



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Perturbação do Controlo de Impulsos na Doença de Parkinson – uma revisão sistemática

Sara Lourenço Tereso

Abril'2017



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Perturbação do Controlo de Impulsos na Doença de Parkinson – uma revisão sistemática

Sara Lourenço Tereso

Orientado por:

Dr.^a Inês Chendo

Abril'2017

RESUMO

Introdução: A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum. Caracteriza-se por sintomas motores e não motores, estando nestes últimos englobadas as manifestações neuropsiquiátricas, nomeadamente os comportamentos impulsivo compulsivos (CIC). Estes emergiram como complicação iatrogénica da terapêutica de substituição da dopamina (TSD), embora fatores genéticos e de suscetibilidade individual pareçam contribuir para o seu aparecimento.

Objetivo: Rever os aspetos epidemiológicos, clínicos, fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos dos CIC na DP, nomeadamente perturbações do controlo dos impulsos (PCI), síndrome de desregulação da dopamina (SDD) e *punding*.

Método: Revisão da literatura dos artigos publicados entre Janeiro de 2002 a Dezembro de 2016 em português, inglês ou espanhol recorrendo às bases de dados PubMed, Cochrane Library, utilizando as palavras-chave *neuropsychiatric symptoms, impulse control disorders, pathological gambling, hypersexuality, compulsive shopping, binge eating, punding* e *dopamine dysregulation syndrome* em referência cruzada com *Parkinson Disease*.

Resultados: Foram inicialmente identificados 289 estudos. Destes 167 foram excluídos por não apresentarem relevância. Dos 122 restantes, 2 foram excluídos por se encontrarem numa língua diferente das requeridas. Foram incluídos 120 estudos.

Os principais CIC na DP englobam as PCI, com prevalência estimada entre 7% e 34,8%, o *punding* e SDD. Os CIC são frequentemente subdiagnosticados.

O tratamento primário das PCI envolve a redução gradual ou cessação da terapêutica dopaminérgica. A levodopa de libertação prolongada, a infusão entérica da formulação de gel de L-dopa / carbidopa (LCIG), o uso de rotigotina transdérmica e a estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico (STN DBS) estão associadas a diminuição da frequência de PCI.

Conclusões: Os CIC na DP constituem um desafio diagnóstico e terapêutico, podendo ser alvo de tratamento, permitindo minorar o impacto negativo na qualidade de vida dos doentes e cuidadores.

Sara Lourenço Tereso

Descritores: Doença de Parkinson, sintomas neuropsiquiátricos, perturbações do controlo dos impulsos, *punding* e síndrome de desregulação da dopamina.

“O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML”.

ABSTRACT

Background: Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease. It is characterized by motor and non-motor symptoms, the latter being the neuropsychiatric manifestations, namely impulsive compulsive behaviors (ICB). These emerged as an iatrogenic complication of dopamine replacement therapy (TSD), although genetic or individual susceptibility factors appear to contribute to its emergence.

Objective: Review the main epidemiological, clinical, pathophysiological, diagnostic and treatment aspects of ICB in PD, such as impulse control disorders, dopamine dysregulation syndrome and punding.

Method: Revision of medical literature using the database PubMed, Cochrane Library, from January 2002 to December 2016, making it possible to identify studies published in portuguese, english and spanish using the keywords neuropsychiatric symptoms, impulse control disorders, pathological gambling, hypersexuality, compulsive shopping, *binge eating*, *punding* and dopamine dysregulation syndrom, in a cross reference to the term Parkinson Disease.

Results: 289 studies were initially identified. Of these, 167 were excluded due to their lack of relevance. Of the remaining 122, 2 were excluded because they were in another language of those required. A total of 120 studies were included.

The main ICBs include ICD in PD, with an estimated prevalence of 7% to 34.8%, punding and DDS. ICBs are often underdiagnosed.

Primary ICD treatment involves the gradual reduction or cessation of dopaminergic therapy. Prolonged-release levodopa, enteric infusion of the L-dopa / carbidopa gel formulation (LCIG), use of transdermal rotigotine, and deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (STN DBS) are associated with decreased ICD frequency.

Conclusions: ICB's in PD constitute a diagnostic and therapeutic challenge and can be the target of treatment, allowing to reduce the negative impact on patients and caregivers quality of life.

Keywords: Parkinson's disease, neuropsychiatric symptoms, impulse control disorders, *punding* and dopamine dysregulation syndrome.

Sara Lourenço Tereso

"The final work expresses the opinion of the author and not of the FML"

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	7
2. MÉTODOS.....	9
3. RESULTADOS	10
4. DISCUSSÃO	12
4.1. Perturbações do Controlo dos Impulsos.....	12
4.1.1. Epidemiologia	12
4.1.2. Fatores de Risco	13
4.1.3. Fisiopatologia.....	15
4.1.4. Manifestações Clínicas.....	17
4.1.4.1. Jogo Patológico	18
4.1.4.2. Hipersexualidade.....	18
4.1.4.3. Shopping Compulsivo	18
4.1.4.4. Binge-Eating.....	19
4.1.4.5. Hobbyism	19
4.1.4.6. Walkabouts.....	19
4.1.4.7. Hoarding.....	19
4.1.5. Avaliação / Meios de Diagnóstico.....	20
4.1.6. Tratamento	22
4.2. Síndrome de Desregulação da Dopamina.....	25
4.2.1. Epidemiologia	25
4.2.2. Fatores de Risco	25
4.2.3. Fisiopatologia.....	26
4.2.4. Manifestações Clínicas.....	26
4.2.5. Tratamento	27
4.3. Punding.....	28
4.3.1. Epidemiologia	29
4.3.2. Fatores de Risco	29
4.3.3. Fisiopatologia.....	29
4.3.4. Manifestações Clínicas.....	31
4.3.5. Tratamento	32
5. CONCLUSÃO E CRÍTICA.....	33
6. AGRADECIMENTOS.....	34
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma doença crónica e progressiva,¹ sendo a segunda doença neurodegenerativa mais comum.^{2,3,4} A prevalência da DP aumenta com a idade, atingindo cerca 1-2% da população mundial com mais de 60 anos, sendo mais prevalente nos homens (3:2).⁵ Embora pareça existir um pico de incidência aos 60-65 anos, alguns dados sugerem um aumento da DP mesmo após os 80 anos, com prevalências de 4%.⁵ Considera-se que com o progressivo envelhecimento da população, a incidência e prevalência desta doença venham a aumentar futuramente.³ A DP caracteriza-se clinicamente por sintomas motores tais como o tremor de repouso, a rigidez motora, a instabilidade postural e a bradicinesia,^{6,7,8} e sintomas não motores (SNM), que incluem distúrbios autonómicos, cognitivos, do sono e neuropsiquiátricos.^{4,9,10}

Os SNM podem estar presentes em qualquer fase da DP, incluindo a fase precoce e pré-motora, aumentando a sua frequência e gravidade com a duração da doença.⁹ A prevalência varia de 21% no momento do diagnóstico inicial a 88% após 7 anos do início da doença.^{9,11}

Os SNM ganharam relevância nos últimos anos, dada a sua prevalência e o impacto negativo na qualidade de vida dos doentes.¹² Contudo, os SNM são ainda frequentemente subdiagnosticados.^{12,13} A Academia Americana de Neurologia recomenda que o despiste dos SNM deve ser realizado com regularidade, nomeadamente anualmente,¹⁴ através do preenchimento pelo doente do questionário com trinta itens designado NMSQUEST.¹⁵ Também a versão revista da escala unificada de avaliação da doença de Parkinson, UPDRS, apresenta uma secção expandida que permite identificar e avaliar os SNM.¹⁶ As manifestações neuropsiquiátricas englobam depressão, ansiedade, psicose, defeito cognitivo ligeiro, demência, apatia e CIC.⁴ Mais de 60% dos doentes relatam uma ou mais destas manifestações neuropsiquiátricas,¹⁷ as quais contribuem de modo relevante para a incapacidade^{18,19} e deterioração da qualidade de vida dos doentes^{7,8,20} e dos seus cuidadores.²¹

Os comportamentos impulsivo compulsivos (CIC) incluem a síndrome de desregulação da dopamina (SDD), o *punding* e as perturbações do controlo dos impulsos (PCI).^{22,23} Os comportamentos impulsivos caracterizam-se por um inadequado ou deficiente controlo, resultando num comportamento desinibitório motor, no qual não existe ponderação das

consequências, enquanto os comportamentos compulsivos consistem em ações repetitivas sem autocontrole.^{22,24,25} Embora a TSD pareça ser o fator fundamental para o desenvolvimento dos CIC, diversos outros fatores parecem estar implicados, nomeadamente, genéticos ou de suscetibilidade individual, sexo masculino, aparecimento dos sintomas da DP em idade mais jovem, história familiar ou pessoal de uso de álcool ou outras substâncias, traços de personalidade pré-mórbida impulsivos (*novelty seeking*) e depressão.^{4,22} As PCI foram associadas à terapia com agonistas dopaminérgicos em vários estudos caso-controlo, enquanto que a SDD e o *punding* foram mais observados aquando da utilização da terapêutica com levodopa.^{26,27,28}

O estudo transversal multicêntrico DOMINION (n = 3090 doentes) realizado em 46 centros de doenças do movimento nos EUA e Canadá, relatou uma prevalência de 13,6% de PCI nos doentes com DP.²⁷ Recentemente, dois estudos sugeriram inesperadamente maior prevalência de PCI, nomeadamente um estudo transversal francês (n = 255) que apresentou 25%²⁹ e um estudo transversal Finlandês (n = 575) que apresentou 34,8% de PCI em doente com DP.³⁰ Em contraste, a prevalência de PCI em indivíduos com DP chineses foi de 7%.³¹ Desta forma, vários fatores podem explicar a prevalência diversificada de PCI tais como diferenças étnicas, ambientais, culturais, e fatores sociais, bem como a dose e o tipo de medicação dopaminérgica.^{27,29,30,31} As PCI incluem o jogo patológico, *shopping* compulsivo, *binge eating*, hipersexualidade, hobbyism.^{32,33}

Segue-se uma revisão sistemática dos principais aspetos epidemiológicos, clínicos, fisiopatológicos, de diagnóstico e de tratamento dos CIC mais relevantes na DP, nomeadamente, perturbações do controlo de impulsos, síndrome de desregulação da dopamina e *punding*.

2. MÉTODOS

Procedeu-se a uma revisão da literatura dos artigos publicados entre Janeiro de 2002 a Dezembro de 2016, recorrendo-se às bases de dados PubMed e Cochrane Library, permitindo identificar estudos publicados em português, inglês, espanhol, utilizando filtros de pesquisa e as palavras chave *neuropsychiatric symptoms* (sintomas neuropsiquiátricos), *impulse control disorders* (perturbações do controlo de impulsos), *pathological gambling* (jogo patológico), *hypersexuality* (hipersexualidade), *compulsive shopping* (*shopping* compulsivo), *binge eating*, *punding* e *dopamine dysregulation syndrome* (síndrome de desregulação da dopamina) em referência cruzada com o termo *Parkinson Disease* (Doença de Parkinson).

A inclusão dos artigos baseou-se no nível de evidência, tendo sido incluídos revisões sistemáticas, estudos transversais, longitudinais, estudos caso controlo, ensaios clínicos, coortes, série de casos, artigos de revisão por especialistas nesta área também foram examinados. A seleção para a inclusão baseou-se principalmente na informação encontrada nos títulos e resumos dos estudos / artigos, tendo sido incluídos artigos que abordavam aspetos epidemiológicos, clínicos, fisiopatológicos, de diagnóstico e de tratamento dos CIC na DP, nomeadamente os respetivos aspetos positivos e negativos. Verificaram se artigos na íntegra quando o respetivo título e resumo não eram esclarecedores. Além disso, as bibliografias dos artigos selecionados foram analisadas, tendo sido incluídos 4 artigos que foram publicados anteriormente ao ano 2002, previamente estabelecido como limite inferior nas bases de dados. Na maioria dos casos, os estudos / artigos foram selecionados somente para revisão sistemática quando havia: uma escala de avaliação estabelecida ou uma medida bem descrita de pontos de avaliação. O limite mínimo de amostra populacional estabelecido foi 20 participantes referente a aspetos epidemiológicos, fisiopatológicos e de diagnóstico. Relativamente a aspetos de tratamento foram incluídos alguns estudos com menos de 20 participantes por existir um número limitado de estudos referente a algumas terapêuticas farmacológicas, tendo sido o tempo mínimo de tratamento farmacológico estabelecido de 4 semanas.

3. RESULTADOS

Inicialmente foram recuperados 289 estudos, tendo sido excluídos 167 por não apresentarem resultados estatisticamente significativos, as amostras populacionais serem reduzidas, bem como não abordarem aspetos epidemiológicos, clínicos, fisiopatológicos, de diagnóstico e de tratamento dos CIC na DP. Foram também excluídos artigos duplicados. Dos 122 estudos selecionados foram integrados 120 estudos transversais, longitudinais, caso controlo e ensaios clínicos, coortes, série de casos, revisões sistemáticas e artigos de revisão tendo sido excluídos 2 por se encontrarem numa língua diferente do inglês, português ou espanhol.

Verificou-se que os principais CIC englobam as PCI, o *punding*, SDD. As PCI na sua globalidade apresentam uma prevalência estimada variável entre 7%³¹ e 34,8%³⁰ na população de doentes com DP, tendo sido identificadas as PCI mais frequentes e suas prevalências, nomeadamente o *shopping* compulsivo com prevalências de 5,7%²⁷ a 6%,²⁹ o jogo patológico com prevalências a variar de 3%²⁹ a 7%,³⁰ o *binge eating* com prevalências a variar 4,3%²⁷ a 14%²⁹ e a hipersexualidade com prevalências a variar 3,5%²⁷ a 10%,²⁹ variando a prevalência da existência concomitante de mais do que uma PCI de 3,9%²⁷ a 12,5 %.³⁰

Verificou-se que as mulheres são mais propensas a desenvolver *shopping* compulsivo e *binge eating*, enquanto a hipersexualidade e o jogo patológico ocorrem mais frequentemente nos homens.^{27,34,35} Para esta distinção contribuem diferenças étnicas, ambientais, culturais e fatores sociais, bem como a dosagem e o tipo de medicação dopaminérgica utilizada.³⁰

Os CIC são frequentemente subdiagnosticados pois os doentes possuem uma consciência mórbida limitada dos seus comportamentos e desconhecem uma possível associação dos mesmos com a terapêutica prescrita na DP, especulando-se que a sua prevalência real seja muito superior à descrita.^{36,37}

Para o diagnóstico das PCI mais frequentes, bem como do *punding*, e da SDD poderá ser aplicado o questionário QUIP que apresenta sensibilidade e especificidade de pelo menos 80% para cada um dos CIC.³⁸

O tratamento primário das PCI envolve a redução gradual ou cessação / descontinuação cuidadosa da terapêutica dopaminérgica,³⁹ sugerindo as evidências o benefício da levodopa de libertação prolongada.⁴⁰ A formulação de carbidopa-levodopa de libertação prolongada evidenciou ter benefícios nos casos de flutuações motoras, permitindo a redução da frequência da dose de levodopa.⁴¹ A infusão entérica da formulação de gel de L-dopa / carbidopa (LCIG) revelou melhorar todos os tipos de PCI, com uma resolução praticamente completa dos sintomas em todos os doentes.⁴⁰ A rotigotina transdérmica evidenciou taxas de desenvolvimento de PCI mais baixas comparativamente aos doentes tratados com agonistas da dopamina (AD) orais.⁴² O papel da amantadina no alívio ou indução de PCI permanece controverso.⁴³ A estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico (STN DBS) evidenciou melhorar as PCI, pois permitiu reduzir a dose de agonistas dopaminérgicos e levodopa e assim contribuir para a diminuição da frequência de PCI.^{44,45}

A SDD apresenta uma prevalência estimada concordante nos diversos estudos, variando entre os 3% a 4,1 % nos doentes com DP,^{22,46} tendo a clozapina demonstrado eficácia no tratamento da psicose associada ao SDD.^{46,47}

A prevalência do *punding* varia entre 1,4%⁴⁸ e os 14% nos doentes com DP a fazer altas doses de levodopa (>800 mg/dia),¹ assentando o tratamento na redução ou cessação da terapêutica dopaminérgica ou de levodopa,^{49,50} podendo a entacapona ser adotada no caso de agravamento da condição motora.¹ A clozapina também evidenciou ter efeitos benéficos na sintomatologia do *punding* associado a comportamentos compulsivos e a psicose.⁵¹

4. DISCUSSÃO

Os comportamentos impulsivo compulsivos (CIC) definem um conjunto heterogêneo de comportamentos que têm em comum a sua natureza repetitiva e recompensadora, com perda progressiva do controlo sobre o comportamento, causando importante prejuízo no funcionamento social e ocupacional nos doentes e seus cuidadores.^{22,52} Os principais CIC descritos nos diversos estudos incluídos integram a síndrome de desregulação da dopamina (SDD) com prevalência de 3% a 4,1%,^{22,46} o *punding* com prevalência de 1,4%⁴⁸ a 14%¹ e as perturbações do controlo de impulsos (PCI), com prevalência de 7%³¹ a 34,8%,²⁹ tendo todas como fator major desencadeante das mesmas a TSD, compartilhando diversos fatores de risco, nomeadamente o sexo masculino, maior dose diária de levodopa equivalente, idade mais jovem do início da DP, história de uso de álcool, impulsividade ou personalidade caracterizada por traços de *novelty seeking*.^{22,34,46,50,53,54,55,56} Assim, verifica-se que os diversos CIC podem ocorrer em combinação no mesmo doente ou independentemente.⁵⁷

4.1. Perturbações do Controlo dos Impulsos

As PCI, recentemente definidas como adições comportamentais,^{58,59} incluem um grupo de distúrbios resultantes da incapacidade de resistir a um impulso,⁶⁰ ou tentação em realizar atos que sejam fisicamente, psicologicamente, socialmente, juridicamente ou financeiramente considerados prejudiciais para os doentes ou outros,⁶⁰ devido ao seu carácter excessivo,⁴ levando muitas vezes a uma disfuncionalidade social e ocupacional,⁶¹ tendo sido relatados casos de consequências nefastas como suicídio, discórdia conjugal e ruína financeira.⁶² As PCI mais comumente incluem jogo patológico, *shopping* compulsivo, *binge eating*, hipersexualidade, *hobbyism*, não sendo incomum que os indivíduos apresentem mais do que uma PCI concomitantemente.⁶³

4.1.1. Epidemiologia

O estudo transversal multicêntrico norte-americano DOMINION (n = 3090 doentes) realizado em 46 centros de doenças do movimento nos EUA e Canadá, relatou as PCI mais frequentes e as suas prevalências, apresentando o *shopping* compulsivo 5.7%, jogo patológico 5.0%, *binge eating* 4.3% e hipersexualidade 3.5% com 3,9% dos doentes a apresentarem duas ou mais PCI,²⁷ enquanto no estudo finlandês 12,5% apresentavam múltiplas PCI.³⁰ No estudo DOMINION verificou-se que os homens eram mais propensos

do que as mulheres a apresentar o diagnóstico de hipersexualidade (5,2% vs 0,5%) e por outro lado nas mulheres era mais frequente *shopping* compulsivo (7,8% vs 4,5%) e *binge eating* (5,8% vs 3,4%), não existindo diferenças significativas entre sexos para o jogo patológico.²⁷ Contudo, na população em geral sem DP o jogo patológico predomina no sexo masculino⁶⁴ e em alguns estudos na DP também se verificou uma frequência maior no sexo masculino.^{34,35} Ainda se pode verificar que quando comparados os doentes canadenses, com os doentes dos EUA, estes últimos tinham aumentado as frequências de duas PCI de 5,5% vs 3,6% para o jogo patológico e 6,7% vs 3,2% para o *shopping* compulsivo.²⁷ Num estudo francês mais recente foram evidentes taxas de prevalência de 10% na hipersexualidade, 6% no *shopping* compulsivo, 3% no jogo patológico e 14% no *binge eating*.²⁹ No estudo finlandês o jogo patológico apresentou uma prevalência alta de 7% nos doentes com DP³⁰ e num estudo chinês a prevalência foi de 6,1 %, ⁶⁵ contrariamente ao único estudo chinês relatado anteriormente, no qual a prevalência do Jogo patológico foi de 0,32%.⁶⁶ Assim, estes resultados podem refletir as diferenças culturais e sociais ou diferenças na disponibilidade de atividades de jogo nestes países, ou a tomada de mais atenção em relação à alimentação na França em relação a outros países e sugerir um papel potencial para as influências biológicas na expressão das PCI.^{29,30} O *hobbyism* ocorre em 14,6% dos doentes com DP e verifica-se raramente (3,2%) a ocorrência concomitantemente com o *punding*.³⁸ O *walkabout* apresenta uma prevalência de 3.2% nos doentes com DP.³⁸

4.1.2. Fatores de Risco

Múltiplos fatores têm sido associados com PCI na DP, nomeadamente com fatores diretamente relacionados com a DP como a idade precoce de início da DP,^{34,56} o prejuízo funcional associado com a DP⁶⁷ e a longa duração da DP.⁶⁸ Assim, verificou-se num estudo finlandês que a idade jovem para além de ser um fator de risco para PCI em geral, revelou ser mais especificamente fator de risco para hipersexualidade, o que, ainda, não tinha sido relatado previamente.³⁰ Assim, os dados indicaram a associação de PCI na DP com fatores anteriores ao início da DP, incluindo ser do sexo masculino,³⁴ ter uma história pessoal ou familiar de uso de álcool ou de outras substâncias,³⁴ jogo patológico⁶⁹ ou uma PCI antes do início DP.⁶⁹ Estes resultados sugerem que existe um elemento comum subjacente como por exemplo, um fenótipo intermediário ou endofenótipo que pode ser a base desta associação.⁶⁹ O tabagismo atual, que foi previamente relacionado com as PCI,^{60,69} num estudo finlandês foi

especificamente associado com o *shopping* compulsivo na sua amostra.³⁰ Na verdade, características pessoais ou tendências como a impulsividade têm sido associadas com PCI na DP.^{34,70} História pessoal de depressão e / ou ansiedade e / ou sintomas obsessivo compulsivos também têm sido associados a PCI na DP.^{65,70,71} Um estudo finlandês recente referiu que os sintomas depressivos foram estatisticamente o fator mais importante para explicar a variação no risco das PCI, relativamente a outros fatores como sexo, idade, idade de início da doença, uso de álcool ou de medicamentos.³⁰ Outros fatores aparentemente não relacionados com a DP, como os fatores sociodemográficos como por exemplo localização geográfica de viver nos EUA comparativamente a viver no Canadá²⁷ e estado civil de solteiro também têm sido associados com PCI em DP,⁶⁹ sugerindo contribuições ambientais importantes para o desenvolvimento dessas condições.⁶⁹

As terapias de reposição de dopamina melhoraram a função motora e podem influenciar a flexibilidade cognitiva,⁷² sendo as PCI na DP associadas com TSD.^{56,73} O estudo DOMINION identificou como principal fator de risco para o desenvolvimento de PCI o tratamento com agonistas dopaminérgicos em 17,1 % dos doentes, comparando com doentes não tratados (6,9%), mas a levodopa em monoterapia também foi identificada como contribuinte para os fatores de risco em 7,2% dos casos.²⁷ O tratamento combinado de agonistas dopaminérgicos com levodopa também teve um papel relevante com 17,7%.²⁷ Verificou-se neste mesmo estudo que os agonistas da dopamina não eram dose-dependentes ao contrário da levodopa em que doses mais elevadas estavam mais relacionadas com o desenvolvimento de PCI.²⁷ Contudo, outros estudos evidenciam que a dose de TSD é um importante fator a considerar em relação a PCI, bem como o tempo de exposição.⁶⁷

Confirma-se que a genética fornece a primeira contribuição para a suscetibilidade a desenvolver PCI.⁷⁴ Assim, existem genes relacionados com a função dopaminérgica tal como o alelo D2A1 de recetores D2 que foram implicados no abuso de drogas, *binge eating*, tabagismo e jogo patológico.⁷⁴ Além disso, o polimorfismo no recetor D4, tem sido associada com o jogo patológico.⁷⁵ A predisposição genética pode até ser considerada um importante fator de risco para PCI na DP, como sugerido pela evidência de uma associação entre uma história familiar de uso de álcool ou de jogo patológico e o desenvolvimento de jogo patológico durante o tratamento dopaminérgico.⁷⁴

Apenas alguns estudos examinaram a suscetibilidade genética para PCI nos doentes com DP, podendo as variantes D3R p.S9G, GRIN2B C.366C <G e c.102T>C HTR2A (5-HT2A recetor de serotonina) estar associados às PCI,^{76,77} contudo nenhuma associação foi encontrada com os polimorfismos D2R / ANKK1TaqIA, COMT Val158Met, SLC6A4 e DAT VNTR.⁷⁸

4.1.3. Fisiopatologia

A patogénese exata das PCI na DP permanece desconhecida,⁴⁰ mas envolve alterações em sistemas de neurotransmissores específicos e em determinadas regiões do cérebro e circuitos neuronais.⁷⁹

Vários sistemas neuronais degeneram na DP, ocorrendo uma modulação dopaminérgica anormal dos gânglios da base (GB) devido à morte de neurónios dopaminérgicos da substância *nigra pars compacta* (SNC) e, em menor grau, da área tegmental ventral (ATV), tendo como consequência uma depleção dos níveis de dopamina no corpo estriado dos doentes (via nigroestriada), o que leva ao aparecimento das características clínicas da DP.⁸⁰

As estruturas dos GB são um grupo de núcleos subcorticais interligados (corpo estriado, globo pálido, núcleo subtalâmico e substância *nigra*), com uma organização funcional complexa, sendo anatomicamente e fisiologicamente subdivididos em áreas interligadas que constituem o circuito motor, oculomotor, associativo e límbico, segundo as suas principais áreas de projeção cortical.⁸¹ Dentro desta organização, a região dorsal de cada núcleo está ligada às áreas corticais motoras e pré motoras (circuito motor), enquanto a região ventral está ligada ao giro cingulado e córtex orbitofrontal no circuito límbico.⁸¹ As regiões mediais dos GB também estão conectadas com o córtex orbitofrontal (OFC) e córtex pré-frontal (CPF, o circuito associativo).⁸¹ Assim, os GB estão não só envolvidos no controlo do movimento, mas também em funções associativas tais como processos de aprendizagem, de planeamento, de memória e na regulação da emoção e do apetite.⁸²

O sistema dopaminérgico desempenha um papel chave no funcionamento e regulação destes circuitos corticais-GB-corticais, por intermédio de três vias principais, ocorrendo, assim, uma perda dopaminérgica, inicialmente, ao nível do estriado dorsal no putâmen

dorso lateral, por meio da via nigroestriada, sendo o estriado dorsal associado ao sistema motor.⁸³

O estriado ventral, nomeadamente núcleo *accumbens*, apresenta projetado nele os neurónios dopaminérgicos da ATV através da via mesolímbica, estando o estriado ventral associado ao sistema cognitivo e aos mecanismos de recompensa, encontra-se relativamente preservado em relação ao estriado dorsal, nos estágios iniciais da DP.⁸³

Na via mesocortical, os neurónios dopaminérgicos da ATV são projetados para diferentes áreas do cérebro, em particular para CPF, amígdala, hipocampo, córtex motor, córtex pré-motor, córtex rhinal e giro cingulado.⁸³ Assim, os circuitos mesocortical e mesolímbico estão envolvidos em comportamentos voluntários dirigidos através da avaliação da resposta a recompensas e riscos, ou seja, nos comportamentos guiados por recompensa, no reforço dos comportamentos, na memória de trabalho, na atenção e na execução motora.⁸³

Finalmente, os dados sugerem que alterações no circuito cortical córtico-estriato-tálamo contribuem para comportamentos de PCI, verificando-se que a componente mais ventral do estriado está mais implicada nos impulsos e aspetos impulsivos enquanto as componentes que envolvem o estriado dorsal estão mais implicadas nos hábitos motores e aspetos compulsivos.⁸⁴

Quanto aos efeitos diferenciais da terapêutica na DP, os agonistas da dopamina parecem representar um risco maior do que a levodopa para o desenvolvimento das PCI, provavelmente devido à localização diferente dos vários subtipos de recetores dentro dos vários circuitos.¹⁹ Os agonistas da dopamina têm significativamente maior afinidade para os recetores D3 em relação aos recetores D1 e D2, quando comparados com a dopamina sintetizada a partir da levodopa que possui maior afinidade para os recetores D1 e D2.⁷⁹ Assim, enquanto os recetores D1 e D2 estão localizados principalmente dentro dos circuitos motores nomeadamente, no estriado dorsal, estando a sua ativação por diferentes farmacoterapias na DP principalmente associada com os efeitos motores dos fármacos.⁸⁵ Em contraste, os recetores D3 estão concentrados nas zonas límbicas do cérebro, incluindo o estriado ventral, podendo mediar as manifestações psiquiátricas da estimulação dos recetores da dopamina.⁸²

As PCI nos doentes com DP têm sido associadas com uma 'overdose de dopamina' e com o excesso de estimulação do estriado ventral, e sua consequente hiperatividade do sistema mesolímbico resultante da TSD utilizada para restaurar os níveis de dopamina normais em vias motoras e para alívio de sintomas motores, o que pode influenciar a capacidade de resposta para recompensas naturais e estímulos de valores motivacionais presentes em condições fisiológicas, com diminuição das áreas cerebrais frontais inibitórias, levando a uma hipoatividade do estriado ventral com uma avaliação do risco prejudicada.^{40,85,86,87} Assim, os tratamentos para DP aumentam a transmissão dopaminérgica em ambos os conjuntos de circuitos, gerando a possibilidade de que a restauração farmacológica da neurotransmissão da dopamina no estriado dorsal leva a dessensibilizar o sistema de recompensa mesolímbico, impedindo reduções na transmissão dopaminérgica que ocorrem com o feedback negativo.⁸⁸

Assim, a maior afinidade para os recetores D3 poderia explicar não só o elevado risco para PCI com agonistas da dopamina, mas também a sua crescente associação com alucinações e delírios.^{86,89} Da mesma forma, a dopamina sintetizada a partir da levodopa tem uma afinidade relativamente maior para os recetores D1 e D2, o que poderia justificar a maior eficácia da levodopa relativamente aos agonistas da dopamina como um tratamento de primeira linha para os sintomas motores.⁸⁶ Contudo, o uso crónico de levodopa leva a flutuações motoras, induz discinesias com uma prevalência de mais de 80% depois de 10 anos de tratamento.^{90,91} Os estudos de neuroimagem demonstram um aumento da atividade *bottom-up* do estriado ventral em resposta a incentivo, tarefas de jogo e antecipação da recompensa e sugerem comprometimento das influências *top-down* das vias inibitórias orbitofrontais.⁸⁵

4.1.4. Manifestações Clínicas

Ao contrário de um tremor de repouso que consiste num sinal claro de disfunção do sistema nervoso, o jogo, o sexo, o ato de comer e as compras são ações comuns na vida quotidiana.⁶³ Assim, comportamentos problemáticos podem não ser instantaneamente percebidos como anormais, mesmo quando começam a apresentar um desvio do carácter usual da pessoa, sendo a extensão e a frequência incomum destes comportamentos que os tornam maladaptativos e prejudiciais.⁶³

4.1.4.1. Jogo Patológico

O jogo patológico refere-se ao comportamento de jogo inadaptado persistente e recorrente, caracterizado pela preocupação constante com jogos de azar (por exemplo, casinos, lotarias, jogos baseados na Internet / televisão e rifas), quantidades crescentes de dinheiro gasto, tentativas mal sucedidas de controlo, agitação ou irritabilidade durante o término do jogo, mentindo a membros da família ou outros para esconder a extensão do envolvimento com o jogo, colocando em risco o relacionamento, o trabalho, a educação e dependendo estes doentes dos outros em termos monetários.^{90,84} Não é incomum que uma pessoa outrora cumpridora da lei cometa atos ilegais, como falsificação, fraude e até mesmo roubo para suportar o comportamento de jogo patológico.⁶³

O jogo patológico está associado ao início mais precoce da DP, a *novelty seeking*, história pessoal ou familiar de alcoolismo e com agonistas dopaminérgicos como terapia adjuvante, mas não em monoterapia.^{34,56} A redução ou paragem dos agonistas da dopamina pode melhorar o comportamento do jogo patológico.^{92,93}

4.1.4.2. Hipersexualidade

Os comportamentos hipersexuais variam de pessoa para pessoa, mas representam um desvio da atividade sexual usual do indivíduo em frequência, intensidade ou contexto.⁶³ A hipersexualidade pode começar como pensamentos ou impulsos intrusivos e tender para comentários ou atos inadequados.⁹⁴ Alguns doentes podem começar a usar pornografia, envolver-se em comportamentos de risco com prostitutas ou desenvolver parafilias.^{63,92} As parafilias envolvem fantasias, impulsos ou comportamentos sexualmente excitantes e recorrentes, incluindo atividades como o sadomasoquismo, o exibicionismo ou o *frotteurismo* (a prática de estimulação sexual ou orgasmo tocando e esfregando contra uma pessoa sem o consentimento da pessoa e geralmente em um lugar público).^{63,92} A atividade sexual alterada pode ocorrer dentro de um contexto estabelecido (por exemplo, aumento da demanda por sexo com o cônjuge, talvez envolvendo novos tipos de comportamentos sexuais) ou pode se transformar em atividade sexual indiscriminada em contextos aleatórios.⁶³

4.1.4.3. *Shopping* Compulsivo

O *shopping* compulsivo cursa com preocupações, impulsos ou comportamentos excessivos, mal controlados e mal adaptativos experienciados como irresistíveis, intrusivos e sem sentido relacionados com gastos e compras de itens que não são

necessários e em mais quantidade do que pode ser oferecido e durante períodos de tempo mais longos do que o pretendido, levando a sofrimento subjetivo, ou a funcionamento prejudicado e a problemas financeiros.⁹⁵ Assim, como exemplos de compras excessivas existe referência de doentes que podem comprar 15 lâmpadas para decoração artística para uma modesta casa de dois quartos ou roupas que uma pessoa nunca usa ou compras de itens com uma frequência anormal (grosseiramente além do que é necessário).⁶³ Para além disso, existe o relato de um doente que frequentemente comprava itens numa loja de armazém local, nomeadamente 25 extintores de incêndio, e mais tarde justificava tais compras dizendo que iriam ser usados como presentes para funcionários.⁶³

4.1.4.4. *Binge-Eating*

Binge eating engloba o consumo incontrolável e definitivamente maior de uma quantidade de alimentos excessivos, relativamente às necessidades e ao normal para aliviar a fome durante um período discreto, comparativamente ao que comeria a maioria das pessoas para o mesmo período de tempo.^{96,97} Os doentes podem ter alimentação compulsiva sem terem tido episódios discretos de *binge eating*.⁹²

4.1.4.5. *Hobbyism*

Hobbyism, que pode ser definido como um fascínio intenso e inadequado por uma atividade específica ou passatempo através da execução de movimentos repetitivos, excessivos, não produtivos e não orientados para objetivos e sem sentido, por tempo indeterminado e infundável, nomeadamente, como o uso interminável do computador, a limpeza, a jardinagem, a reparação e / ou desmantelamento de coisas (relógio e rádios) o cantar, o escrever e a triagem de objetos (rochas).^{90,98,99}

4.1.4.6. *Walkabouts*

Consiste em vaguear ou conduzir excessivamente sem destino / rumo, estando associado a anormalidades na perceção do tempo, não tendo noção de quanto tempo vaguearam.⁵⁴

4.1.4.7. *Hoarding*

Refere-se à aquisição e acumulação excessiva com incapacidade para descartar um grande número de itens / bens com pouca ou nenhuma utilidade e valor limitado, podendo levar em alguns casos a condições de vida insalubres e inseguras.¹⁰⁰

4.1.5. Avaliação / Meios de Diagnóstico

Há evidências de que os comportamentos de PCI em doentes com DP continuam a ser insuficientemente reconhecidos, sendo subdiagnosticados na prática clínica devido ao facto de, em parte, o seu rastreio não ser executado por rotina.³⁶ Além disso, os doentes podem não relatar os sintomas por causa do próprio constrangimento, ou por possuírem consciência limitada dos seus comportamentos, ou por não suspeitarem de uma possível associação com a terapêutica utilizada na DP.³⁷ Assim, torna-se essencial advertir os doentes e respetivos cuidadores do possível risco de desenvolvimento de CIC no decurso do tratamento, devendo a este propósito ser ativamente questionados pelos clínicos durante o *follow up* da doença.

Vários instrumentos de rastreio foram utilizados para avaliar os sintomas da PCI na DP,³⁷ nomeadamente, a Entrevista Minnesota de Perturbações Impulsivas (MIDI – *Minnesota Impulsive Disorders Interview*) que não abrange *binge eating* ou outros comportamentos compulsivo e o limiar de pontuação, para identificar vários casos variou entre os estudos, sendo um instrumento limitado.³⁸

Diferentes escalas de classificação têm sido utilizadas como instrumentos de rastreio, incluindo o *South Oaks Gambling Screen*, *Buying Questionnaire*, *Punding Questionnaire*, contudo estes instrumentos são limitados, não cumprindo os critérios de serem abrangentes, auto-avaliativos e válidos para o uso nesta população de doentes com DP.²²

O Questionário para as Perturbações Impulsivo-Compulsivas na doença de Parkinson (QUIP – *Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease*) permite identificar as PCI mais comuns, bem como SDD, *punding*, *hobbyism* e *walkabout*, podendo ser um instrumento auto-administrado ou aplicado por meio de um avaliador, apresentando uma sensibilidade e especificidade de pelo menos 80% para cada um dos CIC, podendo existir duas versões uma completa (QUIP) e outra curta (QUIP-S).³⁸ O QUIP é constituído por 3 secções, avaliando a primeira secção as PCI nomeadamente o jogo patológico, a hipersexualidade, o *binge eating* e o *shopping* compulsivo, enquanto a secção dois incide em outros comportamentos compulsivos tais como o *punding*, o *hobbyism* e o *walkabout*, dedicando-se a secção três à verificação do uso compulsivo de medicamentos.³⁸ Baseado no QUIP, foi desenvolvido o QUIP-RS (*Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorder in Parkinson's Disease-Rating*

Scale), no qual o doente avalia a severidade de cada sintoma através de uma escala de 5 pontos.¹⁰¹

A *Movement Disorder Society* apresentou a Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS - *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) que inclui questões sobre o jogo patológico, a hipersexualidade, o *hobbyism*, o *punding* e o SDD, embora a investigação sugira que uma única pergunta não é válida como ferramenta de avaliação das PCI.¹⁰²

A Entrevista Clínica Estruturada para as Perturbações do Espectro Obsessivo-Compulsivo (SCID-OCS - *The Structured Clinical Interview for Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders*) foi construída com base na entrevista clínica estruturada para DSM-IV Transtornos do Eixo I (SCID-I) e tem sido utilizada para determinar a presença de uma série de CIC.³⁶

A escala de Ardouin do comportamento na DP (ASBPD - *Ardouin Scale of Behavior in Parkinson's Disease*), recentemente validada para a DP, é executada com base numa entrevista semi-estruturada, englobando 21 itens que avaliam o estado mental do doente, incluindo o humor depressivo ou relação do humor, ansiedade, irritabilidade, sintomas psicóticos, apatia, PCI e sintomas de comportamento relacionados.¹⁰³ Esta escala foi pensada para representar o espectro de sintomas hipodopaminérgicos, flutuações não motoras e comportamentos hiperdopaminérgicos, permitindo avaliar as alterações no humor e comportamentais ao longo da progressão da doença.¹⁰³

Finalmente, a Escala do Controlo dos Impulsos de Parkinson (PICS - *The Parkinson's Impulse-Control Scale*) classifica a severidade dos comportamentos das PCI na DP, consistindo numa nova escala de gravidade que avalia as formas síndromicas e subsindrómicas das PCI, *punding*, *hobbyism* e SDD possuindo boa fiabilidade, boa sensibilidade à mudança em diferentes contextos clínicos e boa validade discriminativa.⁶⁰ A escala baseia-se numa entrevista semiestruturada que requer grau de conhecimento clínico e treino para a sua aplicação e obtenção de pontuações fiáveis.⁶¹

Por fim, a *Movement Disorder Society*, bem como a *American Academy of Neurology* recomendam o uso da escala validada *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* nesta população de doentes com DP, mas reconhece-se a sua falha em avaliar adequadamente os aspetos não motores da DP.^{16,104} Note-se que o QUIP também se encontra validada

pela *Movement Disorder Society*, permitindo uma melhor avaliação nesta população de doentes.¹⁰⁴

4.1.6. Tratamento

O melhor tratamento para a PCI é a sua prevenção através do aconselhamento dos doentes e seus familiares previamente ao início da terapia, por forma a reconhecerem sinais premonitórios de PCI e relatarem ao médico ausências inexplicadas, irritabilidade, comportamentos secretos escondendo evidências das PCI e as consequências monetárias das PCI.³⁹

Desta forma, a gestão das PCI nos doentes com DP representa um desafio para os clínicos, uma vez que os doentes apresentam comportamentos impulsivos, tornando-se difícil gerir a terapêutica medicamentosa eficazmente.¹⁰⁵

A abordagem primária das PCI envolve a redução gradual ou eventual cessação / descontinuação cuidadosa da terapêutica dopaminérgica, nomeadamente os agonistas da dopamina, diminuição da levodopa e em alguns casos diminuição de fármacos psicoactivos, contudo pode não ser tolerada por todos os doentes, podendo levar ao agravamento / deterioração dos sintomas motores e não motores e precipitar o desenvolvimento de um síndrome de abstinência dos agonistas da dopamina (DAWS).³⁹

O DAWS é uma síndrome de abstinência severa e estereotipada, específica para os agonistas da dopamina (AD), não podendo ser aliviada pela levodopa ou por outras terapêuticas administradas na DP, respondendo apenas à restituição dos AD, sendo caracterizado por ansiedade, ataques de pânico, disforia, fadiga, disautonomia, distúrbios do sono, dor generalizada e desejo incontrolável associado a ansiedade e necessidade terapêutica.⁴⁰ Num coorte retrospectivo de 93 doentes não dementes com DP, 19% desenvolveram DAWS, tendo todos os doentes de base PCI relacionadas com os AD.¹⁰⁵

Os clínicos devem desencorajar os doentes de tomar doses noturnas ou de "resgate" de agentes dopaminérgicos de curta ação, embora não tenha sido sistematicamente demonstrado ser benéfico na redução do risco.³² Contudo, tais práticas podem reduzir a dose diária equivalente de levodopa total e assim o risco de PCI.³² Nos doentes mais propensos a desenvolver SDD / *punding* ou com formas subsindrómicas, recargas medicamentosas devem ser limitadas para evitar a auto-regulação da dose e acumulação de medicamentos.³²

Considerando a administração de levodopa de libertação prolongada em doentes com SDD e PCI relativamente à levodopa em monoterapia, divergem pelas diferenças farmacocinéticas entre os fármacos, mas a levodopa de libertação prolongada pode culminar com benefícios motores e reduzir as PCI.⁴⁰ Contudo, são necessários mais estudos para a sua confirmação, bem como medicamentos adjuvantes conjuntamente com uma redução de levodopa para as doses minimamente eficazes.⁴⁰

Recentemente foi desenvolvido a formulação de carbidopa-levodopa (libertação prolongada) projetada para produzir concentrações plasmáticas prolongadas de levodopa, útil em casos de flutuações motoras e permitindo redução da frequência da dose de levodopa.⁴¹ Num estudo randomizados pivô, a frequência da PCI com esta terapêutica foi de aproximadamente 1%, sugerindo um baixo risco para PCI, contudo um período de observação mais longo é necessário para determinar o risco de PCI com esta formulação.⁴¹

Outras abordagens farmacológicas, nomeadamente as de segundo plano podem incluir: Infusão entérica de formulação de gel de L-dopa / carbidopa (LCIG) que demonstrou fornecer níveis plasmáticos mais contínuos quando comparado com a administração oral de levodopa, teoricamente eliminando a estimulação pulsátil dopaminérgica.⁴⁰ Um estudo recente revelou que todos os tipos de PCI melhoraram consideravelmente após LCIG com quase completa resolução dos sintomas em todos os doentes.¹⁰⁶ Num estudo prospetivo observacional de 20 doentes tratados com LCIG, as PCI foram resolvidas em 30% dos casos e não se desenvolvendo novos casos durante três anos de acompanhamento.¹⁰⁷

A rotigotina é um agonista da dopamina solúvel em lipossomas, não ergolínico, administrado continuamente com um perfil de absorção linear, por meio de um adesivo transdérmico, tendo sido associado a taxas de desenvolvimento de PCI mais baixas comparativamente com doentes tratados com AD orais, sugerindo os estudos a possibilidade de mudança para rotigotina com atenuação PCI e sem o desenvolvimento de DAWS.⁴²

O papel da amantadina no alívio ou indução de PCI permanece controverso. Assim, a amantadina melhorou o jogo patológico num pequeno estudo resistente à cessação da terapêutica dopaminérgica,⁴³ enquanto a análise retrospectiva do estudo DOMINION foi

associada a um maior risco de PCI, incluindo o jogo patológico, relativamente a doentes tratados com pramipexol e outros agentes antiparkinsonianos.⁶⁹ Outros estudos relataram o desenvolvimento de múltiplas PCI após o início do tratamento com amantadina.¹⁰⁸

Em pequenos estudos de série de casos, o topiramato e o valproato também foram eficazes na melhoria da impulsividade nas PCI.^{109,110}

A zonisamida também se revelou eficaz no tratamento não só dos sintomas motores da DP mas também nas PCI, nomeadamente o jogo patológico, hipersexualidade e *shopping* compulsivo num pequeno estudo prospetivo.¹¹¹

Baseado em evidências preliminares que propõem que os antagonistas do recetor dos opióides podem ser eficazes na redução do jogo patológico, a naltrexona foi avaliada em três doentes com DP que apresentavam jogo patológico persistente após a descontinuação dos AD, resultando na remissão do jogo patológico.¹¹²

Os fármacos antiandrogénicos, incluindo a ciproterona relataram melhorar as PCI. Verificou-se que a finasterida, um inibidor da 5-alfa-redutase utilizado na hipertrofia benigna da próstata, melhorou drasticamente o jogo patológico em dois doentes com DP.¹¹³

Contudo, existem abordagens não farmacológicas que também podem ser úteis, nomeadamente, as terapias cognitivas comportamentais em alguns doentes, no entanto são necessários mais estudos para confirmar a sua utilidade.¹¹⁴ As consequências do jogo patológico podem ser atenuadas, limitando o acesso a contas bancárias, descontinuando contas de cartão de crédito, fornecendo um orçamento aos doentes, bem como limitando o acesso a viagens para casinos.¹¹⁴ Famílias e médicos devem estar cientes que o aumento do acesso à Internet e, portanto, o jogo patológico on-line facilita o desenvolvimento das PCI em indivíduos com limitação motora devido à DP, sendo importante bloquear *sites* de computador para jogos, para compras ou para pornografia.³²

A estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico (STN DBS) evidenciou ser eficaz no tratamento de sintomas motores avançados, podendo ser considerada quando a terapêutica médica induz flutuações motoras, discinésias ou respostas imprevisíveis.^{44,45} Assim, a STN DBS apresenta benefícios para as PCI, melhorando-as indiretamente devido às reduções acentuadas nos medicamentos dopaminérgicos que se seguem ao

tratamento da estimulação bem-sucedida, eliminando a necessidade de agonistas da dopamina.^{44,45} Um estudo prospetivo de 1 ano evidenciou desaparecimento de comportamentos viciantes e impulsivos após STN DBS em 30 de seus 63 doentes com DP.⁴⁴ Outro estudo também suportou estes resultados, demonstrando que após 6 meses decorridos da cirurgia STN DBS os sintomas de 11 doentes diminuíram com 60,8% a reduzirem a medicação dopaminérgica e ao fim de 3 anos desapareceram por completo as PCI.¹¹⁵ Contudo, surgiram transitoriamente em 14 % dos doentes PCI de novo após a cirurgia, tendo sido erradicadas em média 15 meses depois.¹¹⁵ Desta forma, STN DBS parece ser vantajoso na medida em que permite a redução da terapêutica dopaminérgica, podendo fornecer insight envolvendo os circuitos de recompensa e inibição, no entanto ainda se encontra sob investigação, apresentando por vezes resultados dispare.¹¹⁵

4.2. Síndrome de Desregulação da Dopamina.

A síndrome de desregulação de dopamina (SDD), também denominada desregulação homeostática hedonista, caracteriza-se pelo desenvolvimento de um padrão de ingestão compulsiva de doses excessivas de terapêutica dopaminérgica muito para além do que é necessário para controlar os sintomas motores da DP.^{46,54} Assim, os doentes solicitam aos clínicos, de forma contínua, um aumento as doses de TSD podendo mesmo verificar-se o auto escalamento destes fármacos por parte dos doentes sem aprovação médica, apesar das consequências psiquiátricas e dos comportamentos severos e destrutivos que se geram socialmente.^{46,54}

4.2.1. Epidemiologia

A sua prevalência é concordante nos diversos estudos, sendo estimada entre 3 a 4,1% dos doentes com DP avançada tratados com terapêutica de substituição dopaminérgica (TSD).^{22,46} A maioria dos doentes com SDD desenvolvem *punding* e / ou PCI, verificando--se que poucos doentes apresentam apenas o uso compulsivo da medicação.⁵⁷

4.2.2. Fatores de Risco

A SDD tipicamente desenvolve-se em homens com idade jovem no início da DP, aumentando com a maior duração da doença.^{22,54} A levodopa é considerada como o gatilho mais potente, contudo a apomorfina subcutânea (curta ação) em doses de resgate ou a sua infusão contínua atua muitas vezes como um catalisador para a progressão da síndrome, podendo os agonistas da dopamina orais também ser fatores desencadeantes.^{22,54,116} A história pessoal de sintomas depressivos, história pessoal ou

familiar de abuso de substâncias e a história familiar de DP em parentes de 1º grau também constituem importantes fatores preditores da SDD.⁴⁶

4.2.3. Fisiopatologia

A patogénese da SDD não é clara.¹¹⁷ Ocorre perda dos neurónios dopaminérgicos na substância *nigra pars* compacta e em menor grau na área tegmental ventral (ATV) com depleção dos níveis de dopamina na via motora nigroestriada.⁸⁰ Os circuitos neuronais dopaminérgicos incluem o sistema mesolímbico e mesocortical com fibras da área tegmental ventral (ATV) até ao núcleo *accumbens* e córtex frontal.⁵⁷ Estes circuitos neuronais estão envolvidos na memória, na recompensa e motivação, e na patogénese das compulsões relacionadas com a dopamina.⁵⁷ A entrada de dopamina para o núcleo *accumbens* é central para a sensibilização dos efeitos motivacionais nos fármacos. Assim, uma sobre-estimulação do sistema mesolímbico pode promover o desenvolvimento dos comportamentos recompensadores.⁵⁷

Desta forma, acredita-se que as propriedades aditivas dos agentes dopaminérgicos estejam relacionadas com a desregulação na libertação de dopamina no estriado ventral, nomeadamente com o seu aumento, levando a uma hipersensibilização dos recetores dopaminérgicos D3 na sequência da toma compulsiva e estimulação farmacológica crónica,^{57,118} uma vez que os neurónios da ATV libertam dopamina no estriado ventral, podendo ser sensibilizado pela dopamina exógena na SDD. Note-se que a terapêutica dopaminérgica pulsátil pode induzir discinesias pela sensibilização do estriado dorsal, nomeadamente dos recetores dopaminérgicos D1 e D2.^{57,119}

4.2.4. Manifestações Clínicas

O SDD ocorre num grupo vulnerável de doentes com DP, que apresentam resposta à terapêutica inicial com levodopa.¹²⁰ Estes doentes relataram elação do humor após cada dose de TSD, o que pode resultar no desenvolvimento de um desejo patológico para o fármaco.¹²⁰ Desde o estágio inicial da doença que os doentes com SDD tomam doses extra de terapêutica por queixas de tolerância, apresentando tanto sintomas motores como sintomas afetivos, ocorrendo os consumos de terapêutica também durante a noite.^{116,120}

Durante o período “OFF” verifica-se ineficácia dos fármacos, usando os doentes tipicamente isso como justificação para não autoadministrarem doses terapêuticas, mas

sim doses excessivas de terapêutica dopaminérgica muito para além da necessária para controlar os sintomas motores.²²

O SDD caracteriza-se pela presença de um ou mais sintomas, nomeadamente, de alterações de humor, alterações do controlo dos impulsos ou comportamentos repetitivos anormais.¹²¹ As alterações de comportamento típicas na SDD incluem impulsividade, agitação, comportamento manipulativo e estratégias de negação em relação à terapêutica realizada, sendo característicos desta síndrome a acumulação e ocultação de suprimentos farmacológicos de forma a assegurar-los.^{54,116} Assim, associado com a administração excessiva de TSD podem surgir discinesias associadas ao pico da dose, bem como alterações de humor, sendo a euforia / euforia a mais frequentemente descrita com hipomania ou mania durante o período “ON”, quando a concentração sináptica de dopamina está elevada.¹¹⁷ O uso compulsivo de TSD também pode levar a psicose dopaminérgica reversível, sendo muito similar à psicose causada por psicostimulantes como anfetaminas ou cocaína.¹²² Verifica-se que as alterações do controlo dos impulsos podem manifestar-se através da automedicação abusiva, condução compulsiva de alta velocidade, jogo patológico, *shopping* compulsivo, hipersexualidade, *binge eating*, *punding* e agressividade, levando ao surgimento de consequências familiares e sociais negativas, não apresentando os doentes *insight* relativo ao dano que os seus comportamentos causam a si próprios e aos outros.^{54,116,123,124} Paralelamente, as tentativas de reduzir as doses acompanham-se habitualmente de disforia aguda, ansiedade, depressão, irritabilidade, baixa tolerância à frustração ou agressividade.¹¹⁶

4.2.5. Tratamento

A descontinuação ou redução do fármaco dopaminérgico, particularmente a levodopa, deve ser o ajuste de primeira instância, que pode, contudo, induzir distúrbios motores severos, depressão ou ansiedade.²²

Assim, estes distúrbios de humor podem ser tratados com os antidepressivos, contudo os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) são seguros, mas nem sempre se revelam úteis.^{22,125}

Quando sintomas psicóticos ou a hipomania estão associados, neurolépticos atípicos podem ser necessários para o seu tratamento.⁵⁴ Desta forma, a clozapina demonstrou ser um fármaco eficaz no tratamento da psicose e comportamentos agressivos com risco

aceitável mediante monitorização.^{46,47} Os estudos consideraram que a olanzapina não era eficaz para o tratamento da psicose.⁴⁷ Relativamente à quetiapina a evidência foi insuficiente para o seu uso no tratamento da psicose, apesar de apresentar um risco aceitável sem necessidade de monitorização.⁴⁷

A estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico (STN-DBS) é uma terapia estabelecida para doentes com DP avançada, não apenas para permitir reduções significativas na dose de fármaco administrado, mas também para melhorar os sintomas motores "OFF" da medicação. No entanto, a relação entre SDD e STN-DBS permanece controversa, pelo que existem relatos do aumento da impulsividade.^{125,126}

Assim, o efeito combinado de TSD e DBS no território límbico do núcleo subtalâmico pode precipitar a SDD, induzindo a hiper-estimulação do sistema dopaminérgico mesolímbico nestes doentes.¹²⁷

A infusão contínua de levodopa jejunal pode ter efeitos benéficos na SDD, PCI, e *punding*, bem como complicações motoras em doentes com DP.¹⁰⁶

4.3. Punding

O *punding* foi descrito pela primeira vez na década de 1970, tendo sido associado ao abuso de psicoestimulantes como cocaína e anfetaminas na população em geral,¹²⁸ contudo na DP a sua primeira descrição foi associada à levodopa em 1994.¹²⁹ O *punding* não representa uma condição psiquiátrica primária, mas sim uma ponte que une estereótipos motores e compulsões, tendo sido incluído entre as complicações motoras da levodopa.⁴⁹

O *punding* caracteriza-se por um conjunto de comportamentos motores despropositados, compulsivos, repetitivos e estereotipados associados a um fascínio intenso, excessivo, improdutivo, não motivado e não orientado para um objetivo, podendo ser baseado em ações simples como manipular, organizar, examinar ou classificar objetos ou instrumentos comuns sem sentido (organizar papeis, ordenar tijolos, classificar bolsas consoante a cor e tamanho).^{1,130,131} O *Hoarding* consiste na acumulação de vários itens sem utilidade e sem valor e o *walkabouts* consiste em vaguear sem destino durante longos períodos, podendo ser incluídos no espectro do *punding* embora alguns autores os estudem separadamente.^{38,54}

4.3.1. Epidemiologia

A prevalência do *punding* na doença de Parkinson na literatura varia entre 1,4%⁴⁸ e os 14% em doentes a fazer altas doses de levodopa (>800 mg/dia),¹ dependendo das ferramentas de diagnóstico utilizadas. Acredita-se, no entanto que seja uma condição subdiagnosticada devido à relutância dos doentes em expressarem espontaneamente os seus comportamentos ou à ausência da disseminação entre clínicos da doença.^{22,132}

4.3.2. Fatores de Risco

No que se refere a fatores predisponentes para o desenvolvimento do *punding* na DP estão englobados o início precoce da doença, o sexo masculino, a longa duração da DP e a presença de discinesias,⁵³ tendo-se mesmo verificado uma correlação entre a severidade do *punding* e as discinesias encontradas.²⁶ As altas doses de levodopa e medicação dopaminérgica instituídas (agonistas da dopamina em monoterapia ou combinação), bem como as doses de resgate frequentes, os maiores traços de impulsividade e a má qualidade de vida relacionada com a doença também demonstraram ser importantes fatores preditores.⁵⁰

4.3.3. Fisiopatologia

A fisiopatologia do *punding* em doentes com DP permanece altamente especulativa e por elucidar.²²

Alguns estudos anteriores relacionaram a existência de lesões nos gânglios basais com a indução de comportamentos estereotipados parecidos com o *punding*.¹³³

Sugere-se que existem alterações plásticas neuronais nas regiões dorsal e ventral das estruturas do estriado (incluindo o núcleo *accumbens*) devido à estimulação intermitente crónica por medicamentos dopaminérgicos, que conduzem a alterações funcionais na transmissão da dopamina no estriado, sendo prejudicados os mecanismos de estímulo-recompensa, pois o corpo estriado torna-se sensibilizado para a transmissão de dopamina.⁵³ Assim, a motivação dirigida para metas não desencadeia uma estimulação adequada com subseqüentes recompensas apropriadas, ocorrendo o comportamento automático e a sensibilização comportamental.⁵³ Desta forma, juntamente com a neuroadaptação e com os circuitos de recompensa prejudicados, a função do lobo frontal e sua relação com o estriado ventral através do circuito fronto-estriatal foi sugerido para controlar e modular a indução dopaminérgica independente do comportamento

estereotipado repetitivo pois a visão atual relata que as projeções do córtex frontal para o estriado inibem a indução das estereotipias dependente da dopamina do estriado.¹³⁴

A patogénese do *punding* tem como fator causal a transmissão dopaminérgica anormal que é desencadeada pela estimulação mesocortical e mesolímbica dos recetores D1 e D2, sendo este processo fisiopatológico compartilhado com as substancias de abuso.¹³⁵

A cocaína exerce principalmente os seus efeitos inibindo o transportador da dopamina, bloqueando assim a captação da dopamina e prolongando a presença da dopamina no espaço extracelular, sugerindo que a degeneração *nigro* estriada não é necessária para o desenvolvimento do *punding*.¹³⁶

Em vários estudos os *punders* foram mais propensos a utilizar fármacos dopaminérgicos que atuam sobre o recetor D1 como apomorfina e cabergolina, bem como a levodopa relativamente aos não *punders*,¹³⁷ contudo alguns pesquisadores não encontraram qualquer perfil de estimulação do recetor identificável nos medicamentos utilizados pelos *punders*.²⁶ Recentemente, ocorreu um relato de um doente cujo *punding* começou apenas depois de ter sido tratado com levodopa e não ocorreu durante o tratamento prévio com doses elevadas de pramipexole.¹³⁸ Assim, verificou-se também que a terapia crónica com levodopa altera a eficácia sináptica de D1 e D2 nos neurónios espinhosos do estriado médio.¹

Muitos estudos sugeriram que lesões no lobo frontal levam a comportamentos estereotipados, pelo que o córtex frontal envolvendo as áreas dorsolateral e orbitofrontal e o domínio cognitivo relacionado pode ser um substrato neuroanatômico e cognitivo primário para o *punding*, indicando que a presença ou o grau de disfunção frontal pode ser um fator predisponente para o desenvolvimento do comportamento de *punding* em doentes com DP.⁵³ Uma vez, que foi demonstrado num estudo recente que os doentes com DP com *punding* apresentavam tendência para alterações das funções executivas frontais e evidenciavam maior atrofia cortical nas áreas dorsolateral pré-frontal e orbitofrontal, sendo a modulação pré-frontal um componente essencial no desenvolvimento do *punding*.⁵³

Estudos recentes relataram discinesias induzidas pela levodopa e a existência de uma correlação entre a severidade do *punding* e a presença de discinesias, o que levantou

a hipótese de que os distúrbios comportamentais e motores ocorrem num *continuum* tanto no SDD como no *punding*, partilhando mecanismos comuns, envolvendo alterações da homeostase do glutamato com ativação combinada dos recetores sensibilizados de NMDA (ácido N-metil-d-aspartico) e da dopamina.¹³⁹

4.3.4. Manifestações Clínicas

Os comportamentos podem deve-se à desinibição de comportamentos previamente aprendidos, estando a fenomenologia associada a fatores individuais como o género, o contexto social, o passado laboral do doente, as suas ocupações ou as suas experiências anteriores em *hobbies* como por exemplo as donas de casa apresentam maior propensão para as limpezas, enquanto um secretário dedica-se a organizar papeis.^{1,140,132}

Assim, os *punders* durante as atividades escolhidas focam-se em si mesmos, tornam-se tácitos, indiferentes e alheados, resultando as tentativas externas de interrupção destas atividades em resistência, disforia e irritabilidade, estando os *punders* conscientes do absurdo inexplicável da natureza dos seus comportamentos, contudo até mesmo a consequência auto-lesiva decorrente dos seus comportamentos estereotipados não os leva ao termino dos mesmos, podendo muitas vezes prolongarem-se por várias horas.^{1,76,135}

Os *punders* podem negligenciar a higiene, a alimentação e o sono, apesar de reconhecerem o seu comportamento como disruptivo e disfuncional.⁴⁸

Em contraste com outros CIC, o *punding* não é conduzido pelo prazer, ansiedade ou obsessões, demonstrando os doentes algumas características semelhantes às observadas na perturbação obsessivo-compulsiva (POC), uma vez que os comportamentos são repetitivos e podem ser vistos como uma forma de compulsão, mas mais idiossincráticos e menos angustiantes.^{48, 130,135,141}

Ao contrário da POC, o *punding* não é realizado para aliviar tensões internas ou medos, não relatando os *punders* pensamentos intrusivos em associação com os seus comportamentos (como por exemplo a limpeza não ocorre em resposta a um medo de germes ou sujidade), os conteúdos não envolvem verificação, contagem ou medo de contaminação, não respondendo o *punding* ao tratamento com ISRS's.^{130,135,142}

Em suma, o *punding* não se associa habitualmente a sintomas psicóticos, efetivos, a pensamentos obsessivos nem a deteriorização cognitiva.¹³²

4.3.5. Tratamento

A estratégia terapêutica mais eficaz consiste em prevenir e diagnosticar o aparecimento do *punding* o mais precocemente possível.²²

O tratamento primário consiste na redução ou cessação da terapêutica dopaminérgica ou com levodopa, embora exija um equilíbrio cuidadoso entre o controlo dos efeitos secundários e o agravamento dos sintomas motores,^{49,50} verifica-se uma melhoria do *punding*.¹⁴³

Apurou-se que entacapona poderia ser adotada no caso de agravamento da condição motora, tendo evidenciado benefícios nestas circunstâncias.¹

Relativamente aos antipsicóticos atípicos, tais como quetiapina e clozapina constituem outra terapêutica que pode ter efeitos benéficos na sintomatologia do *punding*, contudo o efeito curativo é inconsistente.⁵¹ Em estudos recentes a amantadina também foi considerada desempenhar um papel de destaque no controlo do *punding* por bloquear os de recetores de NMDA.⁴⁹

Recentemente, um estudo evidenciou que a estimulação magnética transcraniana repetitiva de baixa frequência (LF-rTMS) apresentava potencial terapêutico para o *punding* semelhante ao reportado na DP em doentes com discinesias induzidas pela levodopa, contudo estudos em larga escala devem ser executados para testar a sua validade.¹⁴⁴

5. CONCLUSÃO E CRÍTICA

O desenvolvimento de CIC, nomeadamente PCI, *punding* e SDD constituem causas importantes de redução da qualidade de vida dos doentes. Os principais CIC descritos nos diversos estudos incluídos integram a síndrome de desregulação da dopamina (SDD) com prevalência de 3% a 4,1%,^{22,46} o *punding* com prevalência de 1,4%⁴⁸ a 14%¹ e as perturbações do controlo dos impulsos (PCI), com prevalência de 7%³¹ a 34,8%.³⁰ Os CIC emergiram maioritariamente como consequências iatrogénicas da TSD, contudo outros fatores estão também implicados na sua génese. A fisiopatologia dos CIC não se encontra claramente esclarecida. Verifica-se que os CIC são frequentemente subdiagnosticados, podendo a incidência real ser maior, pelo que devem ser ativamente pesquisadas na prática clínica.

A redução do impacto da DP nos doentes e respetivos cuidadores passará impreterivelmente pela melhoria no reconhecimento e tratamento das suas complicações não motoras, nas quais se incluem as complicações neuropsiquiátricas nomeadamente as PCI, o *punding* e a SDD.

Salienta-se, ainda, a paucidade dos estudos encontrados principalmente nas fases mais precoces da DP. Destaca-se, ainda, que a existência de heterogeneidade de critérios, definições e tratamentos utilizados ao longo dos estudos / artigos consultados, bem como a aplicação de escalas distintas na avaliação dos CIC em detrimento da realização de uma história clínica psiquiátrica completa podem enviesar as conclusões obtidas. Por conseguinte, os CIC na DP beneficiarão, no futuro, com a definição de critérios e instrumentos de avaliação uniformes e validados para a DP, com a realização de mais estudos que permitam elucidar os mecanismos fisiopatológicos inerentes ao seu desenvolvimento e com novos ensaios clínicos com vista à orientação de estratégias terapêuticas específicas nestes doentes.

6. AGRADECIMENTOS

A Deus por iluminar o meu percurso de vida e académico, emanando-me a força que me permite acreditar sempre nas minhas potencialidades, vivendo e ultrapassando as diversas adversidades com positivismo, encarando-as como etapas integrantes e sucessivas do meu percurso, retirando sempre a respetiva aprendizagem inerente, incitando-me à minha automotivação.

À Dr.^a Inês Chendo, assistente convidada da Faculdade de Medicina de Lisboa, pelo seu apoio e pela orientação ao longo de todo o trabalho.

Aos pais pelo incentivo constante durante todo o meu percurso académico e sua dedicação permanente.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Evans, A. H. *et al.* Fluctuating in Parkinson's disease: Its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov. Disord.* **19**, 397–405 (2004).
2. Schapira, A. H. V. Recent developments in biomarkers in Parkinson disease. *Curr. Opin. Neurol.* **26**, 395–400 (2013).
3. Chen, J. J. Parkinson's disease: health-related quality of life, economic cost, and implications of early treatment. *Am. J. Manag. Care* **16 Suppl I**, S87–S93 (2010).
4. Lyons, K. E. & Pahwa, R. The impact and management of nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Am. J. Manag. Care* **17 Suppl 1**, S308–S314 (2011).
5. Twelves, D., Perkins, K. S. M. & Counsell, C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* **18**, 19–31 (2003).
6. Dowding, C. H., Shenton, C. L. & Salek, S. S. A Review of the Health-Related Quality of Life and Economic Impact of Parkinson's Disease. **23**, 693–721 (2006).
7. Von Campenhausen, S. *et al.* Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **15**, 473–490 (2005).
8. Dickson, D. W. *et al.* Parkinsonism and Related Disorders Neuropathology of non-motor features of Parkinson disease. *Park. Relat. Disord.* **15**, S1–S5 (2009).
9. Barone, P. *et al.* The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **24**, 1641–9 (2009).
10. Stacy, M. Medical Treatment of Parkinson Disease. *Neurol. Clin. NA* **27**, 605–631 (2009).
11. Chaudhuri, K. R. & Naidu, Y. Early Parkinson's disease and non-motor issues. *J. Neurol.* **255 Suppl**, 33–8 (2008).
12. Santos-García, D. & De La Fuente-Fernández, R. Impact of non-motor symptoms on health-related and perceived quality of life in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* **332**, 136–140 (2013).
13. Chaudhuri, K. R., Odin, P., Antonini, A. & Martinez-Martin, P. Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat. Disord.* **17**, 717–23 (2011).
14. Cheng, E. M. Quality improvement in neurology: AAN Parkinson disease quality measures Report of the Quality Measurement and Reporting Subcommittee of. *Am. Acad. Neurol.* **1**, 2021–2027 (2010).
15. Chaudhuri, K. R. *et al.* The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov. Disord.* **25**, 704–9 (2010).
16. American Academy Neurology. (2017).
17. Aarsland, D. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **67**, 492–496 (1999).
18. Weintraub, D., Moberg, P. J., Duda, J. E., Katz, I. R. & Stern, M. B. Effect of

- psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* **52**, 784–8 (2004).
19. Taylor, B. J. & Pontone, G. Implications of Impulse Control Disorder in Parkinson Disease. 2–5 (2015).
 20. McKinlay, a *et al.* A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to quality of life for Parkinson's disease patients without dementia. *Parkinsonism Relat. Disord.* **14**, 37–42 (2008).
 21. Brooks, D. J. Imaging non-dopaminergic function in Parkinson's disease. *Mol. Imaging Biol.* **9**, 217–222 (2007).
 22. Zhang, G. *et al.* Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Front. Aging Neurosci.* **6**, 1–11 (2014).
 23. Raja, M. & Bentivoglio, A. R. Impulsive and Compulsive Behaviors During Dopamine Replacement Treatment in Parkinson ' s Disease and Other Disorders. 63–75 (2012).
 24. Nombela, C., Rittman, T., Robbins, T. W. & Rowe, J. B. Multiple Modes of Impulsivity in Parkinson ' s Disease. **9**, 18–21 (2014).
 25. Dalley, J. W.; Everitt, B.J.; Robbins, T. W. . Impulsivity, Compulsivity, and Top_Down Cognitive Control. *Neuron* **69**, 680–694 (2011).
 26. Silveira-Moriyama, L., Evans, A. H., Katzenschlager, R. & Lees, A. J. Punding and dyskinesias. *Mov. Disord.* **21**, 2214–2217 (2006).
 27. Weintraub, Daniel ;Koester, Juergen ; Potenza, Marc N.; Siderowf, Andrew D.; Stacy, Mark; Voon, Valerie ; Whetteckey, Jacqueline; Wunderlich, Glen R.; E. Lang, A. Impulse Control Disorders in Parkinson Disease - A Cross-Sectional Study of 3090 Patients Daniel. **67**, 589–595 (2010).
 28. O'sullivan, Sean S., Evans,A.H. and Lees, A. J. Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs* 157–170 (2009).
 29. Perez-Lloret, S. *et al.* Prevalence and pharmacological factors associated with impulse-control disorder symptoms in patients with Parkinson disease. *Clin. Neuropharmacol.* **35**, 261–265 (2012).
 30. Joutsa, J., Martikainen, K., Vahlberg, T., Voon, V. & Kaasinen, V. Parkinsonism and Related Disorders Impulse control disorders and depression in Finnish patients with Parkinson ' s disease. *Park. Relat. Disord.* **18**, 155–160 (2012).
 31. Chiang, H. L., Huang, Y. S., Chen, S. T. & Wu, Y. R. Are there ethnic differences in impulsive/compulsive behaviors in Parkinson's disease? *Eur. J. Neurol.* **19**, 494–500 (2012).
 32. Ferrara, J. M. & Stacy, M. Impulse-control disorders in Parkinson's disease. *CNS Spectr.* **13**, 690–698 (2008).
 33. Marsh, L.; Weiss, H. D. Impulse control disorders and compulsive behaviors associated with dopaminergic therapies in Parkinson disease. *Neurol. ® Clin. Pract.* 267–274 (2012).
 34. Voon, V. *et al.* Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* **64**, 212–216 (2007).
 35. Samanta, J. & Stacy, M. Pathological gambling associated with dopamine agonist

- therapy in Parkinson's disease. *Neurology* **61**, 422–423 (2003).
36. Phu, A. L. *et al.* Effect of impulse control disorders on disability and quality of life in Parkinson's disease patients. *J. Clin. Neurosci.* **21**, 63–6 (2014).
 37. Weintraub, D., David, A. S., Evans, A. H., Grant, J. E. & Stacy, M. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **30**, 121–127 (2015).
 38. Weintraub, D. *et al.* Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **24**, 1461–1467 (2009).
 39. Mestre, T. A., Strafella, A. P., Thomsen, T., Voon, V. & Miyasaki, J. Diagnosis and treatment of impulse control disorders in patients with movement disorders. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* **6**, 175–88 (2013).
 40. 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.* **16**, 389–399 (2016).
 41. Hauser, R. A. *et al.* Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: A phase 3 randomised, double-blind trial. *Lancet Neurol.* **12**, 346–356 (2013).
 42. Garcia-Ruiz, P. J. *et al.* Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **85**, 840–844 (2014).
 43. Thomas, Astrid ; Bonanni, Laura; Gambi, Francesco; Angelo, Di Iorio; Onofrj, M. Pathological Gambling in Parkinson Disease Is Reduced by Amantadine. *Ann. Neurol.* **68**, 384–391 (2010).
 44. Lhommée, E. *et al.* Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: Restoring the balance of motivated behaviours. *Brain* **135**, 1463–1477 (2012).
 45. Shotbolt, P. *et al.* Relationships between deep brain stimulation and impulse control disorders in Parkinson's disease, with a literature review. *Parkinsonism Relat. Disord.* **18**, 10–16 (2012).
 46. Cilia, R. *et al.* Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: from clinical and neuropsychological characterisation to management and long-term outcome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **85**, 311–8 (2014).
 47. Seppi, K. *et al.* The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **26 Suppl 3**, S42-80 (2011).
 48. Miyasaki, J. M., Al Hassan, K., Lang, A. E. & Voon, V. Punding prevalence in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **22**, 1179–1181 (2007).
 49. Fasano, a., Ricciardi, L., Pettorruso, M. & Bentivoglio, a. R. Management of punding in Parkinson's disease: An open-label prospective study. *J. Neurol.* **258**, 656–660 (2011).
 50. Lawrence, A. J. *et al.* Predictors of punding in Parkinson's disease: Results from a questionnaire survey. *Mov. Disord.* **22**, 2339–2345 (2007).
 51. Hardwick, a, Ward, H., Hassan, A., Romrell, J. & Okun, M. S. Clozapine as a potential treatment for refractory impulsive, compulsive, and punding behaviors in

- Parkinson's disease. *Neurocase* 37–41 (2012)
52. Williams, W. a & Potenza, M. N. The neurobiology of impulse control disorders. *Rev. Bras. Psiquiatr.* **30 Suppl 1**, S24–S30 (2008).
 53. Yoo, H. S. *et al.* Patterns of neuropsychological profile and cortical thinning in Parkinson's disease with punding. *PLoS One* **10**, 1–12 (2015).
 54. Giovannoni, G., O'Sullivan, J. D., Turner, K., Manson, A. J. & Lees, A. J. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **68**, 423–8 (2000).
 55. Katzenschlager, R. Dopaminergic dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* **310**, 271–5 (2011).
 56. Voon, V. ; MD; Hassan, K.; Zurowski, M. ; Duff-Canning, S.; Souza, M. de ; Fox, S.; Lang, A.E. ; and Miyasaki, J. . prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. (2006).
 57. Witjas, T., Eusebio, A., Fluchère, F. & Azulay, J. P. Comportements addictifs et maladie de Parkinson. *Rev. Neurol. (Paris)*. **168**, 624–633 (2012).
 58. Stenberg, G. Impulse Control Disorders - The Continuum Hypothesis. *J. Parkinsons. Dis.* **6**, 67–75 (2016).
 59. Dagher, A. & Robbins, T. W. Personality, Addiction, Dopamine: Insights from Parkinson's Disease. *Neuron* **61**, 502–510 (2009).
 60. Schreiber, L., Odlaug, B. L. & Grant, J. E. Impulse control disorders: Updated review of clinical characteristics and pharmacological management. *Front. Psychiatry* **2**, 1–11 (2011).
 61. Okai, D. *et al.* Parkinson's Impulse-Control Scale for the Severity Rating of Impulse-Control Behaviors in Parkinson's Disease: A Semistructured Clinical Assessment Tool. *Mov. Disord. Clin. Pract.* (2016).
 62. Mack, J. *et al.* The role of self-awareness and cognitive dysfunction in Parkinson's disease with and without impulse-control disorder. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **25**, 141–9 (2013).
 63. American Parkinson Disease Association. (2016).
 64. Blanco, C., Hasin, D. S., Petry, N., Stinson, F. S. & Grant, B. F. Sex differences in subclinical and DSM-IV pathological gambling: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychol Med* **36**, 943–953 (2006).
 65. Auyeung, M. *et al.* Impulse control disorders in Chinese Parkinson's disease patients: The effect of ergot derived dopamine agonist. *Parkinsonism Relat. Disord.* **17**, 635–637 (2011).
 66. Fan, W.; Ding, H.; Ma, J. H.; Chan, P. Impulse control disorders in Parkinson's disease in a Chinese population. *Neurosci. Lett.* **465**, 6–9 (2009).
 67. Leeman, R. F. & Potenza, M. N. Impulse control disorders in Parkinson's disease : clinical characteristics and implications. **1**, 133–147 (2011).
 68. Weintraub, D. *et al.* Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* **63**, 969–73 (2006).

69. Weintraub, D. *et al.* Amantadine use associated with impulse control disorders in Parkinson disease in cross-sectional study. *Ann. Neurol.* **68**, 963–968 (2010).
70. Voon, V. *et al.* Impulse control disorders in parkinson disease: A multicenter case-control study. *Ann. Neurol.* **69**, 986–996 (2011).
71. Leroi, I. *et al.* Apathy and impulse control disorders in Parkinson’s disease: A direct comparison. *Parkinsonism Relat. Disord.* **18**, 198–203 (2012).
72. Shohamy, D., Myers, C. E., Gekhman, K. D., Sage, J. & Gluck, M. a. L-dopa impairs learning, but spares generalization, in Parkinson’s disease. *Neuropsychologia* **44**, 774–784 (2006).
73. Weintraub, D. Impulse control disorders in Parkinson’s disease: prevalence and possible risk factors. *Parkinsonism Relat. Disord.* **15 Suppl 3**, S110–S113 (2009).
74. Ceravolo, R., Frosini, D., Rossi, C. & Bonuccelli, U. Impulse control disorders in Parkinson’s disease: definition, epidemiology, risk factors, neurobiology and management. *Park. Relat. Disord.* **15**, S111–S115 (2010).
75. Comings, D. E. *et al.* Studies of the 48 bp repeat polymorphism of the DRD4 gene in impulsive, compulsive, addictive behaviors: Tourette syndrome, ADHD, pathological gambling, and substance abuse. *Am. J. Med. Genet. - Neuropsychiatr. Genet.* **88**, 358–368 (1999).
76. Lee, J. Y. *et al.* Association of DRD3 and GRIN2B with impulse control and related behaviors in Parkinson’s disease. *Mov. Disord.* **24**, 1803–1810 (2009).
77. Lee, J. Y., Jeon, B. S., Kim, H. J. & Park, S. S. Genetic variant of HTR2A associates with risk of impulse control and repetitive behaviors in Parkinson’s disease. *Park. Relat. Disord.* **18**, 76–78 (2012).
78. Vallelunga, A. *et al.* Role of genetic polymorphisms of the dopaminergic system in Parkinson’s disease patients with impulse control disorders. *Parkinsonism Relat. Disord.* **18**, 397–399 (2012).
79. Weintraub, D. Dopamine and impulse control disorders in Parkinson’s disease. *Ann. Neurol.* **64**, 93–100 (2008).
80. Rodriguez-Oroz, M. C. *et al.* Initial clinical manifestations of Parkinson’s disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol.* **8**, 1128–1139 (2009).
81. Tremblay, L., Worbe, Y., Thobois, S., Sgambato-Faure, V. & Féger, J. Selective dysfunction of basal ganglia subterritories: From movement to behavioral disorders. *Mov. Disord.* **30**, 1155–1170 (2015).
82. Jiménez-Urbieto, H. *et al.* Dyskinesias and impulse control disorders in Parkinson’s disease: From pathogenesis to potential therapeutic approaches. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **56**, 294–314 (2015).
83. Haber, S. N. The place of dopamine in the cortico-basal ganglia circuit. *Neuroscience* **282**, 248–257 (2014).
84. Yin, H. H. & Knowlton, B. J. The role of the basal ganglia in habit formation. *Nat. Rev. Neurosci.* **7**, 464–476 (2006).
85. Valerie Voon, A. R. M. and M. H. Impulse control disorders in Parkinson’s disease: recent advances. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **67**, 589–595 (2011).
86. Voon, V. & Fox, S. H. Medication-related impulse control and repetitive behaviors

- in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* **64**, 1089–1096 (2007).
87. Probst, C. C. & Van Eimeren, T. The functional anatomy of impulse control disorders topical collection on neuroimaging. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **13**, (2013).
 88. Weintraub, D., Siderowf, A. D. & Whetteckey, J. Impulse Control Disorders in Parkinson Disease. *Arch Neurol* **67**, 589–595 (2010).
 89. Seeman, P. Parkinson's disease treatment may cause impulse-control disorder via dopamine D3 receptors. *Synapse* **69**, 183–189 (2015).
 90. Voon, V. *et al.* Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol.* **8**, 1140–1149 (2009).
 91. Fabbrini, G., Brotchie, J. M., Grandas, F., Nomoto, M. & Goetz, C. G. Levodopa-induced dyskinesias. *Mov. Disord.* **22**, 1379–1389 (2007).
 92. Evans, A. H., Strafella, A. P., Weintraub, D. & Stacy, M. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **24**, 1561–70 (2009).
 93. Dodd, M. L. *et al.* Pathological gambling caused by drugs Used to Treat Parkinson Disease. *Arch. Neurol.* **62**, (2006).
 94. Parkinson's Disease Foundation. (2016). at http://www.pdf.org/en/spring05_gambling_sex
 95. Black, D. W. A review of compulsive buying disorder. *World Psychiatry* **6**, 5–13 (2007).
 96. Nirenberg, M. J. & Waters, C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov. Disord.* **21**, 524–529 (2006).
 97. Zahodne, L. B. *et al.* Binge Eating in Parkinson Disease: Prevalence, Correlates, and the Contribution of Deep Brain Stimulation. 1–11 (2011).
 98. Wolters, E. C., Van Der Werf, Y. D. & Van Den Heuvel, O. a. Parkinson's disease-related disorders in the impulsive-compulsive spectrum. *J. Neurol.* **255**, 48–56 (2008).
 99. O'Sullivan, S. S., Evans, A. H. & Lees, A. J. Punding in Parkinson's disease. *Curr. Clin. Neurol.* **36**, 24–25 (2012).
 100. O'Sullivan, S. S. *et al.* Excessive hoarding in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **25**, 1026–1033 (2010).
 101. Weintraub, D. *et al.* Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease—Rating Scale. **27**, 242–247 (2012).
 102. Goetz, C. G., Tilley, B. C. & Stebbins, G. T. Dopamine dysregulation syndrome item from the MDS-UPDRS. *Mov. Disord.* **27**, 166 (2011).
 103. Rieu, I. *et al.* Impact of Mood and Behavioral Disorders on Quality of Life in Parkinson's disease. *J. Parkinsons. Dis.* **6**, 267–277 (2016).
 104. International Parkinson and Movement Disorder Society. (2017).
 105. Rabinak, C. A. & Nirenberg, M. J. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol* **67**, 58–63 (2010).
 106. Catalán, M. J. *et al.* Levodopa infusion improves impulsivity and dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **28**, 2007–2010 (2013).

107. Todorova, A., Samuel, M., Brown, R. G. & Chaudhuri, K. R. Infusion Therapies and Development of Impulse Control Disorders in Advanced Parkinson Disease: Clinical Experience After 3 Years' Follow-up. *Clin. Neuropharmacol.* **38**, 132–134 (2015).
108. Walsh, R.A.; MRCPI; Lang, A. E. . F. Multiple Impulse Control Disorders Developing in Parkinson's Disease After Initiation of Amantadine. *Mov. Disord.* **27**, 325–326 (2012).
109. Bermejo, P. E. & C., R.-H. Topiramate in managing impulse control disorders in Parkinson's disease. *J. Neurol.* **257**, 1682–1685 (2008).
110. Hicks, C. W., Pandya, M. M., Itin, I. & Fernandez, H. H. Valproate for the treatment of medication-induced impulse-control disorders in three patients with Parkinson's disease. *Park. Relat. Disord.* **17**, 379–381 (2011).
111. Bermejo, P. E., Ruiz-Huete, C. & Anciones, B. Zonisamide in managing impulse control disorders in Parkinson's disease. *J. Neurol.* **257**, 1682–1685 (2010).
112. Bosco, D. *et al.* Opioid Antagonist Naltrexone for the Treatment of Pathological Gambling in Parkinson Disease. *Clin. Neuropharmacol.* **35**, 118–120 (2012).
113. Bini, V., Puligheidu, M. & Marrosu, F. Finasteride attenuates pathological gambling in patients with Parkinson disease: Comment. *J. Clin. Psychopharmacol.* **32**, 424–425 (2012).
114. Gallagher, D. A., O'Sullivan, S. S., Evans, A. H., Lees, A. J. & Schrag, A. Pathological gambling in Parkinson's disease: Risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Mov. Disord.* **22**, 1757–1763 (2007).
115. Amami, P. *et al.* Impulse control behaviours in patients with Parkinson's disease after subthalamic deep brain stimulation: de novo cases and 3-year follow-up. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 562–564 (2014).
116. Katzenschlager, R. Dopaminergic dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* **310**, 271–275 (2011).
117. Kurlan, R. Disabling repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **19**, 433–437 (2004).
118. Evans, A. H. *et al.* Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann. Neurol.* **59**, 852–858 (2006).
119. Berk, M. *et al.* Dopamine dysregulation syndrome: Implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* **116**, 41–49 (2007).
120. Borek, L. L. . F. J. H. Levodopa addiction in idiopathic Parkinson disease. *Neurology* **65**, 1508 (2005).
121. F., T. Diagnostic criteria of parkinsonian syndromes. (2003).
122. Evans A. H., Lees. A. J., Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **17**, 393–398 (2004).
123. Avanzi, M. *et al.* The thrill of reckless driving in patients with Parkinson's disease: an additional behavioural phenomenon in dopamine dysregulation syndrome? *Parkinsonism Relat. Disord.* **14**, 257–8 (2008).
124. Pezzella, F. R. *et al.* Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **20**, 77–81 (2005).

125. Houeto, J. L. *et al.* Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **72**, 701–707 (2001).
126. Rodriguez-Oroz, M. C. *et al.* Involvement of the subthalamic nucleus in impulse control disorders associated with Parkinson's disease. *Brain* **134**, 36–49 (2011).
127. De La Casa-Fages, B. & Grandas, F. Dopamine dysregulation syndrome after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* **312**, 191–193 (2012).
128. Rylander, G. Psychoses and the punding and choreiform syndromes in addiction to central stimulant drugs. *Psychiatr Neurol Neurochir* **75** 203–212 (1972).
129. Fernandez, H. H. & Friedman, J. H. Punding on L-dopa. *Mov. Disord.* **14**, 836–838 (1999).
130. Voon, V. Repetition, repetition, and repetition: Compulsive and punding behaviors in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **19**, 367–370 (2004).
131. Lim, S.-Y., Evans, A. H. & Miyasaki, J. M. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease: review. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1142**, 85–107 (2008).
132. Ávila, A. *et al.* Trastornos del control de los impulsos y punding en la enfermedad de Parkinson: la necesidad de una entrevista estructurada. *Neurología* **26**, 166–172 (2011).
133. Spencer, A. H., Rickards, H., Fasano, A. & Cavanna, A. E. The prevalence and clinical characteristics of punding in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **26**, 578–586 (2011).
134. Volle, E., Beato, R., Levy, R. & Dubois, B. Forced collectionism after orbitofrontal damage. *Neurology* **58**, 488–90 (2002).
135. Fasano, A. & Petrovic, I. Insights into pathophysiology of punding reveal possible treatment strategies. *Mol. Psychiatry* **15**, 560–73 (2010).
136. Venton BJ, Seipel AT, Phillips PE, Wetsel WC, G. D. & Al, G. P. et. Cocaine increases dopamine release by mobilization of a synapsin-dependent reserve pool. *J Neurosci* **2**, (2006).
137. Chartoff, E. H., Marck, B. T., Matsumoto, a M., Dorsa, D. M. & Palmiter, R. D. Induction of stereotypy in dopamine-deficient mice requires striatal D1 receptor activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **98**, 10451–10456 (2001).
138. Fasano, A., Elia, A. E., Soleti, F., Guidubaldi, A. & Bentivoglio, A. R. Punding and computer addiction in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **21**, 1217–1218 (2006).
139. Kalivas, P. W. The glutamate homeostasis hypothesis of addiction. *Nat. Rev. Neurosci.* **10**, 561–72 (2009).
140. Friedman, J. H. More on repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **20**, 509; author reply 509-10 (2005).
141. Stein, D. J. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet* **360**, 397–405 (2002).
142. Fullana, M. A. *et al.* Obsessions and compulsions in the community:Prevalence, Interference, Help-Seeking, Developmental Stability, and Co-Occurring psychiatric conditions. *Am. J. Psychiatry* **166**, 329–336 (2009).
143. Miwa, H. & Kondo, T. Alteration of eating behaviors in patients with Parkinson's

- disease: possibly overlooked? *Neurocase* **14**, 480–4 (2008).
144. Nardone, R. *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation transiently reduces punning in Parkinson's disease: A preliminary study. *J. Neural Transm.* **121**, 267–274 (2014).