Janiri L, Bentivoglio AR. Punding in non-demented Parkinson's disease patients: Relationship with psychiatric and addiction spectrum comorbidity. *J Neurol Sci*. 2016; 15;362:344-7.
128. Fasano A, Petrovic I. Insights into pathophysiology of punning reveal possible treatment strategies. *Mol Psychiatry*. 2010; 15(6):560-73.
129. Silveira-Moriyama L, Evans AH, Katzenschlager R, Lees AJ. Punding and dyskinesias. *Mov Disord*. 2006; 21(12):2214-7.
130. Markovic V, Agosta F, Canu E, Inuggi A, Petrovic I, Stankovic I, et al. Role of habenula and amygdala dysfunction in Parkinson disease patients with punning. *Neurology*. 2017; 88(23):2207-15.

Conclusões e Considerações Finais.

CONCLUSÕES.

- *A prevalência da SDD, de TCI e do punding numa população de pacientes brasileiros com DP é semelhante à descrita em outras populações.*

Comentários: Observamos que TCI foi identificado em 16,9% de uma amostra de pacientes com DP provenientes, em sua maioria, da área metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais. A prevalência em nosso estudo foi similar à relatada no DOMINION (13,6%), estudo que avaliou 3090 pacientes com DP provenientes de vários centros de atendimento de pacientes com transtorno do movimento nos Estados Unidos e Canadá. O TCI mais frequente foi transtorno de compras compulsivas (7,7%), seguido por transtorno de compulsão alimentar (6,7%), transtorno do jogo (5,8%) e hipersexualidade (4,3%). A prevalência do TCI em nosso estudo também foi semelhante à relatada em outro trabalho feito no Brasil, na cidade de Salvador por Valença e colaboradores, 18,4%. Entretanto, o tipo de TCI mais frequente nesse estudo foi hipersexualidade. A prevalência de TCI, entretanto, diferiu de outros estudos. Embora diferenças demográficas e culturais tenham sido consideradas com justificativa para explicar esses resultados, o mais provável é que essas discrepâncias estejam relacionadas à metodologia adotada nos estudos. Por exemplo, usamos a *Minnesota Impulsive Disorders Interview* como instrumento para triar a presença de TCI e condições relacionadas, enquanto a maioria dos outros estudos usou o *Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorder's in Parkinson's disease*, que embora seja um instrumento desenhado para avaliar TCI na DP, tem o inconveniente de diagnosticar um número elevado de falsos positivos. Uma quantidade relativamente menor de pacientes em uso de agonistas dopaminérgicos (38,2%), e a possível subnotificação de alguns transtornos, como a presença de hipersexualidade, também poderiam justificar uma prevalência menor em nossa população, quando comparamos os nossos resultados com os relatados na maioria dos estudos europeus e americanos.

A prevalência de punding (5,3%) e de SDD (3,4%) também está dentro da variação de frequências mencionadas na literatura.

- *A prevalência de TCI não foi maior nos pacientes com DP do que em pessoas sem a doença, considerando-se a mesma distribuição de idade, sexo, e escolaridade. Já o punding foi mais comum na DP do que nas pessoas sem a doença.*

Comentários: Estudos sobre a prevalência dos transtornos de controle de impulso (TCI) e condições relacionadas verificaram que são distúrbios comuns na DP. Apesar de frequente na DP, TCI no nosso estudo não foi mais prevalente do que no grupo controle: 16,9% versus 15,2%. No entanto, TCI foi mais frequente em pacientes com DP em uso de agonistas dopaminérgicos do que em parkinsonianos que não o tomavam e no grupo controle.

Já em relação ao punding, observamos que esse transtorno foi mais frequente em pacientes com DP. No grupo controle verificamos dois casos de punding, em um paciente com provável transtorno bipolar e em um usuário de anfetaminas.

- TCI está relacionado ao uso de agonistas dopaminérgicos.

Comentários: Como a maioria dos estudos, verificamos que o tratamento com agonistas dopaminérgicos foi um fator de risco importante para o desenvolvimento do TCI na DP. Observamos também uma relação entre a dose do agonista dopaminérgico e o aparecimento do TCI.

- Pacientes em uso de inibidores da MAO-B, dos inibidores da COMT e de antidepressivos não têm maior risco de desenvolver SDD, TCI e punding.

Comentários: Observamos na análise univariada que o TCI foi mais frequente em pacientes em uso de inibidores da COMT. Entretanto essa associação não se manteve após a análise multivariada.

- O uso de amantadina e neurolépticos atípicos não tem relação com o desenvolvimento de SDD, de TCI e do punding.

Comentários: Observamos na análise univariada que o TCI e a SDD foram mais frequentes em pacientes em uso de amantadina. Entretanto essa associação não se manteve após a análise multivariada. Por outro lado, o uso da amantadina aumentava o risco de desenvolvimento de transtorno de hipersexualidade.

- Não observamos associação de TCI, SDD e punding com a idade de início da DP, com o tempo de duração ou com a gravidade da doença. Verificamos uma associação da presença de TCI e punding com a incapacidade da DP, e da presença de discinesias com SDD e punding.

Comentários: Observamos que ser do sexo masculino aumentava o risco de desenvolvimento de transtorno de hipersexualidade. O tempo de duração da DP e a presença de discinesias foram fatores de risco para o desenvolvimento do transtorno de compras compulsivas e de compulsão alimentar.

- Não observamos associação de TCI, SDD e punding com depressão, ansiedade, ou demência. Pacientes com alucinações e sintomas psicóticos têm maior risco de desenvolver SDD.

Comentários: Observamos na análise univariada que depressão mais grave foi mais frequente em pacientes com TCI, embora o resultado não chegasse a ser estatisticamente significativo. Essa associação não se manteve após a análise multivariada. Entretanto, depressão grave foi fator de risco para o desenvolvimento de transtorno de compulsão alimentar e ideação suicida para o transtorno de compras compulsivas.

Verificamos que antecedentes de transtorno do jogo e de jogo problemático previamente ao início dos sintomas motores da DP, transtorno de personalidade social, algumas características neuropsicológicas (baixa fluência semântica, melhor desempenho no teste dos dígitos expandidos inversos) foram fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de TCI na DP. A história familiar de DP esteve inversamente relacionada ao TCI.

- Pacientes com antecedentes de tabagismo, abuso de álcool e outras substâncias, ou com história familiar de alcoolismo ou de dependência química, não têm maior risco de desenvolver SDD e TCI. Tabagismo atual ou prévio é fator de risco para o desenvolvimento de punding.

Comentários: Observamos na análise univariada que o abuso de substâncias (na maioria das vezes, benzodiazepínicos) foi mais frequente em pacientes com TCI, embora o resultado não chegasse a ser estatisticamente significativo. Essa associação não se manteve após a análise multivariada. Entretanto, o uso de benzodiazepínicos foi fator de risco para o desenvolvimento de transtorno de hipersexualidade.

- *As manifestações dos tipos de TCI são diferentes, dependendo do gênero, da escolaridade e de outras diferenças demográficas.*

Comentários: Ser do sexo masculino está relacionado com desenvolvimento de transtorno de hipersexualidade. Escolaridade é fator de risco associado ao desenvolvimento do transtorno do jogo e de hipersexualidade. Não ser casado é fator de risco para o desenvolvimento de punding.

- *SDD, TCI e punding não interferem com a eficiência do sono.*

Comentários: Não observamos relação da SDD, do punding e dos TCI com insônia ou com sonolência diurna.

- *Pacientes com DP e TCI e punding têm mais incapacidade e dependência nas atividades de vida diária.*

Comentários: Observamos relação do punding e do TCI com um grau moderado de incapacidade mensurada pela escala Schwab and England.

- *Pacientes com DP podem ter mais de um tipo de TCI. Pacientes com SDD têm maior probabilidade de ter TCI.*

Comentário: Mais de um terço dos pacientes parkinsonianos com TCI analisados tiveram mais de dois outros transtornos.

Esses resultados sugerem que o desenvolvimento do TCI na DP estaria relacionado ao tratamento farmacológico de reposição dopaminérgica. O tratamento com agonistas dopaminérgicos desencadearia o transtorno em indivíduos susceptíveis, como aqueles com antecedentes de transtorno de jogo antes do início da DP, com transtorno de personalidade antissocial, bem como algumas características neuropsicológicas. Fatores genéticos e demográficos também influenciariam na manifestação do TCI. Assim, concluiu-se que anormalidades comportamentais subclínicas são comuns em pacientes com DP e a exposição à farmacoterapia dopaminérgica pode permitir que um traço de personalidade se tornasse um transtorno clinicamente relevante.

Fatores como não ser casado, antecedentes de tabagismo, transtorno de personalidade antissocial, incapacidade moderada e a presença de discinesias são

fatores de risco relacionados ao desenvolvimento punding na DP. Já a síndrome de desregulação dopaminérgica (SDD) está associada à presença de discinesias e com a presença de sintomas psicóticos. Consideramos que tanto punding quanto a SDD estão relacionados às formas mais avançadas da DP e que a associação com discinesias poderia sugerir um mecanismo fisiopatogênico comum.

CONSIDERAÇÕES FINAIS.

Como perspectivas futuras, verificamos que há dados insuficientes na literatura a respeito da gravidade, prognóstico e tratamento do TCI e condições relacionadas na DP. Embora TCI não seja incomum e potencialmente interfira com a qualidade de vida e possa trazer prejuízo à saúde, às relações interpessoais, e às finanças dos pacientes e seus familiares, a prática clínica sugere que muitos, se não a maioria, dos pacientes não apresentam formas muito graves dos transtornos. Faltam, entretanto, estudos sobre a frequência das formas graves. Tais considerações são importantes quando consideramos o manejo do TCI na DP. Até o momento, não há consenso sobre o tratamento do TCI e condições relacionadas devido à escassez de ensaios clínicos randomizados, limitações metodológicas que dificultam a comparação entre os estudos, heterogeneidade fenotípica de comportamentos impulsivos, e diferenças intrínsecas entre pacientes parkinsonianos. O tratamento mais indicado e que parece ser mais eficiente é a redução da terapia de reposição dopaminérgica, incluindo a suspensão dos agonistas dopaminérgicos. Entretanto, muitos pacientes desenvolvem síndrome de abstinência. A redução ou a suspensão das doses das medicações dopaminérgicas frequentemente leva à piora do controle dos sintomas motores, o que pode ser mais incapacitante que um TCI pouco intenso, que poderia ser mais bem controlado com medidas de suporte familiar ou social ou com psicoterapia. Apenas 12 (35%) dos pacientes parkinsonianos avaliados em nossa pesquisa com TCI e um (9,9%) com punding receberam algum tratamento, na maioria das vezes suspensão ou redução de doses dos agonistas dopaminérgicos. Amantadina foi suspensa em dois pacientes com TCI. Quetiapina foi prescrita para dois pacientes com TCI e um paciente que teve SDD. O pramipexol foi suspenso e as doses de levodopa foram reduzidas no paciente com punding. Todos os outros 23 pacientes com TCI e os 10 restantes com punding foram manejados com apoio psicológico e familiar, bem como supervisão estrita pelos cônjuges, parentes, amigos e cuidadores, especialmente com gerenciamento de finanças, no caso de transtorno do jogo e de compras compulsivas, e controle das refeições e do uso da internet, nos pacientes com transtorno de compulsão alimentar e hipersexualidade. Os pacientes com punding não consideravam seus comportamentos como intrusivos ou deletérios e, na maioria deles, os familiares e cuidadores puderam evitar situações embaraçosas. Algumas vezes os pacientes

encontravam apoio e sentido nessas atividades que faziam repetitivamente, sobretudo quando se tratava de comportamentos mais elaborados e criativos (caracterizando *hobbyism*), como pintura. Todos os pacientes com SDD foram tratados com redução da levodopa. Todos eles desenvolveram disforia temporária ou síndrome de abstinência manifesta. As formulações de dopamina de liberação prolongada e os inibidores da COMT foram prescritos como medicações de resgate, com algumas melhorias. Dois pacientes com TCI não toleraram a suspensão do pramipexol. Para um deles, rotigotina transdérmica foi prescrita e o TCI não recidivou. Por outro lado, o TCI melhorou no outro paciente, mas não remitiu completamente com a descontinuação do pramipexol. Ele desenvolveu uma síndrome de abstinência manifesta. Além disso, houve piora dos sintomas motores. A quetiapina foi prescrita e o pramipexol foi reintroduzido com doses graduais. Os sintomas do TCI não pioraram inicialmente e foram gerenciados pela família com supervisão e apoio. Entretanto, alguns meses depois os sintomas de TCI se intensificaram. O paciente começou a comprar exageradamente produtos que não necessitava e em grande quantidade. Além disso, desenvolveu *punding*, passando a organizar ferramentas e pequenos objetos sem propósito por horas. Entretanto, tanto o paciente quanto a família preferiram não reduzir novamente nem a dose do pramipexol, nem a da levodopa, devido à provável piora nos sintomas motores. A esposa, familiares e amigos aumentaram a supervisão e têm conseguido controlar os sintomas impulsivos e evitar os problemas decorrentes. O paciente que teve o caso mais grave de *punding* e SDD não tolerou a redução da levodopa devido à síndrome de abstinência manifesta. Após algumas consultas, não manteve acompanhamento no Hospital. Estudos prospectivos, com número maior de participantes, são necessários para identificar aqueles pacientes com DP que estariam em maior risco de desenvolver TCI e transtornos relacionados, e para definir prognóstico e tratamentos mais eficientes e seguros.

Outro aspecto importante que merece ser aprofundado está relacionado à neuropsicologia do TCI e condições relacionadas na DP. Verificamos que uma baixa fluência semântica e um melhor desempenho no teste dos dígitos expandidos inversos estariam associados ao desenvolvimento de TCI na DP, o que parece a princípio contraditório, pois se tratam de testes amplamente usados para avaliar as funções executivas. Os dados presentes na literatura também são díspares, pois

muitos trabalhos relatam disfunção nas funções executivas em pacientes com TCI, enquanto outros relatam que pacientes com TCI têm melhor desempenho cognitivo que pacientes sem o transtorno.

A literatura sugere que fatores culturais, sociais e econômicos justificariam as diferenças observadas entre os tipos de TCI mais prevalentes observada nos trabalhos publicados em vários países. Um trabalho que poderia ser realizado seria um estudo da prevalência do TCI em vários estados brasileiros. O Brasil é um país de dimensões continentais, com grande variedade de etnias e culturas. Podemos inferir que a manifestação do TCI poderia ser diferente, se compararmos populações provenientes das regiões nordeste, norte, ou do centro-sul.

Anexos

Anexo 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do paciente.

Pesquisa: **“SÍNDROME DE DESREGULAÇÃO DOPAMINÉRGICA, DISTÚRPIO DE CONTROLE DE IMPULSO E *PUNDING* NA DOENÇA DE PARKINSON - PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO.”**

Estou ciente que o objetivo do presente estudo é avaliar através de questionários e do exame neurológico a presença de alterações de comportamento caracterizada por impulsividade, relacionadas ao tratamento farmacológico da Doença de Parkinson. Fui informado que é um projeto de Pesquisa da Equipe de Neurologia da unidade de Belo Horizonte do Hospital SARAÍ e da Clínica de Distúrbios do Movimento da UFMG, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Rede de Hospitais de Reabilitação SARAÍ, que se situa no SMHS Quadra 301 Bloco A Brasília – DF e da Universidade Federal de Minas Gerais que se situa na Av. Alfredo Balena 110, 1º andar. Fui informado que os responsáveis pelo estudo são o Prof. Dr. Francisco Cardoso e Dr. Antonio-Pedro Vargas.

Estou ciente que caso aceite participar haverá uma consulta médica habitual (incluindo entrevista e exame neurológico) e que responderei a questionários aplicados por um dos pesquisadores. Fui informado que a realização do estudo implicará em aumento da duração da consulta e que o tempo total para esta avaliação será de cerca de três horas.

Fui informado que os dados coletados servirão para melhor definir as características clínicas das complicações não motoras da doença de Parkinson, identificar precocemente as suas manifestações e possivelmente direcionar a terapêutica.

Fui informado que:

- 1- A coleta de dados e o exame neurológico não conferem risco ao paciente.
- 2- Os exames de imagem fazem parte habitual da avaliação de pessoas com Doença de Parkinson. Caso seja necessário, a realização de Tomografia Computadorizada existe a exposição à radiação própria do exame e ao risco do uso de contraste iodado que incluem reações alérgicas e piora das funções renais em pacientes susceptíveis (aqueles que já têm problemas renais ou são diabéticos, por exemplo). A ressonância Magnética de crânio

pode ser desconfortável para pacientes que não se sintam a vontade em espaços fechados.

- 3- Os dados obtidos neste estudo serão divulgados na forma de números por uma análise estatística e o meu nome será mantido em estrito sigilo.

Estou ciente que a minha participação é voluntária e não me acarretará nenhum ônus. Estou ciente também que caso não deseje participar, não haverá qualquer mudança no meu tratamento e acompanhamento. Na eventualidade de ocorrer dúvidas poderei entrar em contato com um dos médicos responsáveis pela pesquisa no numero 3379-2633 ou no Ambulatório de Neurologia do Hospital SARAH-BH, situado na Av. Amazonas 5953, Gameleira.

Aceitando participar deste estudo, assino e dato este documento.

Belo Horizonte, ____ de _____ de 201__

Paciente (ou responsável caso o paciente não possa assinar)

Testemunha

Anexo 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do grupo controle.

Pesquisa: **“SÍNDROME DE DESREGULAÇÃO DOPAMINÉRGICA, DISTÚRPIO DE CONTROLE DE IMPULSO E *PUNDING* NA DOENÇA DE PARKINSON - PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO.”**

Estou ciente que o objetivo do presente estudo é avaliar através de questionários a presença de alterações de comportamento caracterizada por impulsividade em pacientes com Doença de Parkinson. Fui informado que a avaliação de pessoas sem Doença de Parkinson é importante neste estudo para melhor caracterizar e diferenciar os transtornos emocionais entre aqueles com e sem a doença. Fui informado que é um projeto de Pesquisa da Equipe de Neurologia da unidade de Belo Horizonte do Hospital SARAHA e da Clínica de Distúrbios do Movimento da UFMG, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Rede de Hospitais de Reabilitação SARAHA, que se situa no SMHS Quadra 301 Bloco A Brasília – DF e da Universidade Federal de Minas Gerais que se situa na Av. Alfredo Balena 110, 1º andar. Fui informado que os responsáveis pelo estudo são o Prof. Dr. Francisco Cardoso e Dr. Antonio-Pedro Vargas.

Estou ciente que caso aceite participar responderei a questionários aplicados por um dos pesquisadores. Fui informado que a coleta de dados não conferem risco à pessoa avaliada. Entretanto, a avaliação pode ser longa e cansativa. Fui informado que algumas perguntas dos questionários abordam questões íntimas e se me sentir constrangido, poderei me recusar a respondê-las.

Estou ciente que os dados obtidos neste estudo serão divulgados na forma de números para uma análise estatística e o meu nome será mantido em estrito sigilo.

Estou ciente que a minha participação é voluntária e não me acarretará nenhum ônus. Estou ciente também que caso não deseje participar, posso retirar minha permissão a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ou retaliação por essa decisão. Na eventualidade de ocorrer dúvidas poderei entrar em contato com um dos médicos responsáveis pela pesquisa no numero 3379-2633 ou no Ambulatório de Neurologia do Hospital SARAHA-BH, situado na Av. Amazonas 5953, Gameleira.

Aceitando participar deste estudo, assino e dato este documento.

Belo Horizonte, ____ de _____ de 201__

Paciente (ou responsável caso o paciente não possa assinar)

Testemunha

Anexo 3 – Questionário semiestruturado – Pacientes com doença de Parkinson

Sexo: F M Idade: _____ Início da doença de Parkinson: _____

Tempo de doença de Parkinson: _____

Tempo de uso de antidepressivos: _____

Procedência: _____

Entorno familiar: Casa própria Aluguel instituição

Com quem vive o pacientes: Sozinho Cônjuge Em família (cônjuge e filhos) Outros

Ocupação: Aposentado Desempregado Incapaz para o trabalho Ativo

Ocupação profissional dos pacientes ativos: Profissional liberal Trabalhador agrícola Operário construção civil Setor de serviços Dona de casa Outros

Se aposentado (ocupação anterior): Liberal Trabalhador agrícola Operário construção civil Setor de serviços Dona de casa Outros

Escolaridade: Analfabeto Sabe ler e escrever Educação primária Educação secundária Universitário

Número de anos de educação recebida: _____

Estado Civil: Solteiro Casado Divorciado/Separado União estável

Situação econômica atual: Trabalha Seguro desemprego Aposentadoria Pensão por viuvez Pensão por invalidez Incapacidade para o trabalho Pensão não contribuída

Outras doenças neurológicas associadas: Nenhuma Acidente vascular cerebral prévio Demência Epilepsia Doença neuromuscular Outras

Condições mórbidas associadas Hipertensão arterial Diabetes mellitus Cardiopatia Doenças pulmonares Doenças renais Doenças hepáticas Neoplasias Doença osteoarticular e lombalgia Surdez Catarata Outras

Tabagismo: Não Sim Número de cigarros/dia: _____ Por quanto tempo: _____

Ex-tabagista, fumou por quanto tempo? _____

Álcool: Não Sim Quantidade de bebida alcoólica ingerida/semana _____

Por quanto tempo: _____

Ex-etilista, por quanto tempo? _____

Drogas ilícitas (especificar): Não Sim Por quanto tempo: _____

Se já usou, parou há quanto tempo? _____

Modificação nos hábitos sexuais: Impotência Diminuição da libido Aumento da libido

Medicamentos /especificar tipo e dose: Levodopa _ Agonista dopaminérgico
Inibidor da COMT Inibidor da MAO-B Amantadina Anticolinérgico _
Antidepressivo tricíclico Inibidor da recaptação seletiva de serotonina Inibidor da
recaptação serotonina e noradrenalina Mirtazapina Trazodona
Benzodiazepinos Beta bloqueadores Neurolépticos

Cirurgias: Talamotomia Palidotomia Estimulação cerebral profunda
subtalâmica

Outros procedimentos:

Uso de serviços de saúde no último ano (número de consultas médicas nos últimos
12 meses):

Urgências Atenção primária Neurologia Outros especialistas Internações

Alguns dos familiares ou cuidadores teve que deixar de trabalhar para cuidar do
paciente com doença de Parkinson: Sim Não

O paciente teve que contratar uma enfermeira, fisioterapeuta ou ajudante
(custo/mês): Sim Não

Utiliza cadeira de rodas: Sim Não Usa bengala ou andador: Sim Não

Número de quedas no último ano:

O paciente deixou de trabalhar por causa da doença de Parkinson (número de
anos): Sim Não

O paciente toma a medicação regularmente prescrita: Sim Não

O paciente é o próprio responsável em administrar a sua medicação: Sim
Não

O paciente apresentou algum efeito colateral da medicação prescrita (descrever):
Sim Não

O paciente toma a medicação além da dose prescrita (descrever o motivo): Sim
 Não

O paciente tem história familiar de doença de Parkinson: Sim Não

O paciente tem história familiar de alcoolismo, de dependência de drogas ou de jogo
patológico: Sim Não

Anexo 4 - Questionário semiestruturado – grupo controle

Sexo: F M Idade: _____ Procedência:
Entorno familiar: Casa própria Aluguel Residência alugada

Com quem vive o pacientes: Sozinho Cônjuge Em família (cônjuge e filhos)
Outros

Ocupação: Aposentado Desempregado Incapaz para o trabalho Ativo

Ocupação profissional dos pacientes ativos: Profissional liberal Trabalhador agrícola Operário construção civil Setor de serviços Dona de casa Outros

Se aposentado (ocupação anterior): Liberal Trabalhador agrícola Operário construção civil Setor de serviços Dona de casa Outros

Escolaridade: Analfabeto Sabe ler e escrever Educação primária Educação secundária Universitário

Número de anos de educação recebida: _____

Estado Civil: Solteiro Casado Divorciado/Separado União estável

Situação econômica atual: Trabalha Seguro desemprego Aposentadoria Pensão por viuvez Pensão por invalidez Incapacidade para o trabalho Pensão não contribuída

Outras doenças neurológicas: Nenhuma Acidente vascular cerebral prévio Demência Epilepsia Doença neuromuscular Outras

Condições mórbidas associadas Hipertensão arterial Diabetes mellitus Cardiopatia Doenças pulmonares Doenças renais Doenças hepáticas Neoplasias Doença osteoarticular e lombalgia Surdez Catarata Outras

Tabagismo: Não Sim Número de cigarros/dia: _____ Por quanto tempo: _____

Ex-tabagista, fumou por quanto tempo? _____

Álcool: Não Sim Quantidade de bebida alcoólica ingerida/semana: _____ Por quanto tempo: _____ Ex-etilista, por quanto tempo? _____

Drogas ilícitas (especificar): Não Sim Por quanto tempo: _____ Se já usou, parou há quanto tempo? _____

Modificação nos hábitos sexuais: Impotência Diminuição da libido Aumento da libido

Medicamentos /especificar tipo e dose: Antidepressivo tricíclico Inibidor da recaptação seletiva de serotonina Mirtazapina Trazodona Inibidor da recaptação serotonina e noradrenalina Benzodiazepinos Beta-bloqueadores Neurolépticos

Uso de serviços de saúde no último ano (número de consultas médicas nos últimos 12 meses): Urgências Atenção primária Neurologia Outros especialistas
 Internações

O paciente tem história familiar de doença de Parkinson: Sim Não

O paciente tem história familiar de alcoolismo, de dependência de drogas ou de jogo patológico: Sim Não

Anexo – 5 - Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (*Unified Parkinsons´ disease Rating Scale - UPDRS*)

I-Quadro mental, comportamento e humor.

1-Distúrbio intelectual.

0-Nenhum.

1-Leve. Esquecimentos consistentes com lembrança parcial dos eventos e sem outras dificuldades.

2-Perda moderada da memória, com desorientação e dificuldade moderada de lidar com problemas complexos. Pequena dificuldade, mas bem definida, de realizar as tarefas domésticas, com necessidades de lembretes ocasionais.

3-Perda significativa de memória, com desorientação para tempo, e freqüentemente, lugar. Incapacidade significativa de lidar com problemas.

4-Perda significativa de memória com preservação somente da orientação pessoal. Incapaz de fazer julgamentos ou resolver problemas. Necessita de muita ajuda e cuidados pessoais. Nunca pode ser deixado sozinho.

2-Desordem de pensamento (devido à demência ou intoxicação por drogas).

0-Nenhuma.

1-Sonhos vívidos.

2-Alucinações benignas, com preservação do *insight*.

3-Alucinações ou ilusões ocasionais a freqüentes, sem *insight*; podendo interferir com as atividades diárias.

4-Alucinações persistentes, ilusões, psicoses floridas. Não é capaz de cuidar de si mesmo.

3-Depressão.

0-Não está presente.

1-Períodos de tristeza ou culpa maiores que o normal, que não dura mais que dias ou semanas.

2-Depressão contínua (uma semana ou mais).

3-Depressão contínua, com sintomas vegetativos (insônia, anorexia, perda de peso, e perda de interesse).

4-Depressão contínua, com sintomas vegetativos e pensamento ou tentativa de suicídio.

4-Motivação/Iniciativa.

0-Normal.

1-Menos assertivo que o habitual. Mais passivo.

2-Perda de iniciativa ou desinteresse em atividades eletivas (que não fazem parte da rotina).

3-Perda da iniciativa ou desinteresse nas atividades do dia-a-dia (rotineiras).

4-Completa perda de motivação e de iniciativa.

II - Atividades da vida diária. (*determinar em **on** e em **off**, na semana prévia - História*).

5-Linguagem.

0-Normal.

1-Um pouco alterada. Não há dificuldade para entendê-lo.

2-Moderadamente alterado. Às vezes é solicitado a repetir o que falou.

3-Muito alterado. É solicitado a repetir o que falou com frequência.

4-Não é possível compreendê-lo na maior parte do tempo.

6-Salivação.

0-Normal.

1-Excesso de saliva na boca, pequeno, mas evidente; pode babar durante a noite.

2-Moderado excesso de saliva; pode babar um pouco.

3-Excesso significativo de saliva, com certo grau de baba.

4-Baba muito; requer constantemente um lenço ou um babador.

7-Deglutição.

0-Normal.

1-Engasga raramente.

2-Engasga ocasionalmente.

3-Requer dieta branda.

4-Requer alimentação por sonda nasogástrica ou gastrostomia.

8-Escrita.

0-Normal.

1-Um pouco lenta ou pequena.

2-Moderadamente lenta ou pequena; todas as palavras são legíveis.

3-Muito alterada; muitas palavras não são legíveis.

4-A maioria das palavras é ilegível.

9-Cortar alimentos e usar talheres.

0-Normal.

1-Um pouco lento e incoordenado, mas não necessita de ajuda.

2-Pode cortar a maioria dos alimentos, ainda que incoordenado e lento; necessita de certa ajuda.

3-Outras pessoas é que cortam o alimento, mas ainda pode se alimentar com lentidão.

4-Necessita ser alimentado.

10-Vestuário.

0-Normal.

1-Algo lento, mas não requer ajuda.

2-Requer ajuda em ocasiões, como para abotoar, introduzir os braços nas mangas.

3-Necessita de muita ajuda, o paciente pode fazer alguma coisa sem necessitar de ajuda.

4-Incapacitado.

11-Higiene.

0-Normal.

1-Pouco lento, mas não necessita de ajuda.

2-Necessita de ajuda no banho ou para se barbear; ou muito lento na higiene.

3-Requer assistência para se lavar, escovar os dentes, pentear o cabelo, ou ir ao banheiro.

4-Necessita de cateter de Foley ou de outra ajuda mecânica.

12-Virar ou ajustar as roupas na cama.

0-Normal.

1-Algo lento e incoordenado, mas não necessita de ajuda.

2-Consegue se virar sozinho ou ajustar a roupa, mas com grande dificuldade.

3-Pode iniciar, mas não consegue se virar ou ajustar a roupa de cama sem ajuda.

4-Dependente.

13-Quedas.

0-Nenhuma.

1-Raras quedas.

2-Quedas ocasionais, menos de uma vez ao dia.

3-Quedas diárias em média.

4-Quedas mais de uma vez ao dia.

14-Bloqueio motor na marcha.

0-Nenhum.

1-Raros bloqueios motores quando anda, pode ter uma hesitação para iniciar a marcha.

2-Ocasionais bloqueios quando anda.

3-Bloqueios motores freqüentes. Quedas ocasionais devido ao bloqueio motor.

4-Freqüentes quedas devido aos bloqueios motores.

15-Marcha.

0-Normal.

1-Pequena dificuldade. Tende a não ter os movimentos conjugados dos membros superiores com os membros inferiores. Tende a arrastar uma perna.

2-Dificuldade moderada, mas requer pouca ou nenhuma ajuda.

3-Distúrbio grave de marcha e que requer assistência.

4-Não consegue andar, mesmo com ajuda.

16-Tremor (*Queixa sintomática em qualquer parte do corpo*).

0-Ausente.

1-Pequeno e infreqüente.

2-Moderado; incomoda ao paciente.

3-Grave; interfere com muitas atividades.

4-Significativo e marcante, interfere com a grande maioria das atividades.

17-Sintomas sensoriais relacionados ao parkinsonismo.

0-Nenhum.

- 1-Ocasionalmente tem formigamento, inchaço, ou leve dolorimento.
- 2-Tem inchaço, formigamento ou dolorimento leve e freqüente.
- 3-Sensações dolorosas freqüentes.
- 4-Dor extrema.

III - Exame motor (determinar se em *on* ou *off*).

18-Fala.

0-Normal.

- 1-Perda leve da expressão, dicção e/ou volume.
- 2-Monótona, arrastada, mas compreensível; moderadamente alterada.
- 3-Muito alterada, de difícil compreensão.
- 4-Incompreensível.

19-Expressão facial.

0-Normal.

- 1-Mínima hipomimia; poderia ser uma face normal, inexpressiva (face de "jogador de pôquer").
- 2-Pequena diminuição, mas claramente anormal, da expressão facial.
- 3-Hipomimia moderada; lábios separados parte do tempo.
- 4-Face em máscara, ou expressão fixa com perda importante ou completa da expressão facial; lábios separados em mais de 6 mm.

20-Tremor de repouso facial.

0-Ausente.

- 1-Leve e infreqüente.
- 2-Pequeno em amplitude e persistente, ou de amplitude moderada, mas presente de forma intermitente.
- 3-De amplitude moderada e presente a maior parte do tempo.
- 4-De grande amplitude e presente a maior parte do tempo.

21-Tremor de repouso em membros superiores.

0-Ausente.

- 1-Leve e infreqüente.
- 2-Pequeno em amplitude e persistente, ou de amplitude moderada, mas presente de forma intermitente.

3-De amplitude moderada e presente a maior parte do tempo.

4-De grande amplitude e presente a maior parte do tempo.

22-Tremor de repouso em membros inferiores.

0-Ausente.

1-Leve e infreqüente.

2-Pequeno em amplitude e persistente, ou de amplitude moderada, mas presente de forma intermitente.

3-De amplitude moderada e presente a maior parte do tempo.

4-De grande amplitude e presente a maior parte do tempo.

23-Tremor de ação ou postural das mãos.

0-Ausente.

1-Leve e presente com a ação.

2-Moderado em amplitude e presente com a ação.

3-De amplitude moderada e presente com a ação ou em posturas sustentadas.

4-De grande amplitude e presente a maior parte do tempo.

24-Rigidez cervical.

0-Ausente.

1-Pequena e detectável somente quando ativada por movimentos em espelho ou outras manobras.

2-Leve a moderada.

3-Significativa, mas a mobilização passiva é realizável em toda a sua extensão facilmente.

4-Grave, a mobilização só é possível com grande dificuldade.

25-Rigidez dos membros superiores.

0-Ausente.

1-Pequena e detectável somente quando ativada por movimentos em espelho ou outras manobras.

2-Leve a moderada.

3-Significativa, mas a mobilização passiva é realizável em toda a sua extensão facilmente.

4-Grave, a mobilização só é possível com grande dificuldade.

26-Rigidez dos membros inferiores.

0-Ausente.

1-Pequena e detectável somente quando ativada por movimentos em espelho ou outras manobras.

2-Leve a moderada.

3-Significativa, mas a mobilização passiva é realizável em toda a sua extensão facilmente.

4-Grave, a mobilização só é possível com grande dificuldade.

27-Bater os dedos.

0-Normal.

1-Pequeno e lento ou redução na amplitude.

2-Incapacidade moderada. Fadiga precoce e evidente. Pode ocasionalmente interromper o movimento.

3-Incapacidade significativa. Hesitações freqüentes no começo do movimento ou interrupção na sua realização.

4-Mal consegue realizar a tarefa.

28-Agilidade nas mãos.

0-Normal.

1-Pequeno e lento ou redução na amplitude.

2-Incapacidade moderada. Fadiga precoce e evidente. Pode ocasionalmente interromper o movimento.

3-Incapacidade significativa. Hesitações freqüentes no começo do movimento ou interrupção na sua realização.

4-Mal consegue realizar a tarefa.

29-Movimentos alternados das mãos.

0-Normal.

1-Pequeno e lento ou redução na amplitude.

2-Incapacidade moderada. Fadiga precoce e evidente. Pode ocasionalmente interromper o movimento.

3-Incapacidade significativa. Hesitações freqüentes no começo do movimento ou interrupção na sua realização.

4-Mal consegue realizar a tarefa.

30-Agilidade nos pés.

0-Normal.

1-Pequeno e lento ou redução na amplitude.

2-Incapacidade moderada. Fadiga precoce e evidente. Pode ocasionalmente interromper o movimento.

3-Incapacidade significativa. Hesitações freqüentes no começo do movimento ou interrupção na sua realização.

4-Mal consegue realizar a tarefa.

31-Levantar da cadeira.

0-Normal.

1-Lento, ou pode necessitar de mais de uma tentativa.

2-Necessita de pegar impulso segurando nos braços da cadeira.

3-Tende a cair para trás e pode necessitar mais de uma tentativa para ficar em pé, mas consegue fazê-lo sem ajuda.

4-Incapaz de se levantar sem ajuda.

32-Postura.

0-Ereta, normal.

1-Postura não muito ereta, um pouco encurvada; poderia ser normal em pessoa idosa.

2-Postura moderadamente encurvada, claramente anormal. Pode estar um pouco inclinada para um lado.

3-Postura muito encurvada, com cifose. Pode estar inclinada para um lado.

4-Flexão marcada, com alteração extrema de postura.

33-Marcha.

0-Normal.

1-Anda vagorosamente, pode arrastar os pés com passos curtos, mas sem festinação ("passos apressados"); poderia ser normal para uma pessoa idosa.

2-Anda com dificuldade, mas requer pouca ou nenhuma assistência; poder ter alguma festinação, passos curtos ou propulsão.

3-Alteração significativa da marcha requer assistência.

4-Não pode andar, mesmo com assistência.

34-Estabilidade da postura.

0-Normal.

1-Retropulsão, mas se recupera sem ajuda.

2-Ausência de correção da postura; poderia cair se não for segurado pelo examinador.

3-Muito instável, tende a perder o equilíbrio espontaneamente.

4-Incapaz de ficar de pé sem ajuda.

36-Bradicinesia corporal e hipocinesia.

0-Nenhuma.

1-Mínima lentidão e dá aos movimentos um caráter deliberado; poderia ser normal para algumas pessoas. Possivelmente com amplitude reduzida.

2-Pequeno grau de lentidão e pobreza dos movimentos, os quais estão definitivamente anormais. Alternativamente, alguma redução na amplitude.

3-Lentidão moderada, pobreza ou amplitude pequena dos movimentos.

4-Lentidão significativa, pobreza ou amplitude reduzida dos movimentos.

IV - Complicações do tratamento (*na última semana*).

A - Discinesias.

37-Duração: As discinesias estão presentes em qual a proporção do dia em vigília?

0-Nenhuma.

1- 1-25% do dia.

2- 26-50% do dia.

3- 51-75% do dia.

4- 76-100% do dia.

38-Prejuízo funcional: como as discinesias são incapacitantes? (*informação histórica; pode ser modificada pelo exame ambulatorial*).

0-Não é incapacitante.

1-Pouco incapacitante.

2-Moderadamente incapacitante.

3-Muito incapacitante.

4-Completamente incapacitante.

39-Discinesias dolorosas: o quanto as discinesias são dolorosas?

0-Nenhuma discinesia dolorosa.

1-Pouco.

2-Moderada.

3-Intensa.

4-Extrema.

40- Presença de distonia matinal (informação histórica).

0-Não.

1-Sim.

B – Flutuações clínicas.

41-Existe algum "off" previsível, com relação temporal com as doses da medicação?

0-Não.

1-Sim.

42-Existe algum "off" imprevisível, com relação temporal com as doses da medicação?

0-Não.

1-Sim.

43-Existe algum "off" de instalação súbita (por exemplo, em alguns segundos)?

0-Não.

1-Sim.

44-Qual a proporção, em média, do dia em vigília que o paciente fica em "off"?

0-Nenhuma.

1- 1-25% do dia.

2- 26-50% do dia.

3- 51-75% do dia.

4- 76-100% do dia.

C - Outras complicações.

45-O paciente tem anorexia, náuseas ou vômitos?

0-Não.

1-Sim.

46-O paciente tem algum distúrbio de sono, por exemplo, insônia ou hipersonolência?

0-Não.

1-Sim.

47-O paciente tem ortostase sintomática?

0-Não.

1-Sim.

Anexo – 6 - Classificação por Estágios da Doença de Parkinson de Hoehn e Yahr

- 0 - Sem sinais de doença.
 - 1 - Doença exclusivamente unilateral.
 - 1,5 - Acometimento unilateral e axial.
 - 2 - Acometimento bilateral sem alteração do equilíbrio.
 - 2,5 - Acometimento bilateral leve com recuperação na prova de retropulsão ("teste do empurrão").
 - 3 - Acometimento bilateral leve a moderado, certa instabilidade postural, mas fisicamente independente.
 - 4 - Incapacidade grave; ainda capaz de caminhar ou de permanecer em pé sem ajuda.
 - 5 - Permanece em cadeira de rodas ou acamado, se não tiver ajuda.
-

Anexo – 7 - Escala de Atividades de Vida Diária de Schwab e England

100% - Completamente independente. Capaz de realizar todas as tarefas sem lentidão, dificuldade, ou alterações. Essencialmente normal. Não percebe nenhuma dificuldade.

90% - Completamente independente. Capaz de realizar todas as tarefas com certo grau de lentidão, dificuldade ou alteração. Pode demorar o dobro do tempo. Começa a perceber as suas dificuldades.

80% - Completamente independente para realizar a maior parte das tarefas. Demora o dobro do tempo. Consciente das suas dificuldades e lentidão.

70% - Não é totalmente independente. Maior dificuldade com certas tarefas. Em algumas, demora três ou quatro vezes o tempo habitual. Tem que investir grande parte do dia em realizar as tarefas.

60% - Certo grau de dependência. Pode realizar a maior parte das tarefas, mas com muita lentidão e muito esforço. Erros; algumas tarefas impossíveis.

50% - Mais dependente. Necessita de ajuda para a metade das atividades. Mais lento. Dificuldade com tudo.

40% - Muito dependente. Pode ajudar em todas as tarefas, mas em poucas consegue fazê-las sozinho.

30% - Com esforço, de vez em quando, o paciente faz sozinho poucas atividades. Necessita de muita ajuda.

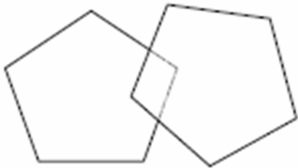
20% - Não faz nada sozinho. Pode ajudar alguma coisa em algumas atividades. Muito incapacitado.

10% - Totalmente dependente e indefeso. Completamente incapacitado.

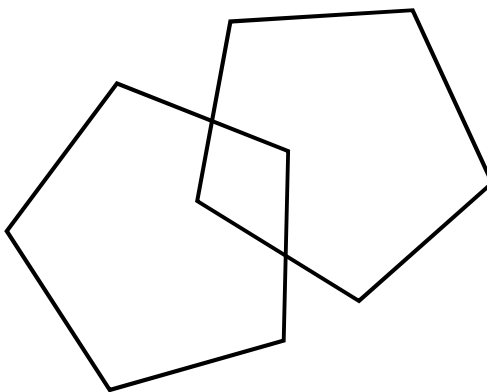
0% - Não mantém adequadamente as funções vegetativas como deglutição, função vesical ou intestinal. Acamado.

Anexo 8 - Mine-Exame do Estado Mental (*Mini-mental State Examination*)

AVALIAÇÃO	
ORIENTAÇÃO TEMPORAL	
. Que dia é hoje?	
. Em que mês estamos?	
. Em que ano estamos?	
. Em que dia da semana estamos?	
. Qual a hora aproximada? (considere a variação de mais ou menos uma hora)	
ORIENTAÇÃO ESPACIAL	
. Em que local nós estamos? (consultório, enfermaria, andar)	
. Qual é o nome deste lugar? (hospital)	
. Em que cidade estamos?	
. Em que estado estamos?	
. Em que país estamos?	
MEMÓRIA IMEDIATA	
Eu vou dizer três palavras e você irá repeti-las a seguir, preste atenção, pois depois você terá que repeti-las novamente. (dê 1 ponto para cada palavra) Use palavras não relacionadas.	
ATENÇÃO E CÁLCULO	
5 séries de subtrações de 7 (100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7, 65). (Considere 1 ponto para cada resultado correto. Se houver erro, corrija-o e prossiga. Considere correto se o examinado espontaneamente se autocorrigir). Ou: Soletrar a palavra mundo ao contrário	
EVOCAÇÃO	
Pergunte quais as três palavras que o sujeito acabara de repetir (1 ponto para cada palavra)	
NOMEAÇÃO	
Peça para o sujeito nomear dois objetos mostrados (1 ponto para cada objeto)	
REPETIÇÃO	
Preste atenção: vou lhe dizer uma frase e quero que você repita depois de mim: Nem aqui, nem ali, nem lá. (considere somente se a repetição for perfeita)	
COMANDO	
Pegue este papel com a mão direita (1 ponto), dobre-o ao meio (1 ponto) e coloque-o no chão (1 ponto). (Se o sujeito pedir ajuda no meio da tarefa não dê dicas)	
LEITURA	

<p>Mostre a frase escrita: FECHER OS OLHOS. E peça para o indivíduo fazer o que está sendo mandado. (Não auxilie se pedir ajuda ou se só ler a frase sem realizar o comando)</p>	
<p>FRASE ESCRITA</p>	
<p>Peça ao indivíduo para escrever uma frase. (Se não compreender o significado, ajude com: alguma frase que tenha começo, meio e fim; alguma coisa que aconteceu hoje; alguma coisa que queira dizer. Para a correção não são considerados erros gramaticais ou ortográficos)</p>	
<p>CÓPIA DO DESENHO</p>	
<p>Mostre o modelo e peça para fazer o melhor possível. Considere apenas se houver 2 pentágonos interseccionados (10 ângulos) formando uma figura de quatro lados ou com dois ângulos.</p> 	
<p>TOTAL</p>	

FECHER OS OLHOS



Anexo 9 - Bateria de Avaliação Frontal (Frontal Assessment Battery – FAB).

1. Similaridades (conceituação)

“De que maneira eles são parecidos?”

“Uma banana e uma laranja”.

(Caso ocorra falha total: “eles não são parecidos” ou falha parcial: “ambas têm casca”, ajude o paciente dizendo: “tanto a banana quanto a laranja são...”; mas credite 0 para o item; não ajude o paciente nos dois itens seguintes).

“Uma mesa e uma cadeira”.

“Uma tulipa, uma rosa e uma margarida”.

Escore (apenas respostas de categorias [frutas, móveis, flores] são consideradas corretas).

– Três corretas: 3

– Duas corretas: 2

– Uma correta: 1

– Nenhuma correta: 0

2. Fluência lexical (flexibilidade mental)

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

Se o paciente não responder durante os primeiros 5 segundos, diga, “por exemplo, sapo”. Se o paciente fizer uma pausa de 10 segundos, estimule-o dizendo: “qualquer palavra começando com a letra ‘S’”. O tempo permitido é de 60 segundos.

Escore (repetições ou variações de palavras [sapato, sapateiro], sobrenomes ou nomes próprios não são contados como respostas corretas).

– Mais do que nove palavras: 3

– Seis a nove palavras: 2

– Três a cinco palavras: 1

– Menos de três palavras: 0

3. Série motora (programação)

“Olhe cuidadosamente para o que eu estou fazendo”.

O examinador, sentado em frente ao paciente, realiza sozinho, três vezes, com sua mão esquerda a série de Luria “punho-bordapalma”.

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

O examinador realiza a série três vezes com o paciente, então diz a ele/ela: “Agora, faça sozinho”.

Escore

- Paciente realiza seis séries consecutivas corretas sozinho: 3
- Paciente realiza pelo menos três séries consecutivas corretas sozinho: 2
- Paciente fracassa sozinho, mas realiza três séries consecutivas corretas com o examinador: 1
- Paciente não consegue realizar três séries consecutivas corretas mesmo com o examinador: 0

4. Instruções conflitantes (sensibilidade a interferência)

“Bata duas vezes quando eu bater uma vez”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

“Bata uma vez quando eu bater duas vezes”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

- Nenhum erro: 3
- Um ou dois erros: 2
- Mais de dois erros: 1
- Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

5. Vai-não vai (controle inibitório)

“Bata uma vez quando eu bater uma vez”

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

“Não bata quando eu bater duas vezes”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

- Nenhum erro: 3
- Um ou dois erros: 2
- Mais de dois erros: 1
- Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

6. Comportamento de preensão (autonomia ambiental)

“Não pegue minhas mãos”

O examinador está sentado em frente ao paciente. Coloca as mãos do paciente, com as palmas para cima, sobre os joelhos dele/dela. Sem dizer nada ou olhar para o paciente, o examinador coloca suas mãos perto das mãos do paciente e toca as palmas de ambas as mãos do paciente, para ver se ele/ela pega as espontaneamente. Se o paciente pegar as mãos, o examinador tentará novamente após pedir a ele/ela: “Agora, não pegue minhas mãos”.

Escore

- Paciente não pega as mãos do examinador: 3
- Paciente hesita e pergunta o que ele/ela deve fazer: 2
- Paciente pega as mãos sem hesitação: 1
- Paciente pega as mãos do examinador mesmo depois de ter sido avisado para não fazer isso: 0

Anexo 10 - **Scales for Outcomes in Parkinson's disease-Cognition (SCOPA-cog)**

Marque com uma cruz em qual momento o paciente está no momento da avaliação

ON OFF

Memória e Aprendizagem

1. Recordação verbal:

Nota: Coloque o caderno adequadamente orientado para o paciente. **Esta orientação do caderno se manterá para toda a escala.** Mostram-se 10 palavras sucessivamente durante por pelo menos 4 segundos cada uma. O paciente deve lê-las em voz alta. O tempo para recordar é ilimitado.

Instrução ao paciente: *“Leia em voz alta as 10 seguintes palavras que vou lhe mostrar. Tente memorizar todas que puder. Quando acabar de lê-las, eu pedirei que me diga todas as palavras que você lembrar. A ordem das palavras não é importante”.*

Manteiga	<input type="checkbox"/>
Braço	<input type="checkbox"/>
Praia	<input type="checkbox"/>
Carta	<input type="checkbox"/>
Rainha	<input type="checkbox"/>
Cabine	<input type="checkbox"/>
Pau	<input type="checkbox"/>
Bilhete	<input type="checkbox"/>
Grama	<input type="checkbox"/>
Motor	<input type="checkbox"/>

SOMA

- Pontuação: 10 corretas = 5
8-9 corretas = 4
6-7 corretas = 3
5 corretas = 2
4 corretas = 1
≤ 3 corretas = 0

Pontuação/ 5

2. Dígitos inversos

Nota: Série de números em sentido inverso. Os números são lidos em voz alta, 1 número por segundo, uma vez somente. Assegure-se de que o intervalo de tempo entre os números é o mesmo. Apenas se a tentativa 1 for repetida incorretamente se apresenta a tentativa 2. O teste tem fim quando as duas tentativas de uma linha tenham sido repetidas erroneamente. Pontua a serie de números mais longa que pelo menos uma tentativa tenha sido repetida corretamente. Não se permite que o paciente escreva os números.

Instrução ao paciente: “Vou ler uma série de números. Quando terminar gostaria que você os repetisse em ordem inversa da como eu os disse. Por exemplo, se digo 2-7-3, você deve dizer...(pausa) 3-7-2. Entendeu?”.

Em ordem inversa:

	Resposta		Resposta	Pontuação
<i>Tentativa 1</i>	correta	<i>Tentativa 2</i>	correta	
2-4	(4-2)	5-8	(8-5)	= 1
6-2-9	(9-2-6)	4-1-5	(5-1-4)	= 2

3-2-7-9	(9-7-2-3)	4-9-6-8	(8-6-9-4)	= 3
1-5-2-8-6	(6-8-2-5-1)	6-1-8-4-3	(3-4-8-1-6)	= 4
5-3-9-4-1-8	(8-1-4-9-3-5)	7-2-4-8-5-6	(6-5-8-4-2-7)	= 5
8-1-2-9-3-6-5	(5-6-3-9-2-1-8)	4-7-3-9-1-2-8	(8-2-1-9-3-7-4)	= 6
9-4-3-7-6-2-5-8	(8-5-2-6-7-3-4-9)	7-2-8-1-9-6-5-3	(3-5-6-9-1-8-2-7)	= 7

Pontuação / 7

3. Indicar os quadrados

Nota: Sinalize lentamente com o dedo os quadrados na ordem em que se mostra abaixo. O paciente deve imitar cada série. Deixe o paciente realizar a tarefa com qualquer mão que queira. O quadrado 1 é aquele da extrema esquerda do examinador e o 4 é o da extrema direita.

Instrução ao paciente: “Gostaria que você fizesse exatamente o que faço. Você deve tocar os quadrados, na mesma ordem, quando eu terminar”.



1

2

3

4

- a. 1-2-4-2
- b. 1-2-3-4-3
- c. 3-4-2-1-4
- d. 1-4-2-3-4-1
- e. 1-4-2-3

Pontuação/ 5

Atenção

4. Contar de 30 até 0, de 3 em 3.

Nota: Os erros podem ser: 1) de ordem
2) errar um número ou não dizê-lo
3) não completar a série

Instrução ao paciente: “*Você deve diminuir de 3 em 3, começando por 30 e terminando em 0*”.

30 – 27 – 24 – 21 – 18 – 15 – 12 – 9 – 6 – 3 – 0

Pontuação: 0 erros = 2
1 erro = 1
≥ 2 erros = 0

Pontuação/ 2

5. Dizer os meses do ano em ordem inversa

Nota: os erros podem ser: 1) de ordem
2) errar um mês ou não dizer-lo
3) não completar a serie

Instrução ao paciente: “*Gostaria que você dissesse os meses do ano de trás para frente, começando pelo último mês. Tente não esquecer de nenhum*”.

Dez.-Nov.-Out.-Set.-Ago.-Jul.-Jun.-Mai.-Abr.-Mar.-Fev.-Jan.

Pontuação: 0 erros = 2
1 erro = 1
≥ 2 erros = 0

Pontuação / 2

Funções executivas

6. *Punho-lado-palma*

Nota: 1. O PUNHO com o dedo polegar para baixo

2. O LADO com os dedos estendidos e o polegar para baixo

3. A PALMA com os dedos estendidos

Pratique lentamente 5 vezes, com ajuda verbal: PUNHO-LADO-

PALMA. Anote o número de vezes que o paciente tenha feito

corretamente a seqüência de um total de 10. O paciente escolhe qual
mão usar.

Pontuação: 10 corretas = 3
9 corretas = 2
8 corretas = 1
≤ 7 corretas = 0.

Pontuação / 3

7. *Fluência semântica*

Nota: Instrua o paciente que diga animais durante um minuto. Não são permitidas repetições ou variações de palavras, por exemplo, leão – leões, leão – leoa, etc. Categorias são permitidas: pássaro e pombo são ambos corretas. Anote os animais nomeados.

Animais.....
.....
.....

Pontuação (Animais): ≥ 25 corretas = 6

20-24 corretas = 5

15-19 corretas = 4

10-14 corretas = 3

5-9 corretas = 2

1-4 corretas = 1

0 corretas = 0.

Pontuação/ 6

8. Dado

Nota: Use as 2 páginas do caderno, uma com SIM = PAR; NÃO = ÍMPAR; a outra com SIM = MAIOR , NÃO = MENOR. Ponha as páginas correspondentes de forma que possam ser vistas pelo paciente durante a explicação de cada uma das 2 provas, assegure-se de que não veja a página que não corresponda. Coloque, como sempre, o caderno orientado para o paciente.

Situação 1: SIM = PAR; NÃO = IMPAR

Nota: Na situação 1, corrigir o paciente quando seja necessário. **A situação 1 NÃO se aplica pontos.**

Instrução “Diga SIM quando veja um dado com um número par, e diga NÃO quando seja ímpar.”

Situação 2: SIM = MAIOR, NÃO = MENOR

Nota: Pergunte depois o paciente de acordo com este outro critério: SIM = MAIOR, NÃO = MENOR. Pontua-se a primeira resposta. Não são permitidas correções.

Instruções: “*Fixe-se neste dado (passe a página). Diga SIM quando o número do dado apresentado for maior que o anterior e diga NÃO quando o número do dado for menor que o anterior*”.

Nº do dado	Resposta correta	Pontos (0/1)
4	-	-
2	Não	
1	Não	
5	Sim	
3	Não	
2	Não	
5	Sim	
4	Não	
5	Sim	
6	Sim	
5	Não	
SOMA:		

Pontuação: 10 corretas = 3
 9 corretas = 2
 8 corretas = 1
 ≤ 7 corretas = 0

Pontuação/ 3

Função visuoespacial

9. **Composição de figuras:** Nota: São apresentados ao paciente 5 padrões incompletos. Com 2 ou 3 dos padrões mostrados, deve-se compor uma figura igual ao modelo que é apresentado no lado esquerdo da página. Os primeiros dois padrões (A e B) são para treinamento. A pontuação obtida será o número de figuras corretas obtidas.

Instruções: “Abaixo , vou lhe mostrar uma série de padrões e uma figura completa à esquerda da página. Unido-se 2 ou 3 destes consegue-se uma figura idêntica à mostrada. Você deve decidir quais padrões unir para conseguir a figura. Faremos primeiro uns exemplos”.

- | | |
|------------|--------------------------|
| 1. (1,4) | <input type="checkbox"/> |
| 2. (2,3) | <input type="checkbox"/> |
| 3. (2,5) | <input type="checkbox"/> |
| 4. (1,3,5) | <input type="checkbox"/> |
| 5. (2,3) | <input type="checkbox"/> |

Pontuação / 5

Memória

10. Recordação tardia

Instrução: “Nomeie todas as palavras que se recorde dentre as 10 palavras que você aprendeu no princípio do teste”.

Manteiga	<input type="checkbox"/>
Braço	<input type="checkbox"/>
Praia	<input type="checkbox"/>

Carta	<input type="checkbox"/>
Rainha	<input type="checkbox"/>
Cabine	<input type="checkbox"/>
Pau	<input type="checkbox"/>
Bilhete	<input type="checkbox"/>
Grama	<input type="checkbox"/>
Motor	<input type="checkbox"/>
SOMA	<input type="checkbox"/>

Pontuação: 10 corretas = 5

8-9 corretas = 4

6-7 corretas = 3

5 corretas = 2

4 corretas = 1

≤ 3 corretas = 0

Pontuação/5

Anexo 11 - Teste de dependência à nicotina de Fagertröm

Quadro 1 - Itens e escore do Teste de Dependência à Nicotina de Fagerström: Pontos

1. Quanto tempo após acordar você fuma seu primeiro cigarro?	
(1) Dentro de 5 minutos	3
(2) Entre 6-30 minutos	2
(3) Entre 31-60 minutos	1
(4) Após 60 minutos	0
(5) Não fuma	
2. Você acha difícil não fumar em lugares proibidos, como igrejas, ônibus, etc.?	
(1) Sim	1
(0) Não	0
3. Qual cigarro do dia traz mais satisfação?	
(1) O primeiro da manhã	1
(2) Outros	0
(3) Nenhum	
4. Quantos cigarros você fuma por dia?	
(1) Menos de 10	0
(2) De 11 a 20	1
(3) De 21 a 30	2
(4) Mais de 31	3
(5) Não fuma	
5. Você fuma mais freqüentemente pela manhã?	
(1) Sim	1
(0) Não	0
6. Você fuma mesmo doente?	
(1) Sim	1
(0) Não	0

Conclusão sobre o grau de dependência:

0 - 2 pontos = muito baixo

3 - 4 pontos = baixo

5 pontos = médio

6 -7 pontos = elevado

8 -10 pontos = muito elevado

(Uma soma acima de 6 pontos indica que, provavelmente, o paciente sentirá desconforto (síndrome de abstinência) ao deixar de fumar).

Anexo 12 - Inventário de Depressão de Beck (IDB)

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer sua escolha.**

1.0 Não me sinto triste

1.1 Eu me sinto triste

1.2 Estou sempre triste e não consigo sair disto

1.3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar

2.0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro

2.1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro

2.2 Acho que nada tenho a esperar

2.3 Acho o futuro sem esperanças e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar

3.0 Não me sinto um fracasso

3.1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum

3.2 Quando olho pra trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos

3.3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso

4.0 Tenho tanto prazer em tudo como antes

4.1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes

4.2 Não encontro um prazer real em mais nada

4.3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo

5.0 Não me sinto especialmente culpado

5.1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo

5.2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo

5.3 Eu me sinto sempre culpado

6.0 Não acho que esteja sendo punido

- 6.1 Acho que posso ser punido
- 6.2 Creio que vou ser punido
- 6.3 Acho que estou sendo punido

- 7.0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo
- 7.1 Estou decepcionado comigo mesmo
- 7.2 Estou enojado de mim
- 7.3 Eu me odeio

- 8.0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros
- 8.1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros
- 8.2 Eu me culpo sempre por minhas falhas
- 8.3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece

- 9.0 Não tenho quaisquer idéias de me matar
- 9.1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria
- 9.2 Gostaria de me matar
- 9.3 Eu me mataria se tivesse oportunidade

- 10.0 Não choro mais que o habitual
- 10.1 Choro mais agora do que costumava
- 10.2 Agora, choro o tempo todo
- 10.3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queria

- 11.0 Não sou mais irritado agora do que já fui
- 11.1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava
- 11.2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo
- 11.3 Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar

- 12.0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas
- 12.1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar
- 12.2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas
- 12.3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas

- 13.0 Tomo decisões tão bem quanto antes
- 13.1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava
- 13.2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes
- 13.3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões

- 14.0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes
- 14.1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo
- 14.2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo
- 14.3 Acredito que pareço feio

- 15.0 Posso trabalhar tão bem quanto antes
- 15.1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa
- 15.2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa
- 15.3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho

- 16.0 Consigo dormir tão bem como o habitual
- 16.1 Não durmo tão bem como costumava
- 16.2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir
- 16.3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir

- 17.0 Não fico mais cansado do que o habitual
- 17.1 Fico cansado mais facilmente do que costumava
- 17.2 Fico cansado em fazer qualquer coisa
- 17.3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa

- 18.0 O meu apetite não está pior do que o habitual
- 18.1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser
- 18.2 Meu apetite é muito pior agora
- 18.3 Absolutamente não tenho mais apetite

- 19.0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente
- 19.1 Perdi mais do que 2 quilos e meio
- 19.2 Perdi mais do que 5 quilos

19.3 Perdi mais do que 7 quilos

Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____

20.0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual

20.1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação

20.2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa

20.3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa

21.0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo

21.1 Estou menos interessado por sexo do que costumava

21.2 Estou muito menos interessado por sexo agora

21.3 Perdi completamente o interesse por sexo

Anexo – 13 - Escala de depressão geriátrica

1. Você está basicamente satisfeito com sua vida?

- Sim
- Não

2. Você deixou muitos de seus interesses e atividades?

- Sim
- Não

3. Você sente que sua vida está vazia?

- Sim
- Não

4. Você se aborrece com frequência?

- Sim
- Não

5. Você se sente de bom humor a maior parte do tempo?

- Sim
- Não

6. Você tem medo que algum mal vá lhe acontecer?

- Sim
- Não

7. Você se sente feliz a maior parte do tempo?

- Sim
- Não

8. Você sente que sua situação não tem saída?

- Sim
- Não

9. Você prefere ficar em casa a sair e fazer coisas novas?

- Sim
- Não

10. Você se sente com mais problemas de memória do que a maioria?

- Sim
- Não

11. Você acha maravilhoso estar vivo?

- Sim
- Não

12. Você se sente um inútil nas atuais circunstâncias?

- Sim
- Não

13. Você se sente cheio de energia?

- Sim
- Não

14. Você acha que sua situação é sem esperanças?

- Sim
- Não

15. Você sente que a maioria das pessoas está melhor que você?

- Sim
- Não

Anexo 14 – Mini entrevista neuropsiquiátrica internacional (*Mini International Neuropsychiatric Interview - MINI-Plus*).

INSTRUÇÕES GERAIS

O M.I.N.I. (DSM IV) é uma entrevista diagnóstica padronizada, de aplicação rápida (em torno de 15 minutos), que explora os principais Transtornos Psiquiátricos do Eixo I do DSM IV (American Psychiatric Association, 1994). O M.I.N.I. pode ser utilizado por clínicos, após uma formação breve. Os entrevistadores não clínicos necessitam de uma formação mais intensiva.

- **Entrevista:**

Com o objetivo de reduzir o mais possível a duração da entrevista deve-se preparar o(a) entrevistado(a) para este enquadramento clínico pouco habitual, informando que lhe serão feitas perguntas precisas sobre os seus problemas psicológicos e que se espera dele(a) respostas “sim” ou “não”.

- **Apresentação:**

O MINI está dividido em **módulos** identificados por letras, cada um correspondendo a uma categoria diagnóstica.

- No início de cada um dos módulos diagnósticos (exceto o módulo “L” que explora os sintomas psicóticos), uma ou várias questões/filtros que correspondem aos critérios principais do Transtorno são apresentadas num quadro com fundo acinzentado.
- No final de cada módulo, um ou vários **quadros diagnósticos** permite(m) ao clínico indicar se os critérios de diagnóstico foram ou não preenchidos.

- **Convenções:**

As frases escritas em “letras minúsculas” devem ser lidas “palavra por palavra” para o(a) entrevistado(a) de modo a padronizar a exploração de cada um dos critérios diagnósticos.

As frases escritas em “MAIÚSCULAS” não devem ser lidas para o(a) entrevistado(a). São instruções às quais o clínico deve-se referenciar de modo a integrar os algoritmos diagnósticos ao longo de toda a entrevista.

As frases escritas em “negrito” indicam o período de tempo a explorar. O clínico deve lê-las tantas vezes quanto necessário, ao longo da exploração dos sintomas e só levar em conta aqueles presentes ao longo desse período.

As frases escritas entre (parêntesis) são exemplos clínicos que descrevem o sintoma avaliado. Podem ser lidos de modo a clarificar a questão.

Quando os termos são separados por uma barra (/) o clínico deve considerar apenas o termo que corresponde ao sintoma apresentado pelo(a) entrevistado(a) e que foi explorado anteriormente.

As respostas com uma seta sobreposta (➔) indicam que um dos critérios necessários ao estabelecimento do diagnóstico explorado não é preenchido. O clínico deve ir diretamente para o fim do módulo, cotar “**NÃO**” no(s) quadro(s) diagnóstico(s) correspondente(s) e passar ao módulo seguinte.

- **Instruções de cotação :**

Todas as perguntas feitas devem ser cotadas. A cotação faz-se à direita de cada uma das questões, envolvendo com um círculo a resposta correspondente do(a) entrevistado(a), seja “SIM” ou “NÃO”.

O clínico deve se assegurar que cada um dos termos formulados na questão foi, de fato, considerado pelo(a) entrevistado(a) na sua resposta (em particular, os critérios de duração, de frequência e as alternativas “e / ou”).

Não levar em conta os sintomas imputáveis a uma doença física, ou ao uso de medicamentos, droga ou álcool.

A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

(→ SIGNIFICA: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE)

PARA ENTREVISTADOS COM APARÊNCIA PSICÓTICA ANTES DO INÍCIO DA ENTREVISTA, OU PARA AQUELES QUE SÃO SUSPEITOS DE APRESENTAR UMA ESQUIZOFRENIA, FAVOR ADOPTAR A SEGUINTE ORDEM DE ADMINISTRAÇÃO DOS MÓDULOS:

- 1) PARTE 1 DO MÓDULO "M" (TRANSTORNOS PSICÓTICOS M1-M18).
- 2) MÓDULOS A-D (EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR A EPISÓDIO (HIPO)MANÍACO).
- 3) PARTE 2 DO MÓDULO "M" (TRANSTORNOS PSICÓTICOS M19-M23).
- 4) OUTROS MÓDULOS NA SUA SEQUÊNCIA USUAL.

SE O MÓDULO "M" JÁ FOI EXPLORADO E SE SINTOMAS PSICÓTICOS FORAM IDENTIFICADOS (M1 A M10B), EXAMINAR, PARA CADA RESPOSTA POSITIVA ÀS QUESTÕES SEGUINTE, SE OS SINTOMAS DEPRESSIVOS DESCRITOS NÃO SÃO MELHOR EXPLICADOS PELA PRESENÇA DE UM TRANSTORNO PSICÓTICO E COTAR EM FUNÇÃO.

A1	a	Alguma vez sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), a maior parte do dia, quase todos os dias, durante pelo menos duas semanas ?	NÃO	SIM	1
SE A1a = SIM:					
	b	Nas duas últimas semanas, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), a maior parte do dia, quase todos os dias,?	NÃO	SIM	2
A2	a	Alguma vez teve o sentimento de não ter mais gosto por nada, ou perdeu o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente, quase todo o tempo, durante pelo menos duas semanas ?	NÃO	SIM	3
SE A1a = SIM:					
	b	Nas duas últimas semanas, teve o sentimento de não ter mais gosto por nada, ou perdeu o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente, quase todo o tempo ?	NÃO	SIM	4
A1a OU A2a SÃO COTADAS SIM ?			→	NÃO	SIM

SE O(A) ENTREVISTADO(A) ESTÁ DEPRIMIDO(A) ATUALMENTE (A1b OU A2b = SIM): EXPLORAR O EPISÓDIO ATUAL.
SE NÃO: EXPLORAR O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.

A3 Durante as 2 semanas em que sentiu-se deprimido(a)/ sem interesse pela maioria das coisas, quase todo o tempo:		<u>Episódio Atual</u>		<u>Episódio Passado</u>		
a	Seu apetite aumentou ou diminuiu, quase todos os dias ? O seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado ? (VARIACÃO DE ± 5% AO LONGO DE UM MÊS, ISTO É, ± 3,5 KG, PARA UMA PESSOA DE 65 KG) COTAR SIM, SE RESPOSTA SIM NUM CASO OU NO OUTRO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	5
b	Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade de pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais) ?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	6
c	Falou ou movimentou-se mais lentamente que de costume ou pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado quieto(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	7
d	Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	8
e	Sentiu-se sem valor ou culpado(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	9

SE A3e = SIM: PEDIR UM EXEMPLO.
O EXEMPLO CONSISTE NUMA IDÉIA DELIRANTE? NÃO SIM

	<u>Episódio Atual</u>		<u>Episódio Passado</u>			
f	Teve dificuldade de concentrar-se ou de tomar decisões, quase todos os dias?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	10
g	Teve, por várias vezes, pensamentos ruins como, por exemplo, pensar que seria melhor estar morto(a) ou pensar em fazer mal a si mesmo(a) ?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	11
A4	HÁ 3 OU MAIS RESPOSTAS "SIM" EM A3 (OU 4 RESPOSTAS POSITIVAS, SE A1a OU A2a É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO PASSADO OU SE A1b OU A2b É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL)? VERIFICAR SE OS SINTOMAS POSITIVOS ACONTECERAM DURANTE O MESMO PERÍODO DE DUAS SEMANAS. SE A4 É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A3a - A3g PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.	NÃO	SIM	→ NÃO	SIM	
A5	Esses problemas de depressão lhe causaram sofrimento importante ou o(a) perturbaram em casa, no trabalho / na escola ou nas suas relações sociais ou necessitou ser hospitalizado(a) por causa desses problemas? SE A5 É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A 4 E A 5 PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.	NÃO	SIM	→ NÃO	SIM	12
A6	Esses problemas de depressão foram inteiramente causados pela perda de uma pessoa querida (luto)? A gravidade desses problemas, sua duração e as dificuldades que eles provocaram foram iguais às que outros sofreriam se estivessem na mesma situação ? UM LUTO NÃO COMPLICADO FOI EXCLUÍDO ?	NÃO	SIM	→ NÃO	SIM	13
	SE A6 É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A 4, A 5 E A6 PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.					
A7 a	Estava usando alguma droga ou medicamento logo antes desses problemas começarem ? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim					
b	Teve alguma doença física logo antes desses problemas começarem? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim					
	<i>NO JULGAMENTO DO CLÍNICO: O USO DE DROGAS/ MEDICAMENTOS OU UMA DOENÇA FÍSICA É PROVAVELMENTE A CAUSA DIRETA DA DEPRESSÃO ? (FAZER PERGUNTAS ABERTAS ADIACINAIS SE NECESSÁRIO).</i>					
	A7 (SUMÁRIO): UMA CAUSA ORGÂNICA FOI EXCLUÍDA? NÃO SIM INCERTO NÃO SIM INCERTO					14
	SE A7 (SUMÁRIO) É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A 4, A 5 A6 E A7 PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.					

A8 COTAR SIM SE A7 (SUMÁRIO) = SIM OU INCERTO.
ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.

NÃO	SIM
<i>Episódio Depressivo Maior</i>	
Atual	<input type="checkbox"/>
Passado	<input type="checkbox"/>

A9 COTAR SIM SE A7b = SIM E A7 (SUMÁRIO) = NÃO.
ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.

NÃO	SIM
<i>Episódio Depressivo Maior devido à condição médica geral</i>	
Atual	<input type="checkbox"/>
Passado	<input type="checkbox"/>

A10 COTAR **SIM** SE A7a = **SIM** E A7 (SUMÁRIO) = **NÃO**.
 ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.

NÃO	SIM
<i>Episódio Depressivo Maior induzido por substância</i>	
Atual	<input type="checkbox"/>
Passado	<input type="checkbox"/>

CRONOLOGIA

A11 Que idade tinha quando, pela primeira vez, apresentou um período de 2 semanas ou mais em que apresentou esses problemas de depressão ? idade 15

A12 Desde que esses problemas começaram, quantos períodos distintos de depressão teve, que duraram pelo menos 2 semanas ? 16

EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR COM CARACTERÍSTICAS MELANCÓLICAS (opcional)

(→ SIGNIFICA: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE)
 SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL (A8 = **SIM, ATUAL**), EXPLORAR O SEGUINTE:

A13 a	A2b É COTADA SIM ?	NÃO	SIM	
b	Durante este último período de depressão, quando sentiu-se pior, perdeu a capacidade de reagir às coisas que antes lhe agradavam ou o (a) alegravam? SE NÃO: Quando acontecia alguma coisa agradável, era incapaz de sentir-se melhor, mesmo temporariamente?	NÃO	SIM	17
	A13a <u>OU</u> A13b SÃO COTADAS SIM ?	→ NÃO	SIM	

A14 **Durante as 2 semanas em que sentiu-se deprimido(a)/ sem interesse pela maioria das coisas, quase todo o tempo:**

a Os sentimentos depressivos que tinha eram diferentes daqueles que se pode sentir quando se perde uma pessoa querida? NÃO SIM 18

b Quase todos os dias, sentia-se, em geral, pior pela manhã ? NÃO SIM 19

c Acordava pelo menos duas horas mais cedo do que o habitual, e tinha dificuldade para voltar a dormir, quase todos os dias? NÃO SIM 20

d **A3c** É COTADA **SIM** (ALTERAÇÕES PSICOMOTORAS)? NÃO SIM

e **A3a** É COTADA **SIM** (ALTERAÇÕES DO APETITE / DO PESO)? NÃO SIM

f Sentia-se excessivamente culpado(a) ou sentia uma culpa exagerada em relação à situação que vivia? NÃO SIM 21

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM A14 ?

NAO	SIM
<i>Episódio Depressivo Maior com características melancólicas Atual</i>	

SUBTIPOS DE EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

Leve
 Moderado
 Severo sem aspectos psicóticos
 Severo com aspectos psicóticos
 Em remissão parcial
 Em remissão completa
 Crônico
 Com características catatônicas
 Com características melancólicas
 Com características atípicas
 Com início no pós-parto
 Com padrão sazonal
 Com recuperação completa entre episódios
 Sem recuperação completa entre episódios

Assinale tudo que se aplica

296.21/296.31
 296.22/296.32
 296.23
 296.24
 296.25
 296.26

SE A8 OU A9 OU A10 = SIM, ➡ PASSAR PARA RISCO DE SUICÍDIO

B. TRANSTORNO DISTÍMICO

(➡ SIGNIFICA: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE)

Se a sintomatologia do(a) entrevistado(a) preenche os critérios para um Episódio Depressivo Maior Atual, NÃO explore Transtorno Distímico Atual, mas explore Transtorno Distímico Passado. Assegure-se de que a Transtorno Distímico Passado explorado não corresponde, de fato, a um Episódio Depressivo Maior passado e de que existe um intervalo de pelo menos 2 meses de remissão completa entre qualquer Episódio Depressivo Maior anterior e o Transtorno Distímico Passado. [APLICAR ESSAS REGRAS UNICAMENTE SE ESTÁ INTERESSADO EM EXPLORAR DEPRESSÃO DUPLA.]

ESPECIFICAR O PERÍODO DE TEMPO EXPLORADO ABAIXO:

Atual
 Passado

B3 Desde que se sente [Durante esse período em que se sentia]deprimido(a) a maior parte do tempo:

a	O seu apetite mudou de forma significativa ?	NÃO	SIM	24
b	Tem [teve] problemas de sono ou dorme [dormia] demais ?	NÃO	SIM	25
c	Sente-se [sentia-se] cansado(a) ou sem energia ?	NÃO	SIM	26
d	Perdeu a auto-confiança ?	NÃO	SIM	27
e	Tem [tinha] dificuldade de concentrar-se ou de tomar decisões ?	NÃO	SIM	28
f	Sente-se [sentia-se] sem esperança ?	NÃO	SIM	29

HÁ PELO MENOS 2 RESPOSTAS "SIM" EM B3?

➡
 NÃO SIM

B4 Esses problemas causam - lhe um sofrimento importante ou perturbam de maneira significativa seu trabalho, suas relações sociais, ou outras áreas importantes ? →
NÃO SIM 30

B5 Estava usando alguma droga ou medicamento logo antes desses problemas começarem ?
 Não Sim

Teve alguma doença física logo antes desses problemas começarem?
 Não Sim

NO JULGAMENTO DO CLÍNICO: O USO DE DROGAS/ MEDICAMENTOS OU UMA DOENÇA FÍSICA É PROVAVELMENTE A CAUSA DIRETA DA DEPRESSÃO ? (FAZER PERGUNTAS ABERTAS ADIACINAIS SE NECESSÁRIO).

UMA CAUSA ORGÂNICA FOI EXCLUÍDA? NÃO SIM 31

B5 É COTADA SIM?

NÃO	SIM
TRANSTORNO DISTÍMICO	
Atual	<input type="checkbox"/>
Passado	<input type="checkbox"/>

CRONOLOGIA

B6 Que idade idade quando, pela primeira vez, teve esses problemas de depressão, continuamente, por um período de 2 anos ou mais ? [] idade 32

C. RISCO DE SUICÍDIO

Durante o último mês:

		Pontos
C1	Pensou que seria melhor estar morto (a) ou desejou estar morto (a) ?	NÃO SIM 1
C2	Quis fazer mal a si mesmo (a) ?	NÃO SIM 2
C3	Pensou em suicídio ?	NÃO SIM 6
C4	Pensou numa maneira de se suicidar ?	NÃO SIM 10
C5	Tentou o suicídio ?	NÃO SIM 10

Ao longo da sua vida:

C6 Já fez alguma tentativa de suicídio ? NÃO SIM 4

HÁ PELO MENOS UM "SIM" DE C1 A C6 ?

SE SIM, SOMAR O NÚMERO TOTAL DE PONTOS DAS QUESTÕES COTADAS SIM DE C1 - C6 E ESPECIFICAR O RISCO DE SUICÍDIO ATUAL COMO SE SEGUE:

NÃO	SIM
RISCO DE SUICÍDIO ATUAL	
1-5 pontos Baixo	<input type="checkbox"/>
6-9 pontos Moderado	<input type="checkbox"/>
≥ 10 pontos Alto	<input type="checkbox"/>

D. EPISÓDIO (HIPO) MANÍACO

➔ SIGNIFICA: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE)

PARA ENTREVISTADOS COM APARÊNCIA PSICÓTICA ANTES DO INÍCIO DA ENTREVISTA, OU PARA AQUELES QUE SÃO SUSPEITOS DE APRESENTAR UMA ESQUIZOFRENIA, FAVOR ADOPTAR A SEGUINTE ORDEM DE ADMINISTRAÇÃO DOS MÓDULOS:

- 1) PARTE 1 DO MÓDULO "M" (TRANSTORNOS PSICÓTICOS M1-M18).
- 2) MÓDULOS A-D (EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR A EPISÓDIO (HIPO)MANÍACO).
- 3) PARTE 2 DO MÓDULO "M" (TRANSTORNOS PSICÓTICOS M19-M23).
- 4) OUTROS MÓDULOS NA SUA SEQUÊNCIA USUAL.

SE O MÓDULO "M" JÁ FOI EXPLORADO E SE SINTOMAS PSICÓTICOS FORAM IDENTIFICADOS (M1 A M10B), EXAMINAR, PARA CADA RESPOSTA POSITIVA ÀS QUESTÕES SEGUINTE, SE OS SINTOMAS DEPRESSIVOS DESCRITOS NÃO SÃO MELHOR EXPLICADOS PELA PRESENÇA DE UM TRANSTORNO PSICÓTICO E COTAR EM FUNÇÃO.

D1	a	Alguma vez teve um período em que se sentia tão eufórico(a) ou cheio(a) de energia ou cheio(a) de si que isso lhe causou problemas, ou em que as pessoas à sua volta pensaram que não estava no seu estado habitual ? (NÃO CONSIDERAR PERÍODOS QUE OCORREM APENAS SOB O EFEITO DE DROGAS OU ÁLCOOL).	NÃO	SIM	1
SE O(A) ENTREVISTADO(A) NÃO COMPREENDE O SIGNIFICADO DE "EUFÓRICO(A)" OU "CHEIO (A) DE ENERGIA", EXPLICAR DA SEGUINTE MANEIRA: Por eufórico ou cheio de energia, quero dizer estar excessivamente ativo(a), excitado(a), ter menos necessidade de dormir, ter pensamentos rápidos, estar cheio(a) de idéias ou extremamente motivado(a) ou criativo(a) ou produtivo ou impulsivo(a).					
SE D1a = SIM:					
	b	Sente-se, atualmente, eufórico (a) ou cheio (a) de energia?	NÃO	SIM	2
D2	a	Alguma vez teve um período em que, por vários dias, estava tão irritável que insultava as pessoas, gritava ou chegava até a brigar com pessoas que não eram de sua família? Você ou outras pessoas achou/acharam que você estava mais irritável ou hiperreativo(a), comparado(a) a outras pessoas, mesmo em situações em que isso lhe parecia justificável ? (NÃO CONSIDERAR PERÍODOS QUE OCORREM APENAS SOB O EFEITO DE DROGAS OU ÁLCOOL).	NÃO	SIM	3
SE D2a = SIM:					
	b	Sente-se, continuamente irritável atualmente?	NÃO	SIM	4
➔					
D1a OU D2a SÃO COTADAS "SIM" ?			NÃO	SIM	

- D3 SE D1b OU D2b = "SIM": EXPLORAR O EPISÓDIO ATUAL
SE D1b E D2b = "NÃO": EXPLORAR O EPISÓDIO MAIS GRAVE

Quando sentiu-se mais eufórico(a), cheio(a) de energia ou mais irritável :

		<u>Episódio Atual</u>		<u>Episódio Passado</u>	
a	Tinha a sensação que podia fazer coisas que os outros seriam incapazes de fazer ou que você era alguém especialmente importante? SE SIM: PEDIR UM EXEMPLO. O EXEMPLO CONSISTE NUMA IDÉIA DELIRANTE? <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM 5
b	Tinha menos necessidade de dormir do que costume (por ex., sentia-se repousado(a) com apenas poucas horas de sono) ?	NÃO	SIM	NÃO	SIM 6
c	Falava sem parar ou tão rapidamente que as pessoas não conseguiam compreendê-lo(a) ?	NÃO	SIM	NÃO	SIM 7
d	Os pensamentos corriam tão rapidamente na sua cabeça que não conseguia acompanhá-los ?	NÃO	SIM	NÃO	SIM 8
e	Distraía-se com tanta facilidade que a menor interrupção o fazia perder o fio daquilo que estava fazendo ou pensando ?	NÃO	SIM	NÃO	SIM 9
f	Estava tão ativo(a) e agitado(a) que as outras pessoas se preocupavam por sua causa ?	NÃO	SIM	NÃO	SIM 10
g	Desejava tanto fazer coisas que lhe pareciam agradáveis ou tentadoras que não pensava nos riscos ou nos problemas que isso poderia causar (gastar demais, dirigir de forma imprudente, ter uma atividade sexual pouco habitual para você) ?	NÃO	SIM	NÃO	SIM 11
D3 (SUMÁRIO): HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM D3					
OU 4 SE D1a = "NÃO" (EPISÓDIO PASSADO) OU D1b = "NÃO" (EPISÓDIO ATUAL) ?		NÃO	SIM	➔	NÃO SIM

VERIFICAR SE OS SINTOMAS POSITIVOS ACONTECERAM DURANTE O MESMO PERÍODO.

SE D3 (SUMÁRIO) É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR D 3 a - D3 g PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.

D4 a Estava usando alguma droga ou medicamento logo antes desses problemas começarem ?
 Não Sim

b Teve alguma doença física logo antes desses problemas começarem?
 Não Sim

NO JULGAMENTO DO CLÍNICO: O USO DE DROGAS/ MEDICAMENTOS OU UMA DOENÇA FÍSICA É PROVAVELMENTE A CAUSA DIRETA DA (HIPO)MANIA ? (FAZER PERGUNTAS ABERTAS ADIACINAIS SE NECESSÁRIO).

D4 (SUMÁRIO): UMA CAUSA ORGÂNICA FOI EXCLUÍDA? NÃO SIM INCERTO NÃO SIM INCERTO 12

SE **D4 (SUMÁRIO)** É COTADA **NÃO** PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR **D3** e **D4** PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.

D5 Esses problemas duraram pelo menos uma semana E o (a) perturbaram em casa, no trabalho / na escola ou nas suas relações sociais OU necessitou ser hospitalizado(a) por causa desses problemas? NÃO SIM NÃO SIM 13
COTAR **SIM**, SE **SIM** NUM CASO OU NO OUTRO

D6 COTAR **SIM** PARA EPISÓDIO HIPOMANÍACO SE:
D3 (SUMÁRIO) = SIM E **D4 (SUMÁRIO) = SIM** OU **INCERTO** E **D5 = NÃO**, E NENHUMA IDÉIA DELIRANTE FOI DESCRITA EM **D3a**.

ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.

NÃO	SIM
EPISÓDIO HIPOMANÍACO	
Atual	<input type="checkbox"/>
Passado	<input type="checkbox"/>

D7 COTAR **SIM** PARA EPISÓDIO MANÍACO SE:
D3 (SUMÁRIO) = SIM E **D4 (SUMÁRIO) = SIM** OU **INCERTO** E **D5 = SIM** OU UMA IDÉIA DELIRANTE FOI DESCRITA EM **D3a**.

ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.

NÃO	SIM
EPISÓDIO MANÍACO	
Atual	<input type="checkbox"/>
Passado	<input type="checkbox"/>

D8 COTAR **SIM** SE:
D3 (SUMÁRIO) E D4b E D5 = SIM E **D4 (SUMÁRIO) = NÃO**

ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.

NÃO	SIM
Episódio (Hipo) Maníaco devido a condição médica geral	
Atual	<input type="checkbox"/>
Passado	<input type="checkbox"/>

D9 COTAR **SIM** SE:
D3 (SUMÁRIO) E D4a E D5 = SIM E **D4 (SUMÁRIO) = NÃO**

ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.

NÃO	SIM
Episódio (Hipo) Maníaco induzido por substância	
Atual	<input type="checkbox"/>
Passado	<input type="checkbox"/>

SE **D8** OU **D9 = SIM**, PASSAR PARA O MÓDULO SEGUINTE.

SUBTIPOS

Ciclagem Rápida

Nos últimos 12 meses, teve 4 ou mais episódios de euforia/ irritabilidade excessiva ou de depressão ?

NÃO	SIM	14
<i>Ciclagem Rápida</i>		

Episódio Misto

ENTREVISTADO PREENCHE OS CRITÉRIOS PARA AMBOS – EPISÓDIO MANÍACO E EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR, QUASE TODO DIA, DURANTE PELO MENOS UMA SEMANA.

NÃO	SIM	15
<i>Episódio Misto</i>		

Padrão Sazonal

O INÍCIO E AS REMISSÕES OU MUDANÇAS PARA UM EPISÓDIO DE POLARIDADE OPOSTA (EX: DE DEPRESSÃO PARA (HIPO)MANIA) OCORREM NUM PERÍODO CARACTERÍSTICO DO ANO.

NÃO	SIM	16
<i>Padrão Sazonal</i>		

Com remissão completa entre episódios

Entre os dois episódios mais recentes de euforia/ irritabilidade excessiva teve um período de pelo menos 2 meses em que não apresentou nenhum desses problemas ?

NÃO	SIM	17
<i>Com remissão completa entre episódios</i>		

ASSINALAR A OPÇÃO QUE SE APLICAO EPISÓDIO MAIS RECENTE É **MANÍACO / HIPOMANÍACO / MISTO / DEPRESSIVO****GRAVIDADE**

- | | | |
|-----------|--------------------------------|--------------------------|
| X1 | Leve | <input type="checkbox"/> |
| X2 | Moderado | <input type="checkbox"/> |
| X3 | Severo sem aspectos psicóticos | <input type="checkbox"/> |
| X4 | Severo sem aspectos psicóticos | <input type="checkbox"/> |
| X5 | Em remissão parcial | <input type="checkbox"/> |
| X6 | Em remissão completa | <input type="checkbox"/> |

CRONOLOGIA

- | | | | |
|-----|--|----------------------------|----|
| D10 | Que idade tinha quando, pela primeira vez, apresentou esses problemas de euforia / irritabilidade excessiva de que falamos ? | <input type="text"/> idade | 18 |
| D11 | Desde que esses problemas começaram, quantos períodos distintos de euforia / irritabilidade excessiva já teve? | <input type="text"/> | 19 |
-

I. TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO (T.O.C.)

(→ SIGNIFICA: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE)

11	Durante o último mês, teve, com frequência, pensamentos ou impulsos ou imagens desagradáveis, inapropriados ou angustiantes que voltavam repetidamente à sua mente, mesmo não querendo ? (por exemplo, a idéia de que estava sujo(a) ou que tinha micróbios ou medo de contaminar os outros ou de agredir alguém mesmo contra a sua vontade ou de agir impulsivamente ou medo/ superstição de ser responsável por coisas ruins ou ainda de ser invadido por idéias/ imagens sexuais ou religiosas repetitivas, dúvidas incontroláveis ou uma necessidade de colecionar ou ordenar as coisas.)	NÃO	SIM	1				
		→ passar a 14						
	(NÃO LEVAR EM CONSIDERAÇÃO PREOCUPAÇÕES EXCESSIVAS COM PROBLEMAS REAIS DA VIDA COTIDIANA, NEM AS OBSESSÕES LIGADAS À PERTURBAÇÃO DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR, DESVIOS SEXUAIS, JOGO PATOLÓGICO, ABUSO DE DROGAS OU ALCÓOL, PORQUE O(A) ENTREVISTADO(A) PODE TER PRAZER COM ESSAS EXPERIÊNCIAS E DESEJAR RESISTIR A ELAS APENAS POR SUAS CONSEQÜÊNCIAS NEGATIVAS).							
12	Tentou, mas não conseguiu resistir a algumas dessas idéias, ignorá-las ou livrar-se delas ?	NÃO	SIM	2				
		→ passar a 14						
13	Acha que essas idéias são produto de seus próprios pensamentos e que não lhe são impostas do exterior ?	NÃO	SIM	3				
		obsessões						
14	Durante o último mês, teve, com frequência, a necessidade de fazer certas coisas sem parar, sem poder impedir-se de fazê-las, como lavar as mãos muitas vezes, contar ou verificar as coisas sem parar, arrumá-las, colecioná-las ou fazer rituais religiosos?	NÃO	SIM	4				
		compulsões						
	13 OU 14 SÃO COTADAS SIM?	→ NÃO	SIM					
15	Reconhece que essas idéias invasivas e/ou comportamentos repetitivos são irracionais, absurdos(as) ou exagerados(as) ?	NÃO	SIM	5				
16	Essas idéias invasivas e/ou comportamentos repetitivos perturbam de forma significativa seu trabalho, suas atividades cotidianas, suas relações sociais ou tomam mais de uma hora por dia do seu tempo ?	NÃO	SIM	6				
17 a	Estava usando alguma droga ou medicamento logo antes desses problemas começarem ?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim					
	13 OU 14 SÃO COTADAS SIM?	→ NÃO	SIM					
15	Reconhece que essas idéias invasivas e/ou comportamentos repetitivos são irracionais, absurdos(as) ou exagerados(as) ?	NÃO	SIM	5				
16	Essas idéias invasivas e/ou comportamentos repetitivos perturbam de forma significativa seu trabalho, suas atividades cotidianas, suas relações sociais ou tomam mais de uma hora por dia do seu tempo ?	NÃO	SIM	6				
17 a	Estava usando alguma droga ou medicamento logo antes desses problemas começarem ?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim					
17 b	Teve alguma doença física logo antes desses problemas começarem ?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim					
	NO JULGAMENTO DO CLÍNICO: O USO DE DROGAS/ MEDICAMENTOS OU UMA DOENÇA FÍSICA É PROVAVELMENTE A CAUSA DIRETA DAS OBSESSÕES/ COMPULSÕES ? (FAZER PERGUNTAS ABERTAS ADIACINAIS SE NECESSÁRIO).							
	17 (SUMÁRIO): UMA CAUSA ORGÂNICA FOI EXCLUÍDA?	NÃO	SIM	7				
	16 E 17 (SUMÁRIO) SÃO COTADAS SIM ?	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">NÃO</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">SIM</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><i>T.O.C. ATUAL</i></td> </tr> </table>			NÃO	SIM	<i>T.O.C. ATUAL</i>	
NÃO	SIM							
<i>T.O.C. ATUAL</i>								
18	16 E 17 b SÃO COTADAS SIM E 17 (SUMÁRIO) É COTADA NÃO ?	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">NÃO</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">SIM</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><i>T.O.C. ATUAL devido a condição médica geral</i></td> </tr> </table>			NÃO	SIM	<i>T.O.C. ATUAL devido a condição médica geral</i>	
NÃO	SIM							
<i>T.O.C. ATUAL devido a condição médica geral</i>								
19	16 E 17 a SÃO COTADAS SIM E 17 (SUMÁRIO) É COTADA NÃO ?	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">NÃO</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">SIM</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><i>T.O.C. ATUAL induzido por substância</i></td> </tr> </table>			NÃO	SIM	<i>T.O.C. ATUAL induzido por substância</i>	
NÃO	SIM							
<i>T.O.C. ATUAL induzido por substância</i>								
	CRONOLOGIA							
110	Que idade tinha quando, pela primeira vez, começou a apresentar esses problemas de que falamos ?	[] idade		8				
111	No último ano, durante quantos meses teve, de forma persistente, esses problemas de que falamos ?	[]		9				

K. ABUSO E DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL

(→) SIGNIFICA: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE)

K1	Nos últimos 12 meses, em três ou mais ocasiões você bebeu pelo menos cinco latas de cerveja ou uma garrafa de vinho ou três doses de uma bebida alcoólica forte (pinga, caipirinha, vodka, conhaque, whisky...), num período de três horas ?	→ NÃO	SIM	1
----	--	----------	-----	---

K2 Nos últimos 12 meses:

a	Constatou que precisava de quantidades cada vez maiores de álcool para obter o mesmo efeito ?	NÃO	SIM	2
b	Quando bebia menos, as suas mãos tremiam, transpirava ou sentia-se agitado (a)? Alguma vez bebeu uma dose para evitar esses problemas ou evitar uma ressaca? (COTAR "SIM", SE RESPOSTA "SIM" NUM CASO OU NO OUTRO).	NÃO	SIM	3
c	Quando começava a beber, com frequência bebia mais do que pretendia ?	NÃO	SIM	4
d	Tentou, mas não conseguiu diminuir seu consumo de álcool ou parar de beber ?	NÃO	SIM	5
e	Nos dias em que bebia, passava muito tempo procurando bebida, bebendo ou se recuperando dos efeitos do álcool ?	NÃO	SIM	6
f	Reduziu suas atividades (lazer, trabalho, cotidianas) ou passou menos tempo com os amigos ou a família por causa da bebida ?	NÃO	SIM	7
g	Continuou a beber mesmo sabendo que isso lhe causava problemas de saúde ou problemas psicológicos?	NÃO	SIM	8

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM K2 ?

→
NÃO SIM
DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL ATUAL

K3 Nos últimos 12 meses:

a	Ficou embriagado ou de "ressaca" várias vezes, quando tinha coisas para fazer no trabalho (/ na escola) ou em casa ? Isso lhe causou problemas? (COTAR "SIM" SOMENTE SE A EMBRIAGUEZ / RESSACA CAUSOU PROBLEMAS)	NÃO	SIM	9
b	Por várias vezes estive sob o efeito do álcool em situações em que isso era fisicamente arriscado como dirigir, utilizar uma máquina ou um instrumento perigoso... ?	NÃO	SIM	10
c	Por várias vezes teve problemas legais como uma interpelação ou uma condenação ou uma detenção porque tinha bebido?	NÃO	SIM	11
d	Continuou a beber mesmo sabendo que a bebida lhe causava problemas com seus familiares ou com outras pessoas ?	NÃO	SIM	12

HÁ PELO MENOS 1 RESPOSTA "SIM" EM K3 ?

NÃO SIM
ABUSO DE ÁLCOOL ATUAL

K. ABUSO E DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL VIDA INTEIRA (Opcional)

(→ SIGNIFICA: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE)

K4	Ao longo da sua vida , em três ou mais ocasiões você bebeu pelo menos cinco latas de cerveja ou uma garrafa de vinho ou três doses de uma bebida alcoólica forte (pinga, caipirinha, vodka, conhaque, whisky...), num período de três horas ?	→ NÃO	SIM	13
----	--	----------	-----	----

K5 **Ao longo da sua vida:**

a	Constatou que precisava de quantidades cada vez maiores de álcool para obter o mesmo efeito ?	NÃO	SIM	14
b	Quando bebia menos, as suas mãos tremiam, transpirava ou sentia-se agitado (a)? Alguma vez bebeu uma dose para evitar esses problemas ou evitar uma ressaca? (COTAR "SIM", SE RESPOSTA "SIM" NUM CASO OU NO OUTRO).	NÃO	SIM	15
c	Quando começava a beber, com frequência bebia mais do que pretendia ?	NÃO	SIM	16
d	Tentou, mas não conseguiu diminuir seu consumo de álcool ou parar de beber ?	NÃO	SIM	17
e	Nos dias em que bebia, passava muito tempo procurando bebida, bebendo ou se recuperando dos efeitos do álcool ?	NÃO	SIM	18
f	Reduziu suas atividades (lazer, trabalho, cotidianas) ou passou menos tempo com os amigos ou a família por causa da bebida ?	NÃO	SIM	19
g	Continuou a beber mesmo sabendo que isso lhe causava problemas de saúde ou problemas psicológicos?	NÃO	SIM	20

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM K5 ?

NÃO	→ SIM
DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL VIDA INTEIRA	

K6 **Ao longo da sua vida:**

a	Ficou embriagado ou de "ressaca" várias vezes, quando tinha coisas para fazer no trabalho (/ na escola) ou em casa ? Isso lhe causou problemas? (COTAR "SIM" SOMENTE SE A EMBRIAGUEZ / RESSACA CAUSOU PROBLEMAS)	NÃO	SIM	21
b	Por várias vezes esteve sob o efeito do álcool em situações em que isso era fisicamente arriscado como dirigir, utilizar uma máquina ou um instrumento perigoso... ?	NÃO	SIM	22
c	Por várias vezes teve problemas legais como uma interpelação ou uma condenação ou uma detenção porque tinha bebido?	NÃO	SIM	23
d	Continuou a beber mesmo sabendo que a bebida lhe causava problemas com seus familiares ou com outras pessoas ?	NÃO	SIM	24

HÁ PELO MENOS 1 RESPOSTA "SIM" EM K6 ?

NÃO	SIM
ABUSO DE ÁLCOOL VIDA INTEIRA	

L. ABUSO E DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS (OUTRAS QUE O ÁLCOOL)

(→) SIGNIFICA: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE)

Agora, vou mostrar / ler para você, uma lista de drogas e medicamentos (MOSTRAR / LER A LISTA DAS SUBSTÂNCIAS ABAIXO).

		→	
L1	a	Alguma vez na sua vida, usou várias vezes uma destas substâncias para se sentir melhor, para mudar o seu estado de humor ou para ficar “ de cabeça feita / chapado”?	NÃO SIM

ENVOLVER COM UM CÍRCULO CADA SUBSTÂNCIA CONSUMIDA:

ESTIMULANTES: anfetaminas, “bolinha”, “rebite”, ritalina, pílulas anorexígenas ou tira-fome.

COCAÍNA: “coca”, pó, “neve”, “branquinha”, pasta de coca, merla, crack

OPIÁCEOS: heroína, morfina, pó de ópio (Tintura de ópio®, Elixir Paregórico®, Elixir de Dover®), codeína (Belacodid®, Belpar®, Pambenyl®), meperidina (Dolantina®, Demerol®), propoxifeno (Algafan®, Doloxene A®), fentanil (Inoval®)

ALUCINOGÊNEOS: L.S.D., “ácido”, mescalina, PCP, êxtase (MDMA), cogumelos, “vegetal” (Ayhuasca, daime, hoasca), Artane®.

SOLVENTES VOLÁTEIS: “cola”, éter, “lança perfume”, “cheirinho”, “loló”

CANABINÓIDES: cannabis, “erva”, maconha, “baseado”, hashish, THC, bangh, ganja, diamba, marijuana, marihuana

SEDATIVOS: Valium®, Diazepam®, Dienpax®, Somalium®, Frisium®, Psicosedin®, Lexotan®, Lorax®, Halcion®, Frontal®, Rohypnol®, Urbanil®, Sonebon®, barbitúricos

DIVERSOS: Anabolisantes, esteróides, remédio para dormir ou para cortar o apetite sem prescrição médica.

Toma outras substâncias?

ESPECIFICAR A(S) SUBSTÂNCIA (S) MAIS CONSUMIDA (S): _____

ESPECIFICAR A(S) SUBSTÂNCIA (S) A SER(EM) EXPLORADA(S) SEGUNDO OS CRITÉRIOS ABAIXO INDICADOS:

	Assinalar
SOMENTE UMA SUBSTÂNCIA (OU CLASSE DE SUBSTÂNCIAS) QUE ESTÁ SENDO CONSUMIDA	<input type="checkbox"/>
SOMENTE A SUBSTÂNCIA (OU CLASSE DE SUBSTÂNCIAS) MAIS CONSUMIDA	<input type="checkbox"/>
CADA SUBSTÂNCIA (OU CLASSE DE SUBSTÂNCIAS) CONSUMIDA SEPARADAMENTE (FOTOCOPIAR L2 E L3, SE NECESSÁRIO).	<input type="checkbox"/>

ESPECIFICAR A SUBSTÂNCIA (OU CLASSE DE SUBSTÂNCIAS) QUE SERÁ EXPLORADA ABAIXO, EM CASO DE USO CONCOMITANTE OU SEQUENCIAL DE VÁRIAS SUBSTÂNCIAS:

L2	Considerando o seu consumo de [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA], ao longo da sua vida:			
	a	Constatou que precisava de quantidades cada vez maiores de [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA] para obter o mesmo efeito ?	NÃO SIM	1
	b	Quando usava menos ou parava de consumir [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA], tinha problemas como dores, tremores, febre, fraqueza, diarreia, náuseas, suores, aceleração do coração, dificuldade de dormir ou, sentir-se agitado(a), ansioso (a), irritável ou deprimido (a) ? Ou você tomava qualquer outra coisa para evitar esses problemas ou para se sentir melhor ? (COTAR “SIM”, SE RESPOSTA “SIM” NUM CASO OU NO OUTRO).	NÃO SIM	2
	c	Quando começava a usar [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA], freqüentemente consumia mais do que pretendia ?	NÃO SIM	3

- | | | | | |
|---|--|-----|-----|---|
| d | Tentou, sem conseguir, diminuir ou parar de usar [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA]? | NÃO | SIM | 4 |
| e | Nos dias em que usava [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA], passava mais de 2 horas tentando conseguir a(s) droga(s), se drogando, ou se recuperando dos efeitos do(a) [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA], ou ainda pensando nessas drogas ? | NÃO | SIM | 5 |
| f | Reduziu as suas atividades (lazer, trabalho, cotidianas) ou passou menos tempo com os amigos ou a família por causa da(s) droga(s) ? | NÃO | SIM | 6 |
| g | Continuou a usar [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA] mesmo sabendo que esta(s) lhe causava(m) problemas de saúde ou problemas psicológicos? | NÃO | SIM | 7 |

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM L2 ?

ESPECIFICAR A(S) SUBSTÂNCIA(S): _____

NÃO	SIM
DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIA(S) VIDA INTEIRA	

- | | | | | |
|------|--|----------|-----|---|
| L3 a | Você consumiu [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA] nos últimos 12 meses ? | →
NÃO | SIM | 8 |
|------|--|----------|-----|---|

Considerando o seu consumo de [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA], nos últimos 12 meses:

Constatou que precisava de quantidades cada vez maiores de [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA] para obter o mesmo efeito ?	NÃO	SIM
--	-----	-----

Quando usava menos ou parava de consumir [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA], tinha problemas como dores, tremores, febre, fraqueza, diarreia, náuseas, suores, aceleração do coração, dificuldade de dormir ou, sentir-se agitado(a), ansioso (a), irritável ou deprimido (a) ? Ou você tomava qualquer outra coisa para evitar esses problemas ou para se sentir melhor ? (COTAR "SIM", SE RESPOSTA "SIM" NUM CASO OU NO OUTRO).	NÃO	SIM
---	-----	-----

Quando começava a usar [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA], freqüentemente consumia mais do que pretendia ?	NÃO	SIM
---	-----	-----

Tentou, sem conseguir, diminuir ou parar de usar [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA]?	NÃO	SIM
---	-----	-----

Nos dias em que usava [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA], passava mais de 2 horas tentando conseguir a(s) droga(s), se drogando, ou se recuperando dos efeitos do(a) [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA], ou ainda pensando nessas drogas ?	NÃO	SIM
--	-----	-----

Reduziu as suas atividades (lazer, trabalho, cotidianas) ou passou menos tempo com os amigos ou a família por causa da(s) droga(s) ?	NÃO	SIM
--	-----	-----

Continuou a usar [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA] mesmo sabendo que esta(s) lhe causava(m) problemas de saúde ou problemas psicológicos?	NÃO	SIM
---	-----	-----

- | | | | |
|---|--|-----|-----|
| b | HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM L3b (SUMÁRIO), nos últimos 12 meses ? | NÃO | SIM |
|---|--|-----|-----|

L3a E L3b (SUMÁRIO) SÃO COTADAS SIM ?

ESPECIFICAR A(S) SUBSTÂNCIA(S): _____

NÃO	→ SIM
DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIA(S) ATUAL	

Considerando o seu consumo de [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA], nos últimos 12 meses:

- L4 a Por várias vezes ficou intoxicado ou “ de cabeça feita / chapado” com [SUBSTÂNCIA OU CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA], quando tinha coisas para fazer no trabalho (/ na escola) ou em casa ? Isso lhe causou problemas?
(COTAR "SIM" SOMENTE SE A INTOXICAÇÃO CAUSOU PROBLEMAS). NÃO SIM 9
- b Por várias vezes esteve sob o efeito de [SUBSTÂNCIA OU CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA] em situações em que isso era fisicamente arriscado como dirigir, utilizar uma máquina ou um instrumento perigoso, etc.? NÃO SIM 10
- c Por várias vezes teve problemas legais como uma interpelação ou uma condenação ou uma detenção porque tinha usado [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA]? NÃO SIM 11
- d Continuou a usar [SUBSTÂNCIA OU CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA] mesmo sabendo que esta(s) droga(s) lhe causava(m) problemas com os seus familiares ou com outras pessoas ? NÃO SIM 12

HÁ PELO MENOS 1 "SIM" EM L4 ?

ESPECIFICAR A(S) SUBSTÂNCIA(S) : _____

NÃO	SIM
ABUSO DE SUBSTÂNCIA(S) ATUAL	

CRONOLOGIA

- L5 Que idade tinha quando, pela primeira vez, começou a consumir [SUBSTÂNCIA OU CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA] de forma abusiva ? idade 13

M. TRANSTORNOS PSICÓTICOS - Parte 1

PARA TODAS AS QUESTÕES DESTE MÓDULO, PEDIR UM EXEMPLO EM CASO DE RESPOSTA POSITIVA. **SÓ COTAR SIM SE OS EXEMPLOS MOSTRAM CLARAMENTE UMA DISTORÇÃO DO PENSAMENTO E / OU DA PERCEPÇÃO OU SE SÃO CULTURALMENTE INAPROPRIADOS OU DISTOANTES. AVALIAR SE OS SINTOMAS DESCRITOS APRESENTAM OU NÃO CARACTERÍSTICAS “BIZARRAS” E COTAR A ALTERNATIVA APROPRIADA..**

DELÍRIOS BIZARROS SÃO AQUELES CUJO CONTEÚDO É MANIFESTAMENTE ABSURDO, IMPLAUSÍVEL, INCOMPREENSÍVEL E QUE NÃO PODE ESTAR BASEADO EM EXPERIÊNCIAS HABITUAIS DA VIDA.

ALUCINAÇÕES BIZARRAS SÃO VOZES QUE COMENTAM OS PENSAMENTOS OU OS ATOS DO(A) ENTREVISTADO(A) OU DUAS OU MAIS VOZES QUE CONVERSAM ENTRE SI.

TODAS AS RESPOSTAS DO(A) ENTREVISTADO(A) DEVEM SER COTADAS NA COLUNA “A”. **UTILIZAR A COLUNA “B”** (JULGAMENTO CLÍNICO DO/A ENTREVISTADOR/A) APENAS SE EXISTEM EVIDÊNCIAS CLÍNICAS (DURANTE A ENTREVISTA) OU EXTERNAS (POR EXEMPLO, INFORMAÇÕES DA FAMÍLIA) DE QUE O SINTOMA ESTÁ PRESENTE, APESAR DE ESTAR SENDO NEGADO PELO(A) ENTREVISTADO(A).

Agora vou fazer-lhe algumas perguntas sobre experiências pouco comuns ou estranhas que algumas pessoas podem ter.

		COLUNA A Resposta do(a) entrevistado(a)			COLUNA B Julgamento clínico do/a entrevistador/a (se necessário)		
		NÃO	SIM	BIZARRO SIM	SIM	BIZARRO SIM	
M1	a Alguma vez acreditou que alguém o espiava ou estava conspirando contra você ou tentando lhe fazer mal ?	NÃO	SIM	BIZARRO SIM	SIM	BIZARRO SIM	1
	b SE SIM: Atualmente acredita nisso ? <small>NOTE: PEÇA EXEMPLOS PARA EXCLUIR FATOS REAIS.</small>	NÃO	SIM	SIM →M6	SIM	SIM →M6	2
M2	a Alguma vez acreditou que alguém podia ler ou ouvir os seus pensamentos ou que você podia ler ou ouvir os pensamentos de outra (s) pessoa (s) ?	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	3
	b SE SIM: Atualmente acredita nisso ?	NÃO	SIM	SIM →M6	SIM	SIM →M6	4
M3	a Alguma vez acreditou que alguém ou alguma força exterior colocava, dentro da sua cabeça, pensamentos estranhos que não eram os seus ou o(a) fazia agir de forma diferente do seu jeito habitual? Alguma vez acreditou que estava possuído(a)? <small>CLÍNICO: PEDIR EXEMPLOS E DESCONSIDERAR O QUE NÃO FOR PSICÓTICO.</small>	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	5
	b SE SIM: Atualmente acredita nisso ?	NÃO	SIM	SIM →M6	SIM	SIM →M6	6
M4	a Alguma vez acreditou que estava recebendo mensagens especiais através da televisão, do rádio ou do jornal ou teve a impressão de que alguém que não conhecia pessoalmente estava particularmente interessado em você?	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	7
	b SE SIM: Atualmente acredita nisso ?	NÃO	SIM	SIM →M6	SIM	SIM →M6	8
M5	a Alguma vez teve idéias que os seus familiares ou amigos achavam estranhas ou fora da realidade e que eles não compartilhavam com você ? <small>PEDIR UM EXEMPLO. COTAR “SIM” APENAS SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA CLARAMENTE IDÉIAS DELIRANTES HIPOCONDRIACAS OU DE POSSESSÃO, DE CULPA, DE RUÍNA, DE GRANDEZA OU OUTRAS NÃO EXPLORADAS PELAS QUESTÕES DE M1 A M4.</small>	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	9
	b SE SIM : Atualmente eles acham suas idéias estranhas ?	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	10

		COLUNA A (ENTREVISTADO(A)		COLUNA B (ENTREVISTADOR(A)			
		BIZARR0		BIZARR0			
M6	a	Alguma vez ouviu coisas que outras pessoas não podiam ouvir, como, por exemplo, vozes?	NÃO	SIM	SIM	SIM	11
		COTAR "SIM BIZARR0" UNICAMENTE SE O(A) ENTREVISTADO(A) RESPONDE SIM À QUESTÃO: Estas vozes comentavam os seus pensamentos ou atos ou ouvia duas ou mais vozes falando entre elas?					
		SIM					
	b	SE SIM : Ouviu essas coisas/vozes no último mês?	NÃO	SIM	SIM	SIM	12
		COTAR "SIM BIZARR0" SE O(A) ENTREVISTADO(A) OUVI VOZES QUE COMENTAM SEUS PENSAMENTOS OU ATOS OU DUAS OU MAIS VOZES QUE CONVERSAM ENTRE SI.		→M8		→M8	
M7	a	Alguma vez viu alguma coisa ou alguém que outras pessoas presentes não podiam ver, isto é, teve visões quando estava completamente acordado?	NÃO	SIM	SIM		13
		COTAR "SIM" SE AS VISÕES SÃO CULTURALMENTE INAPROPRIADAS.					
	b	SE SIM: Teve essas visões no último mês ?	NÃO	SIM	SIM		14
JULGAMENTO DO CLÍNICO							
M8	b	ATUALMENTE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM DISCURSO CLARAMENTE INCOERENTE OU DESORGANIZADO OU APRESENTA UMA PERDA EVIDENTE DAS ASSOCIAÇÕES ?			NÃO	SIM	15
M9	b	ATUALMENTE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM COMPORTAMENTO CLARAMENTE DESORGANIZADO OU CATATÔNICO?			NÃO	SIM	16
M10	b	OS SINTOMAS NEGATIVOS TÍPICAMENTE ESQUIZOFRÊNICOS (EMBOTAMENTO AFETIVO, POBREZA DO DISCURSO, FALTA DE ENERGIA OU DE INTERESSE PARA INICIAR OU TERMINAR AS ATIVIDADES) SÃO PROEMINENTES DURANTE A ENTREVISTA?			NÃO	SIM	17
M11	a	HÁ PELO MENOS UM "SIM" DE M1 A M10b?			NÃO	SIM	
SE M11a = NÃO ⇒ PASSAR PARA O MÓDULO SEGUINTE.							

M11 b

OS ÚNICOS SINTOMAS PRESENTES SÃO AQUELES IDENTIFICADOS PELO CLÍNICO DE M1 A M7 (COLUNA B) E DE M8b A M10b ?

SE SIM, ESPECIFICAR SE O ÚLTIMO EPISÓDIO É ATUAL (PELO MENOS UMA QUESTÃO "b" COTADA "SIM" DE M1 A M10b) E/OU VIDA INTEIRA (QUALQUER QUESTÃO COTADA "SIM" DE M1 A M10b) E PASSAR PARA O MÓDULO SEGUINTE.

SE NÃO, CONTINUAR.

NÃO	SIM
TRANTORNO PSICÓTICO SEM OUTRA ESPECIFICAÇÃO*	
Atual	<input type="checkbox"/>
Vida inteira	<input type="checkbox"/>
*Diagnóstico provisório devido à insuficiência de informações disponíveis no momento	

ALERTA: SE PELO MENOS UMA QUESTÃO "b" = SIM : COTAR M11c E M11d.
SE TODAS AS QUESTÕES "b" = NÃO : COTAR APENAS M11d.

M11c
DE M1 A M10b: HÁ UMA OU MAIS QUESTÕES "b" = SIM BIZARR0"?
OU
HÁ DUAS OU MAIS QUESTÕES "b" = SIM MAS NÃO " SIM BIZARR0"?

NÃO
Critério A da Esquizofrenia NÃO preenchido ATUAL

SIM
Critério A da Esquizofrenia preenchido ATUAL

M11d
DE M1 A M7: HÁ UMA OU MAIS QUESTÕES "a" = SIM BIZARR0"?
OU
HÁ DUAS OU MAIS QUESTÕES "a" = SIM MAS NÃO " SIM BIZARR0" ?
(VERIFICAR QUE OS SINTOMAS OCORRERAM NO MESMO PERÍODO)
OU M11c É COTADA "SIM" ?

NÃO
Critério A da Esquizofrenia NÃO preenchido VIDA INTEIRA

SIM
Critério A da Esquizofrenia preenchido VIDA INTEIRA

M12 a	Estava usando alguma droga ou medicamento logo antes desses problemas começarem ?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	
b	Teve alguma doença física logo antes desses problemas começarem? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim			
c	<i>NO JULGAMENTO DO CLÍNICO: O USO DE DROGAS/ MEDICAMENTOS OU UMA DOENÇA FÍSICA É PROVAVELMENTE A CAUSA DIRETA DA PSICOSE ? (FAZER PERGUNTAS ABERTAS ADIACINAIS SE NECESSÁRIO).</i>	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	
d	UMA CAUSA ORGÂNICA FOI EXCLUÍDA??	NÃO	SIM	INCERTO
	SE M12d = NÃO : COTAR M13 (a, b) E PASSAR PARA O MÓDULO SEGUINTE			21
	SE M12d = SIM : COTAR NÃO EM M13 (a, b) E PASSAR À M14			
	SE M12d = INCERTO : COTAR INCERTO EM M13 (a, b) E PASSAR À M14			
M13a				
	M12d É COTADA NÃO DEVIDO A UMA CONDIÇÃO MÉDICA GERAL (M12b = SIM) ?	NÃO	SIM	22
	SE SIM , ESPECIFICAR SE O ÚLTIMO EPISÓDIO É:	TRANSTORNO PSICÓTICO devido à condição médica geral Atual <input type="checkbox"/> Vida inteira <input type="checkbox"/> Incerto <input type="checkbox"/>		
	ATUAL (PELO MENOS UMA QUESTÃO "b" COTADA "SIM" DE M1 A M10b)			
	E/OU VIDA INTEIRA (QUALQUER QUESTÃO COTADA "SIM" DE M1 A M10b)			
M13b				
	M12d É COTADA NÃO DEVIDO AO USO DE SUBTÂNCIA (M12a = SIM) ?	NÃO	SIM	23
	SE SIM , ESPECIFICAR SE O ÚLTIMO EPISÓDIO É:	TRANSTORNO PSICÓTICO induzido por substância Atual <input type="checkbox"/> Vida inteira <input type="checkbox"/> Incerto <input type="checkbox"/>		
	ATUAL (PELO MENOS UMA QUESTÃO "b" COTADA "SIM" DE M1 A M10b)			
	E/OU VIDA INTEIRA (QUALQUER QUESTÃO COTADA "SIM" DE M1 A M10b)			
M14	Quanto tempo durou o período mais longo em que teve essas crenças/experiências? SE <1 DIA, PASSAR PARA O MÓDULO SEGUINTE.	_____		24
M15 a	Durante ou depois desse (de um desses) período(s) em teve essas crenças/experiências, você teve dificuldades para trabalhar, ou dificuldades para se relacionar com as pessoas ou dificuldades para cuidar de si mesmo(a) ?	NÃO	SIM	25
b	SE SIM : Quanto tempo duraram essas dificuldades? SE ≥ 6 MESES, PASSAR PARA M16.	_____		26
c	Você foi tratado(a) com medicamentos ou foi hospitalizado(a) por causa dessas crenças/experiências, ou das dificuldades / problemas que elas causaram?	NÃO	SIM	27
d	SE SIM : Quanto tempo durou esse tratamento com medicamentos / a hospitalização mais longa por causa desses problemas ?	_____		28
M16 a	O(A) ENTREVISTADO(A) DESCREVE UM FUNCIONAMENTO DETERIORADO (M15a = SIM) OU FOI TRATADO / HOSPITALIZADO POR PSICOSE (M15c = SIM).	NÃO	SIM	29
b	JULGAMENTO DO CLÍNICO: CONSIDERANDO SUA EXPERIÊNCIA, A DISFUNÇÃO CAUSADA PELA PSICOSE, AO LONGO DA VIDA DO(A) ENTREVISTADO(A) É:	(1) ausente (2) leve		30
	(3) moderada			
	(4) severa			
M17	QUAL É A DURAÇÃO TOTAL DA PSICOSE, CONSIDERANDO A FASE ATIVA (M14) E AS DIFICULDADES ASSOCIADAS (M15b) E O TRATAMENTO PSIQUIÁTRICO (M15d) ? CRONOLOGIA	(1) ≥ 1 dia a <1 mês (2) ≥ 1 mês a <6 meses (3) ≥ 6 meses		31
M18 a	Que idade tinha quando, pela primeira vez, teve essas crenças/experiências pouco comuns ?	<input type="text"/>	idade	32
b	Desde o começo desses problemas, quantos episódios distintos em que apresentou essas crenças/experiências, já teve ?	<input type="text"/>		33

P. TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

(→) SIGNIFICA: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE)

P1	a	Durante os últimos 6 meses, sentiu-se excessivamente preocupado (a), inquieto (a), ansioso (a) com relação a vários problemas da vida cotidiana (trabalho / escola, casa, familiares / amigos), ou teve a impressão ou lhe disseram que se preocupava demais com tudo ?	→ NÃO	SIM	1
	b	Teve essas preocupações quase todos os dias ?	→ NÃO	SIM	2
		A ANSIEDADE DO(A) ENTREVISTADO(A) É RESTRITA OU MELHOR EXPLICADA POR QUALQUER OUTRO TRANSTORNO PSIQUIÁTRICO JÁ EXPLORADO ATÉ AQUI ?	→ NÃO	SIM	3
P2		Tem dificuldade em controlar essas preocupações (/ essa ansiedade) ou ela (s) o(a) impede(m) de se concentrar no que tem que fazer?	→ NÃO	SIM	4
P3		DE P3 a A P3f COTAR “NÃO” OS SINTOMAS QUE OCORREM APENAS NO CONTEXTO DOS TRANSTORNOS JÁ EXPLORADOS ANTERIORMENTE: Nos últimos 6 meses, quando se sentia excessivamente preocupado(a), inquieto(a), ansioso(a), quase todo o tempo:			
	a	Sentia –se agitado(a), tenso(a), com os nervos à flor da pele?	NÃO	SIM	5
	b	Tinha os músculos tensos?	NÃO	SIM	6
	c	Sentia-se cansado (a), fraco(a) ou facilmente exausto(a)?	NÃO	SIM	7
	d	Tinha dificuldade para se concentrar ou tinha esquecimentos / “branco na mente” ?	NÃO	SIM	8
	e	Sentia-se particularmente irritável ?	NÃO	SIM	9
	f	Tinha problemas de sono (dificuldade de pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?	NÃO	SIM	10
		P3 (SUMÁRIO): HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS “SIM” EM P3 ?	→ NÃO	SIM	
P4		Esses problemas de ansiedade lhe causaram sofrimento importante ou perturbaram de forma significativa seu trabalho, suas atividades cotidianas ou suas relações sociais?	→ NÃO	SIM	11
P5	a	Estava usando alguma droga ou medicamento logo antes desses problemas começarem ?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	
	b	Teve alguma doença física logo antes desses problemas começarem?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	
		<i>NO JULGAMENTO DO CLÍNICO: O USO DE DROGAS/ MEDICAMENTOS OU UMA DOENÇA FÍSICA É PROVAVELMENTE A CAUSA DIRETA DA ANSIEDADE GENERALIZADA ? (FAZER PERGUNTAS ABERTAS ADIACINAIS SE NECESSÁRIO).</i>			
		P5 (SUMÁRIO): UMA CAUSA ORGÂNICA FOI EXCLUÍDA?	NÃO	SIM	12
		P5 (SUMÁRIO) É COTADA SIM ?	NÃO	SIM	
			TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA ATUAL		
P6		P5 (SUMÁRIO) É COTADA NÃO E P5 b É COTADA SIM ?	NÃO	SIM	
			TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA ATUAL <i>devido a condição médica geral</i>		
P7		P5 (SUMÁRIO) É COTADA NÃO E P5 a É COTADA SIM ?	NO	YES	
			TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA ATUAL <i>induzido por substância</i>		

P4 Esses problemas de ansiedade lhe causaram sofrimento importante ou perturbaram de forma significativa seu trabalho, suas atividades cotidianas ou suas relações sociais? →
NÃO SIM 11

P5 a Estava usando alguma droga ou medicamento logo antes desses problemas começarem? Não Sim

b Teve alguma doença física logo antes desses problemas começarem? Não Sim

NO JULGAMENTO DO CLÍNICO: O USO DE DROGAS/ MEDICAMENTOS OU UMA DOENÇA FÍSICA É PROVAVELMENTE A CAUSA DIRETA DA ANSIEDADE GENERALIZADA ? (FAZER PERGUNTAS ABERTAS ADIACINAIS SE NECESSÁRIO).

P5 (SUMÁRIO): UMA CAUSA ORGÂNICA FOI EXCLUÍDA? NÃO SIM 12

P5 (SUMÁRIO) É COTADA SIM ?

NÃO	SIM
TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA ATUAL	

P6 **P5 (SUMÁRIO) É COTADA NÃO E P5 b É COTADA SIM ?**

NÃO	SIM
TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA ATUAL <i>devido a condição médica geral</i>	

P7 **P5 (SUMÁRIO) É COTADA NÃO E P5 a É COTADA SIM ?**

NO	YES
TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA ATUAL <i>induzido por substância</i>	

CRONOLOGIA

P8 Que idade tinha quando, pela primeira vez, apresentou essas preocupações excessivas/ esses problemas de ansiedade? idade 13

P9 No último ano, durante quantos meses apresentou essas preocupações excessivas / esses problemas de ansiedade, de forma persistente? 14

Q. TRANSTORNO DA PERSONALIDADE ANTI-SOCIAL (opcional)

(→ SIGNIFICA: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE)

Q1 **Antes dos 15 anos:**

a Frequentemente faltou à escola ou passou a noite fora de casa? NÃO SIM 1

b Frequentemente mentiu, passou a perna/ enganou os outros ou roubou? NÃO SIM 2

c Provocou, ameaçou ou intimidou os outros? NÃO SIM 3

d Destruiu ou incendiou coisas de propósito? NÃO SIM 4

e Machucou animais ou pessoas de propósito? NÃO SIM 5

f Forçou alguém a ter relações sexuais com você? NÃO SIM 6

HÁ PELO MENOS 2 RESPOSTAS "SIM" EM Q1? →
NÃO SIM

NAS QUESTÕES ABAIXO, NÃO COTAR "SIM" SE OS COMPORTAMENTOS DESCRITOS ACONTECEM UNICAMENTE EM CONTEXTOS POLÍTICOS OU RELIGIOSOS ESPECÍFICOS.

Q2 Depois dos 15 anos:

- | | | | | |
|---|--|-----|-----|----|
| a | Freqüentemente teve comportamentos que os outros achavam irresponsáveis, como não pagar as dívidas, agir impulsivamente ou não querer trabalhar para se sustentar? | NÃO | SIM | 7 |
| b | Fez coisas ilegais (mesmo que não tenha sido preso), como destruir a propriedade dos outros, roubar, vender droga ou cometer um crime? | NÃO | SIM | 8 |
| c | Freqüentemente foi violento fisicamente, inclusive com seu(sua) companheiro (a) ou seus filhos ? | NÃO | SIM | 9 |
| d | Freqüentemente mentiu, passou a perna ou enganou os outros para obter dinheiro ou prazer ou mentiu apenas para se divertir ? | NÃO | SIM | 10 |
| e | Expôs pessoas a perigos sem se preocupar com elas? | NÃO | SIM | 11 |
| f | Não sentiu nenhuma culpa depois de ter mentido, ferido, maltratado ou roubado alguém, ou destruído a propriedade alheia ? | NÃO | SIM | 12 |

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM Q2 ?

NÃO	SIM
TRANSTORNO DA PERSONALIDADE ANTISOCIAL VIDA INTEIRA	

Anexo 15 – **South Oaks Gambling Scale (SOGS).**

1. Sexo:

1. () Masculino

2. () Feminino

2. Idade: _____ anos

3. Seu estado civil atual é:

1. () Solteiro

2. () Casado/ companheiro

3. () Divorciado/ separado

4. () Viúvo

4. Religião:

1. () Católica

2. () Protestante

3. () Espírita

4. () Judaica

5. () Não tenho religião

6. () Outra. Especifique: _____

5. Quanto você acha que sua crença religiosa interfere na sua vida?

1. () Não tenho religião

2. () Interfere às vezes

3. () Interfere muito

4. () Não interfere em nada

6. Qual é a sua escolaridade:

1. () Não recebi educação formal

2. () Primeiro grau (1_ a 8_ séries) incompleto

3. () Primeiro grau (1_ a 8_ séries) completo

4. () Segundo grau (Colegial) incompleto

5. () Segundo grau (Colegial) completo

6. () Superior incompleto

7. () Superior completo

7. Assinale a alternativa que melhor indica a sua atual situação de trabalho:

1. () Trabalho regularmente período integral

2. () Trabalho regularmente meio período

3. () Trabalhos ocasionalmente

4. () Desempregado

5. () Estudante

6. () Do lar

7. () Aposentado

8. Qual é, aproximadamente, sua renda familiar mensal?

R\$ _____

9. Indique com um X todas as formas de jogo você já praticou **ao menos uma vez na sua vida** e sua idade quando jogou pela primeira vez.

	TIPO DE JOGO	Sim	Não	Idade 1a vez
a.	jogou cartas a dinheiro			
b.	apostou em cavalos, galos ou outros animais (com ou sem um agente de apostas - bookie)			
c.	apostou em esportes (participou de bolão)			
d.	jogou jogos de dados a dinheiro (qualquer tipo de jogo)			
e.	foi a cassino (legal ou não)			
f.	jogou em números ou na loteria (jogo do bicho, loto, sena...)			
g.	jogou bingo			
h.	especulou na bolsa ou no mercado de commodities			
i.	jogou video poker ou outras máquinas de jogo			
j.	jogou boliche, golf, sinuca ou outro jogo de habilidade a dinheiro			

10. Indique quais formas de jogo você praticou ao menos uma vez **nos últimos 12 meses**.

	TIPO DE JOGO	Sim	Não
a.	jogou cartas a dinheiro		
b.	apostou em cavalos, galos ou outros animais (com ou sem um agente de apostas - bookie)		
c.	apostou em esportes (participou de bolão)		
d.	jogou jogos de dados a dinheiro (qualquer tipo de jogo)		
e.	foi a cassino (legal ou não)		
f.	jogou em números ou na loteria (jogo do bicho, loto, sena...)		
g.	jogou bingo		
h.	especulou na bolsa ou no mercado de commodities		
i.	jogou video poker ou outras máquinas de jogo		
j.	jogou boliche, golf, sinuca ou outro jogo de habilidade a dinheiro		

12. Indique a frequência das formas de jogo que você praticou nos últimos 30 dias.

	TIPO DE JOGO	Não joguei	Menos que uma vez por semana	1 ou mais vezes por semana	Diariamente
a.	jogou cartas a dinheiro				
b.	apostou em cavalos, galos ou outros animais (com ou sem um agente de apostas - bookie)				
c.	apostou em esportes (participou de bolão)				
d.	jogou jogos de dados a dinheiro (qualquer tipo de jogo)				
e.	foi a cassino (legal ou não)				
f.	jogou em números ou na loteria (jogo do bicho, loto, sena...)				
g.	jogou bingo				
h.	especulou na bolsa ou no mercado de commodities				
i.	jogou VIDEOPOKER ou outras máquinas de jogo				
j.	jogou boliche, golf, sinuca ou outro jogo de habilidade a dinheiro				

13. Qual foi a maior quantia de dinheiro que você já usou para jogar em um dia?

1. () Nunca joguei a dinheiro
2. () US\$ 1 ou menos
3. () entre US\$ 1 e US\$ 10
4. () entre US\$ 11 e US\$ 100
5. () entre US\$ 101 e US\$ 1.000
6. () entre US\$ 1.001 e US\$ 10.000
7. () mais de US\$10.000

14. Seus pais têm ou já tiveram problemas com jogo?

1. () tanto meu pai quanto minha mãe jogam (ou jogavam) demais
2. () meu pai joga (ou jogava) demais
3. () minha mãe joga (ou jogava) demais
4. () nenhum dos dois jogam (ou jogavam) demais

15. Seus pais têm ou já tiveram problemas devido ao uso de álcool?

1. () tanto meu pai quanto minha mãe bebem (ou bebiam) demais
2. () meu pai bebe (ou bebia) demais
3. () minha mãe bebe (ou bebia) demais
4. () nenhum dos dois bebe (ou bebeu) demais

Nas questões seguintes você deverá dar duas respostas, uma referente à sua vida e outra referente ao último ano (últimos doze meses).

16. Quando você joga, quão frequentemente você volta outro dia para recuperar o dinheiro que você perdeu ?

	nunca	algumas vezes que perco (menos da metade das vezes)	a maior parte das vezes que eu perco	toda vez que eu perco
Na vida				
Últimos 12 meses				

17. Alguma vez você já alegou estar ganhando dinheiro jogando, mas na verdade você estava perdendo?

	nunca	sim, menos da metade das vezes que eu perdi	sim, a maior parte do tempo
Na vida			
Últimos 12 meses			

18. Você sente que já teve alguma vez problema com jogo?

	Sim	Não
Na vida		
Últimos 12 meses		

19. Você alguma vez jogou mais do que planejou?

	Sim	Não
Na vida		
Últimos 12 meses		

20. Pessoas já criticaram o fato de você jogar?

	Sim	Não
Na vida		
Últimos 12 meses		

21. Você já se sentiu culpado pela maneira como joga ou pelo o que acontece com você quando joga?

	Sim	Não
Na vida		
Últimos 12 meses		

22. Você já sentiu que gostaria de parar de jogar mas pensou que não conseguir fazê-lo?

	Sim	Não
Na vida		
Últimos 12 meses		

23. Você alguma vez já escondeu papéis de apostas, tickets de loteria, dinheiro de jogo ou outro sinal de jogo de sua/seu companheira(o), filhos ou outras pessoas importantes na sua vida?

	Sim	Não
Na vida		
Últimos 12 meses		

24. Você já discutiu com pessoas com quem você mora por causa da maneira com que você lida com dinheiro?

	Sim	Não
Na vida		
Últimos 12 meses		

25. (se você respondeu sim para a questão 24):

Alguma vez a discussão sobre dinheiro estava centrada no seu hábito de jogar?

	Sim	Não
Na vida		
Últimos 12 meses		

26. Alguma vez você pediu dinheiro emprestado e não pagou por causa do jogo?

	Sim	Não
Na vida		
Últimos 12 meses		

27. Você alguma vez já perdeu tempo de trabalho (ou escola) por causa do jogo?

	Sim	Não
Na vida		
Últimos 12 meses		

28. Se você pediu dinheiro emprestado para jogar ou para pagar dívidas, de quem ou de onde você tomou emprestado? (marque sim ou não para cada item)

	Na Vida		Últimos 12 meses	
	Sim	Não	Sim	Não
a. de dinheiro reservado para as despesas da casa				
b. de sua esposa/marido/companheiro(a)				
c. de outros parentes				
d. de bancos, companhias de empréstimo ou crédito				
e. de cartões de crédito				
f. de agiotas				
g. você vendeu ações, obrigações ou outros papéis				
h. você vendeu propriedades pessoais ou familiares				
i. você passou cheques descobertos ou sem fundos				
j. você tem ou teve crédito com agente de apostas				
k. você teve crédito em cassino				

Anexo 16 - **Versão modificada do Minnesota Impulsive Disorders Interview.**

1- Compras Compulsivas.

Você ou outras pessoas acham que você tem problemas com compras, por exemplo, fazendo compras muito freqüentemente ou gastando muito dinheiro?

0 – Não

1- Sim

Se Não, passar para o próximo módulo. Se Sim, prosseguir.

A – Você já experimentou uma necessidade irresistível ou incontrolável de comprar coisas ou uma tensão que só podem ser aliviadas pelas compras?

0 – Não 1- Raramente 2- Ocasionalmente 3- Freqüentemente

B – O problema com compras leva a problemas sociais, no casamento, com familiares, financeiros ou no trabalho; ou o problema por compras é responsável por você passar por situações muito estressantes?

0 – Não 1- Raramente 2- Ocasionalmente 3- Freqüentemente

Pontuação do módulo -----

2 – Jogo Compulsivo.

Você joga (aposta)?

0 – Não

1- Sim

Se Não, passar para o próximo módulo. Se Sim, prosseguir.

A – Você ou outras pessoas acham que você já teve algum problema com jogo?

0 – Não 1- Raramente 2- Ocasionalmente 3- Freqüentemente

B – Você já se sentiu culpado pelo jeito que você joga (aposta) ou pelo que acontece quando você joga (aposta)?

0 – Não 1- Raramente 2- Ocasionalmente 3- Freqüentemente

C – Você fica preocupado com jogo ou em obter dinheiro para jogar?

0 – Não 1- Raramente 2- Ocasionalmente 3- Freqüentemente

D – Você já jogou (apostou) grande quantidade de dinheiro ou por tempo muito maior do que aquele que você tinha intenção inicialmente?

0 – Não 1- Raramente 2- Ocasionalmente 3- Frequentemente

Pontuação do módulo -----

3 – **Comportamento Sexual Compulsivo.**

Você ou outras pessoas que você conhece acham que você tem um problema por ser preocupado excessivamente com algum aspecto da sua sexualidade ou por ser sexualmente ativo em excesso?

0 – Não

1- Sim

Se Não, passar para o próximo módulo. Se Sim, prosseguir.

A – Você tem fantasias sexuais repetitivas que você acha que estão fora de controle ou que lha causam estresse?

0 – Não 1- Raramente 2- Ocasionalmente 3- Frequentemente

B – Você tem necessidades sexuais repetitivas que você sente que estão fora de seu controle ou que lhe causam estresse?

0 – Não 1- Raramente 2- Ocasionalmente 3- Frequentemente

C – Você se engaja em comportamentos sexuais repetitivos que você sente que estão fora de controle ou que lhe causam estresse?

0 – Não 1- Raramente 2- Ocasionalmente 3- Frequentemente

Pontuação do módulo -----

4 – **Comer Compulsivamente.**

Você ou outras pessoas que você conhece acham que você tem problema sendo excessivamente preocupado com comida ou que você come em excesso?

0 – Não

1- Sim

Se Não, passar para o próximo módulo. Se Sim, prosseguir.

A – Você tem fantasias repetitivas sobre comer que estão fora do seu controle ou lhe causam estresse?

0 – Não 1- Raramente 2- Ocasionalmente 3- Freqüentemente

B – Você tem necessidades repetitivas de comer que você sente que estão fora de seu controle ou que lhe causam estresse?

0 – Não 1- Raramente 2- Ocasionalmente 3- Freqüentemente

C – Você se engaja em comer excessivamente, constantemente ou freqüentemente, de forma que você sente que perdeu controle ou que lhe causa estresse?

0 – Não 1- Raramente 2- Ocasionalmente 3- Freqüentemente

Pontuação do módulo -----

5 – **Comportamento de *Punding*.**

Você acha que você mesmo está fascinado ou executando repetitivamente e/ou mecanicamente tarefas como as de desmontar e remontar aparelhos ou retirar e reorganizar objetos comuns?

0 – Não

1- Sim

Se Não, passar para o próximo módulo. Se Sim, prosseguir.

A – Você coleciona coisas como pedras, moedas ou livros, e os arranja juntos?

0 – Não 1- Raramente 2- Ocasionalmente 3- Freqüentemente

B – Você desmonta objetos mecânicos como maçanetas, relógios, rádios e outros objetos e então os remonta?

0 – Não 1- Raramente 2- Ocasionalmente 3- Freqüentemente

C – Você acha prazeroso fazer esses atos repetitivos?

0 – Não 1- Raramente 2- Ocasionalmente 3- Freqüentemente

D – Você fica frustrado se você não consegue realizar esses atos repetitivos?

0 – Não 1- Raramente 2- Ocasionalmente 3- Freqüentemente

D- Você já tomou alguma vez anfetaminas?

0 – Não 1- Raramente 2- Ocasionalmente 3- Frequentemente

Pontuação do módulo -----

Anexo 17: **Carta enviada pelos Arquivos de Neuropsiquiatria – aceite do artigo 1 - "Impulse-control and related disorders in Parkinson's disease"**

Decision Letter (ANP-2018-0025.R1)

From: teiveads@mps.com.br

To: sebek@globo.com

CC:

Subject: Arquivos de Neuro-Psiquiatria - Decision on Manuscript ID ANP-2018-0025.R1

Body: 17-Mar-2018

Dear Dr. Vargas:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Impulse-control and related disorders in Parkinson's disease" in its current form for publication in the Arquivos de Neuro-Psiquiatria. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included at the foot of this letter.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the Arquivos de Neuro-Psiquiatria, we look forward to your continued contributions to the Journal.

On July 1, 2015, SciELO will start to use a CC-BY license for all the publications in its collection. What does this mean?

All open-access systems need a license within the Creative Commons (CC) system so that they can operate without legal problems. The license most used within our setting (an also by Arquivos de Neuro-Psiquiatria) is the CC-BY-NC license, which presents some restrictions on how the information contained in the articles thus published is used. These restrictions are of a commercial nature: they do not apply to our journal, but they end up impairing its visibility in the open-access system.

The new CC-BY license ensures broader access to the articles published. SciELO has provided the following explanation:

" ... Among all the licenses, CC-BY is the one that is most effective for maximizing the dissemination of information, given that it is the least restrictive, provides a greater degree of freedom to reuse content and, like the other licenses, ensures that authorship is properly credited to the author or authors, and to the periodical or other means through which the article was originally published. This has the effect that the CC-BY license is the one that presents greatest compatibility when combined with other types of license, i.e. the content is released to fully interoperate with a wide variety of different systems and services, including commercial systems and services."

Sincerely,
Dr. Hélio A. G. Teive
Editor-in-Chief, Arquivos de Neuro-Psiquiatria
teiveads@mps.com.br

Associate Editor
Comments to the Author:
Thank you for making the suggested changes.

Entire Scoresheet:
Reviewer: 1

Recommendation: Accept

Comments:

With the addition of the comparative and commented tables, and the incorporation of a figure with the proposed pathophysiological mechanisms of ICD the authors have complied with the reviewers suggestions,thus improving the quality of the manuscript

Additional Questions:

Does the manuscript contain new and significant information to justify publication?:
Not applicable

Does the Abstract (Summary) clearly and accurately describe the content of the article?: Yes

Is the problem significant and concisely stated?: Yes

Are the methods described comprehensively?: Yes

Are the interpretations and conclusions justified by the results?: Yes

Is adequate reference made to other work in the field?: Yes

Is the language acceptable?: Yes

Please rate the priority for publishing this article (1 is the highest priority, 10 is the lowest priority): 8

Length of article is: Adequate

Number of tables is: Adequate

Number of figures is: Adequate

Please state any conflict(s) of interest that you have in relation to the review of this paper (state "none" if this is not applicable).: None

Rating:

Interest: 2. Good

Quality: 1. Excellent

Originality: 2. Good

Overall: 2. Good

Date Sent: 17-Mar-2018

