RUBENS GISBERT CURY

**Efeitos da estimulação cerebral profunda bilateral do núcleo
subtalâmico sobre a sensibilidade e a dor em indivíduos
com doença de Parkinson idiopática**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Daniel Ciampi Araujo de
Andrade

Coorientador: Prof. Dr. Erich Talamoni Fonoff

**São Paulo
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Cury, Rubens Gisbert

Efeitos da estimulação cerebral profunda bilateral do núcleo subtalâmico sobre a sensibilidade e a dor em indivíduos com doença de Parkinson idiopática / Rubens Gisbert Cury. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Neurologia.

Orientador: Daniel Ciampi Araujo de Andrade.

Coorientador: Erich Talamoni Fonoff.

Descritores: 1.Doença de Parkinson 2.Estimulação encefálica profunda 3.Dor crônica 4.Limiar sensorial 5.Nociceptividade 6.Qualidade de vida

USP/FM/DBD-200/15

Aos meus pais, Rubens e Maria Claudina, e minha irmã, Maria Elisa, pelo incondicional apoio a toda minha formação médica, exemplos de generosidade e dedicação que levarei por toda a minha vida.

À Roberta, pelo inestimável companheirismo durante toda a realização deste trabalho, pelo incentivo e pela confiança, sempre.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Daniel Ciampi de Andrade, por toda a orientação, disponibilidade e atenção dispensadas do início ao fim deste trabalho. Muito obrigado.

Ao Professor Erich Talamoni Fonoff, pelo incentivo constante, pela dedicação e pelos ensinamentos durante toda a minha imersão no estudo da neurocirurgia funcional e dos distúrbios do movimento.

Aos Professores Egberto Reis Barbosa e Manoel Jacobsen Teixeira, exemplos de dedicação à ciência, responsáveis pela minha inserção na trajetória acadêmica, a quem devo o direcionamento das pesquisas atuais e futuras.

Aos Professores Milberto Scaff, Ricardo Nitrini e Paulo Eurípedes Marchiori, pelos incansáveis ensinamentos neurológicos fundamentais a minha formação e de todos os residentes do Departamento de Neurologia da Universidade de São Paulo.

Aos Professores João Carlos Papaterra Limongi, Mônica Santoro Haddad e Márcia Rúbia Rodrigues Gonçalves, por todos os fundamentos teóricos e práticos extensamente discutidos no ambulatório desde o começo do meu estudo em distúrbios do movimento.

Agradeço a todos que contribuíram para a realização deste estudo, em especial, aos autores dos artigos científicos relacionados a este trabalho, Ricardo Galhardoni, Maria Gabriela dos Santos Ghilardi, Marco Antônio Marcolin e Martin Myczkowski.

Aos professores, dirigentes, funcionários e colaboradores do Departamento de Neurologia, Divisão de Clínica Neurológica e Divisão de Neurocirurgia do Hospital das Clínicas da USP.

Agradeço a toda minha família pelo apoio constante, e que sempre convergiu para me dar o ânimo e a força, atributos sem os quais qualquer tarefa não consegue êxito. Ao Professor Charles Mady, que sempre me incentivou na realização deste trabalho, fonte de inspiração sobre a ética e o respeito fundamentais à prática médica.

Aos pacientes com doença de Parkinson, que concordaram em participar deste estudo, pela disposição e paciência em realizar diversas avaliações, com o intuito de melhor compreender a fisiopatologia de sua doença.

"Creio na Medicina que procura não apenas o combate à doença e sua prevenção, mas também o avanço do conhecimento científico; que investiga, compara, discute e conclui. Não tanto para a exaltação do próprio prestígio, como para o progresso do homem, porque sabe que a recompensa do investigador não é a obtenção de prêmio, mas o privilégio de ter trazido seu grão de areia ou seu tijolo ao sempre renovado edifício da verdade científica (...)

Creio na Medicina que sendo, técnica e conhecimento, é também ato de solidariedade e de afeto; que é dádiva não apenas de ciência, mas ainda de tempo e de compreensão. Medicina que é amparo para os que não têm amparo (...)

Creio na força do trabalho."

Prof. Luiz Venere Décourt

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE GRÁFICOS

LISTA DE QUADROS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	3
2 OBJETIVOS	9
3 REVISÃO DA LITERATURA	13
3.1 Histórico da doença de Parkinson	13
3.1.1 A evolução dos procedimentos cirúrgicos para a DP	19
3.2 Epidemiologia	21
3.3 Fisiopatologia	24
3.3.1 A Fisiopatologia dos circuitos	28
3.4 Diagnóstico clínico e métodos de imagem	33
3.5 Os sintomas não motores	36
3.5.1 A dor na doença de Parkinson	39
3.5.2 O papel dos gânglios da base na nocicepção e na dor	41
3.5.3 Processamento central da dor	45
3.5.4 Os efeitos da dopamina sobre a sensibilidade e a dor na doença de Parkinson	46
3.6 Terapia medicamentosa e os seus limites	49
3.7 Seleção dos doentes candidatos ao procedimento cirúrgico	55
3.8 Efeitos da ECP do núcleo subtalâmico sobre os sintomas motores ...	59
3.8.1 Eventos adversos da ECP	61
3.9 Efeitos da ECP do núcleo subtalâmico sobre os sintomas não motores	62
4 MÉTODOS	71
4.1 Tipo de estudo	71
4.2 Local	71
4.3 Período do estudo	72
4.4 Ética	72
4.5 Casuística	72

4.5.1 Critérios de inclusão.....	75
4.5.2 Critérios de exclusão.....	76
4.5.3 Critérios de inclusão dos indivíduos saudáveis.....	76
4.6 Método.....	77
4.6.1 Avaliação clínica e dos sintomas motores	77
4.6.2 Avaliação da qualidade de vida e dos sintomas não motores	78
4.6.3 Avaliação quantificada da sensibilidade.....	81
4.7 Desfechos dos estudo	85
4.8 Análise estatística	85
5 RESULTADOS.....	89
5.1 Sintomas motores	89
5.2 Resultados quanto a qualidade de vida	90
5.3 Sintomas não motores.....	92
5.4 Resultado dos testes de sensibilidade quantitativos.....	94
5.5 Resultados dos outros sintomas não motores	102
5.6 Análise das correlações	104
6 DISCUSSÃO	109
6.1 Mecanismo fisiopatológicos da dor na DP	110
6.1.1 Estudos pré-clínicos	110
6.1.2 Estudos em humanos.....	111
6.1.3 Efeitos da ECP nos limiares sensitivos	115
6.1.4 Nocicepção vs Modulação	118
6.1.5 Estimulação cerebral profunda, sintomas motores e não motores	121
6.1.6 Novas perspectivas na avaliação da dor na doença de Parkinson.....	125
7 CONCLUSÕES	131
8 ANEXOS	135
8.1 Anexo A - Ficha de avaliação do paciente.....	135
8.2 Anexo B - Questionário de Qualidade de Vida SF-36	138
8.3 Anexo C - Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.....	146
8.4 Anexo D - Escala de Sintomas Não Motores da doença de Parkinson	148
8.5 Anexo E - Escala de dor de McGill forma reduzida.....	150
8.6 Anexo F - Inventário breve de dor	151
8.7 Anexo G - Questionário para diagnóstico de dor neuropática - DN4.	152
8.8 Anexo H - Inventário de sintomas de dor neuropática	153
8.9 Anexo I - Escala de Catastrofização da Dor	155
9 REFERÊNCIAS.....	159

10 APÊNDICES

10.1 Apêndice A - Termo de consentimento livre e esclarecido

10.2 Apêndice B - Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projeto de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

10.3 Apêndice C - Effects of deep brain stimulation on pain and other nonmotor symptoms in Parkinson disease. Artigo original sobre a tese publicado na revista *Neurology*

10.4 Apêndice D - Sensory Abnormalities and Pain in Parkinson Disease and its Modulation by Treatment of Motor Symptoms. Artigo de revisão do tema, em revisão na revista *European Journal of Neurology*

10.5 Apêndice E - Pain in Parkinson's disease: current concepts and a new diagnostic algorithm. Artigo aceito para publicação na *Movement Disorders Clinical Practice*

10.6 Apêndice F - Letter to editor: An 8-Year Follow-up on the Effect of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation on Pain in Parkinson Disease. Aceita para publicação no *JAMA Neurology*

10.7 Apêndice G - Rating Scales for Pain in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations by the Movement Disorders Society Committee on Rating Scales for Parkinson's Disease. Artigo submetido à Movement Disorders. Acknowledgements session

10.8 Apêndice H - Correlation between pain, other non-motor symptoms, quality of life and motor improvement in patients with Parkinson's disease after deep brain stimulation. Apresentação oral do trabalho em Estocolmo, Suécia, durante o congresso da Movement Disorders Society

10.9 Apêndice I - Neuronavigation-guided transcranial magnetic stimulation of the dentate nucleus improves cerebellar ataxia: a sham-controlled, double-blind n=1 study. Artigo desenvolvido durante a tese sobre distúrbio de movimento e neuromodulação. Aceito para publicação na *Parkinsonism and Related Disorders*

10.10 Apêndice J - Deep brain stimulation of the dentate nucleus improves cerebellar ataxia after cerebellar stroke. Artigo sob revisão na revista *Neurology*

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5HT	Serotonina
A9	Neurônios nigrais
ACh	Acetilcolina
aSyn	Alfa-sinucleína
CAB	Calbindina
CePesq	Comissão de Ética em Pesquisa
COMT	Catecol O-Metiltransferase
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CSL	Supralimiar de dor ao calor
DAT	Transportador de dopamina
DCSREM	Distúrbio comportamental do sono REM
DE	Dor experimental
DN-4	Douleur Neuropathique-4
DP	Doença de Parkinson
ECD	Escala catastrófica da dor
ECP	Estimulação cerebral profunda
EMT	Estimulação Magnética Transcraniana
ESNM	Escala dos Sintomas Não Motores
EVA	Escala visual analógica
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FSL	Supralimiar de dor ao frio
Gpe	Globo pálido externo
GPI	Globo pálido interno
HAD	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão
HC	Hospital das Clínicas
IBD	Inventário breve da dor
Ipq	Instituto de Psiquiatria
IRM	Imagem de Ressonância Magnética

ISDN	Inventário de Sintomas de Dor Neuropática
LDC	Limiar de detecção ao calor
LDoC	Limiar de dor ao calor
LDF	Limiar de detecção ao frio
LDoF	Limiar de dor ao frio
LDM	Limiar de detecção mecânico
LDoM	Limiar de dor mecânico
LDQ	Limiar de detecção do quente
LDoQ	Limiar de dor ao quente
LDV	Limiar de detecção vibratório
LTDM	Limiar de tolerância à dor mecânica
MEEM	Miniexame do estado mental
MPTP	Metilfenil-tetrahidropiridina
NM	Neuromelanina
NST	Núcleo subtalâmico
Off-Med	Ausência de medicações antiparkinsonianas
Off-Stim	Sem o efeito da estimulação
On-Med	Presença de sobrecarga de levodopa
On-Stim	Sob o efeito da estimulação
PET Scan	Cintilografia cerebral por emissão de pósitrons
TSQ	Teste de sensibilidade quantitativo
RA	Forma rígido acinética
SF-36	Escala de qualidade de vida (<i>Short-form</i> 36)
SC	Sensação de calor
SDM	Síndrome dolorosa miofascial
SLDoM	Supralimiar de dor mecânico
SN	Substância negra
SNc	Substância negra pars compacta
SNr	Substância negra pars reticulata
SNM	Sintomas não motores
SPECT	Tomografia computadorizada com emissão de fóton único

TD	Forma tremor dominante
TH	Tirosina hidroxilase
UPDRS	Escala unificada de doença de Parkinson
Vim	Núcleo ventral intermédio do tálamo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Novo modelo proposto das conexões dos gânglios da base 30
Figura 2	Vias dopaminérgicas e não dopaminérgicas envolvidas no sistema nociceptivo 43
Figura 3	Monofilamentos de von Frey calibrados de 0,008 a 300 g NC17775®, (Bioseb, França) 82
Figura 4	Fotografia do aparelho VSA- 3000/TSA-2001® (Medoc, Ramat Yshai, Israel) utilizado para realizar os testes quantitativos de sensibilidade 83

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Descrição dos dados demográficos quanto ao gênero, à idade, à escolaridade e à renda familiar 73
Tabela 2	Resultado dos oito domínios da Qualidade de Vida SF-36 comparando-se os doentes parkinsonianos antes e após a cirurgia 91
Tabela 3	Comparação entre as características da doença de Parkinson, dos sintomas motores, da resposta à levodopa e dos sintomas não motores entre os doentes com e sem dor antes da cirurgia. 92
Tabela 4	Características clínicas e distribuição da dor nos doentes antes da cirurgia 93
Tabela 5	Distribuição dos principais grupos musculares afetados com a síndrome dolorosa miofascial antes da cirurgia..... 94
Tabela 6	Comparação dos efeitos da estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico sobre a prevalência, subtipos de dor e escalas utilizadas na avaliação da sensibilidade, e dor entre os doentes antes e após a cirurgia 95
Tabela 7	Distribuição das médias e dos desvios padrões dos valores dos limiares para detecção dos estímulos frios (LDF), quentes (LDQ), mecânicos (LDM) e vibratórios (LDV), de dor com estímulos frios (LDoF), quentes (LDoQ), mecânicos (LDoM) e supralimiais mecânicos (SLDoM), intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos abaixo do limiar de dor ao frio (FSL) e acima do limiar de dor ao quente (CSL), aos límens de calor, frio e mecânicos (diferença entre o limiar de detecção e dor), entre os doentes antes e após a cirurgia, controles e comparação estatísticas entre eles. 97

Tabela 8	Distribuição das médias e desvios padrões dos valores dos límens de calor, frio e mecânicos (diferença entre o limiar de detecção e limiar de dor), limiares de intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos abaixo do limiar de dor ao frio (FSL) e acima do limiar de dor ao quente (CSL), de detecção vibratório (LDV) antes e após a cirurgia comparativo entre o grupo que apresentou dor somente antes da cirurgia (A), antes e depois (B), e que não apresentaram dor (C)	99
Tabela 9	Correlação entre os límens de calor, frio e mecânicos (diferença entre o limiar de detecção e limiar de dor) pré-operatório e delta Δ (diferença entre pós e pré-operatório) com os valores do UPDRS-III basal, resposta à levodopa, resposta motora à ECP (estimulação cerebral profunda), qualidade de vida, Δ EVA (diferença na escala visual analógica pós e pré-operatória) e Δ SNM (diferença na escala dos sintomas não motores pós e pré-operatório).....	101
Tabela 10	Resultado em cada um dos nove domínios dos sintomas não motores em indivíduos com doença de Parkinson comparando antes e após a estimulação cerebral profunda.....	102

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Distribuição do número de indivíduos por faixa etária no momento da inclusão.....	73
Gráfico 2	Distribuição da população por faixa etária por idade de início dos sintomas expressos em porcentagem (eixo Y) em relação ao total de doentes	74
Gráfico 3	Distribuição do grau de acometimento pela doença por estágio da escala de Hoehn & Yahr expressos em porcentagem (eixo Y) em relação ao total de doentes	75
Gráfico 4	Gráfico ilustrando os limiares de detecção, limiar de dor e limiar de tolerabilidade aos estímulos.....	84
Gráfico 5	Resultados comparativos dos vários estados dos doentes segundo escala UPDRS no momento da inclusão no protocolo, na ausência de medicações antiparkinsonianas (Off-med) e na presença de sobrecarga de levodopa (On-med) e após a cirurgia na ausência de medicações antiparkinsonianas com a estimulação desligada (Off-stim/off-med) e ligada (On-stim/off-med).	89
Gráfico 6	Dose de levodopa utilizada antes e após o procedimento cirúrgico. As colunas representam a média e as barras representam o desvio padrão da média.	90
Gráfico 7	Resultado do total da Escala de Qualidade de Vida SF-36 no momento da inclusão no protocolo e um ano após o procedimento	91
Gráfico 8	Descrição dos limiares de detecção e dolorosos térmicos (quente e frio) e mecânico antes e após a cirurgia.....	98
Gráfico 9	Média dos resultados em cada um dos nove domínios dos sintomas não motores em indivíduos com doença de Parkinson comparando pré e pós-cirúrgico	103
Gráfico 10	Resultado do Miniexame do Estado Mental antes e um ano após o procedimento	103

Gráfico 11	Resultado da escala hospitalar de ansiedade e depressão utilizada respectivamente para triar sinais de ansiedade, e depressão antes e após a cirurgia.....	104
Gráfico 12	Escala de dispersão correlacionando a mudança na qualidade de vida (escala SF-36) após a cirurgia com a mudança na escala visual analógica (0-10) após a cirurgia.	106

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Estagiamento de Braak e distribuição neuropatológica da dos corpúsculos de Lewy na doença de Parkinson.....	25
Quadro 2	Descrição dos tipos de dor relacionados à doença de Parkinson.....	41
Quadro 3	Descrição dos estudos sobre os efeitos da dopamina sobre a dor e limiares sensitivos em indivíduos com doença de Parkinson e controles.	47
Quadro 4	Descrição dos estudos sobre os efeitos da estimulação cerebral profunda sobre a dor e limiares sensitivos em indivíduos com doença de Parkinson e controles	67

RESUMO

Cury RG. *Efeitos da estimulação cerebral profunda bilateral do núcleo subtalâmico sobre a sensibilidade e a dor em indivíduos com doença de Parkinson idiopática* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

A Doença de Parkinson (DP) é causada pela degeneração progressiva de neurônios no sistema nervoso central, principalmente os neurônios dopaminérgicos nigroestriatais, levando a sintomas motores como a bradicinesia, rigidez e tremor. Os sintomas não motores (SNM), como a dor, estão presentes em muitos doentes e representam um impacto negativo na qualidade de vida. A estimulação encefálica profunda é um tratamento bem estabelecido para o tratamento dos sintomas motores da DP. Entretanto, o seu impacto sobre os sintomas não motores ainda é bastante desconhecido. O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos da EEP sobre as diferentes características da dor e sensibilidade, e de outros SNM nos indivíduos com DP. Foram avaliados 41 indivíduos com diagnóstico de DP (14 do sexo feminino), idade de $60 \pm 10,4$ anos, com $15 \pm 7,6$ anos da duração da doença e estágio intermediário de evolução (Escala de Hoehn & Yahr = $2,80 \pm 0,64$). Os doentes foram submetidos a implante de sistema de estimulação bilateral do núcleo subtalâmico guiado por eletrofisiologia intraoperatória. Foram avaliados, prospectivamente, antes e um ano após, o procedimento de forma encoberta. O desfecho principal foi a mudança da prevalência da dor após a cirurgia. Os desfechos secundários incluíam mudanças nos sintomas motores (UPDRS parte III), na qualidade de vida (escala SF-36), na avaliação de humor (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão [EHAD]), nos outros sintomas não motores (Escala dos sintomas não motores [ESNM]) e nas características da dor. Foram avaliadas as dimensões da dor (questionário de McGill), a intensidade e o impacto nas atividades de vida diária da dor (escala visual analógica da dor [EVA], inventário breve da dor [IBD]), a presença de dor neuropática (Douleur Neuropathique-4 Questionnaire [DN-4]) e o perfil dos sintomas neuropáticos (inventário de sintomas de dor neuropática [ISDN]), o perfil de catastrofismo da dor (Escala catastrófica da dor [ECD]) e os limiares de sensitivos por meio da análise quantificada dos limiares de sensibilidade. Houve redução de prevalência da dor de 70% para 21% após a cirurgia ($p < 0,05$). Houve melhora na intensidade (EVA: antes = $80 \pm 13,2$; depois = $42,2 \pm 17,8$, $p = 0,007$) e nos diferentes aspectos da dor, além de outros sintomas não motores (ESNM: antes = $114,80 \pm 59,89$; depois = $62,68 \pm 22,76$; $p < 0,001$), como a cognição, humor, atenção, alucinação e trato gastrointestinal. Houve melhora na detecção de estímulos térmicos e mecânicos após a cirurgia, além de redução da sensibilidade aos limiares de dor ($p < 0,05$). A

melhora na intensidade da dor foi fortemente relacionada com a melhora na qualidade de vida ($r = 0,708$; $p < 0,005$). Não houve correlação entre a melhora da dor e a resposta à dopamina pré-operatória ou a melhora motora após a cirurgia ($r = 0,247$; $p = 0,197$ e $r = 0,249$; $p = 0,193$, respectivamente). Conclui-se que a ECP do núcleo subtalâmico diminui a prevalência e diferentes aspectos da dor após a cirurgia, e essa melhora está diretamente associada à melhora da qualidade de vida. A melhora motora ou dos outros SNM não foi relacionada à melhora da dor, sugerindo que a ECP apresenta diferentes mecanismos de ação sobre os sintomas nos indivíduos com DP.

Descritores: Doença de Parkinson; Estimulação encefálica profunda; Dor crônica; Limiar sensorial; Nociceptividade; Qualidade de vida.

ABSTRACT

Cury RG. *Effects of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on sensibility and pain in patients with Parkinson's disease* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

Parkinson disease (PD) is caused by progressive degeneration of neurons throughout the nervous system, especially the dopamine neurons, leading to motor symptoms as bradykinesia, rigidity and tremor. Non-motor symptoms (NMS), such as pain, are present in a large proportion of Parkinson's disease patients and have a major negative impact on patients quality of life. Subthalamic deep brain stimulation has gained general use in the management of motor symptoms in these patients. However, its impact on non-motor symptoms remains largely unknown. The aim of this study was to evaluate the effect of subthalamic deep brain stimulation (STN-DBS) on the different characteristics of pain, sensibility and other NMS in patients with PD. Forty-one patients with PD were evaluated (14 female), mean age $60 \pm 10,4$ years. The mean duration of the disease was 15 ± 7.6 years, and the Hoehn & Yahr off-medication score was 2.80 ± 0.64 . The patients underwent stereotactic implantation of bilateral subthalamic nucleus stimulation system guided by intraoperative electrophysiology. They were evaluated before and 01 year after surgery. The primary outcome was change in pain prevalence after surgery. Secondary outcome measures were changes in motor function (PDRS part III), quality of life (SF-36 scale), presence of NMS (Non-motor symptoms scale [NMSS] and Hospital Anxiety and Depression Scale [HADS]), and characteristics of pain. We evaluated pain dimensions (Short Form of McGill Pain Questionnaire [MPQ]), pain intensity and impact of pain in daily activities (Brief Pain Inventory [BPI] and Visual Analogic Scale [VAS]), presence of neuropathic pain (Douleur Neuropathique-4 Questionnaire [DN-4]) and its symptom profile (Neuropathic Pain Symptom Inventory [NPSI]), catastrophizing (Pain Catatrosphizing Scale [PCS]) and the sensory thresholds throught the quantitative sensory threshold test. The prevalence of pain changed from 70% to 21% after surgery ($p < 0.001$). There were also significant improvements in pain intensity (VAS: before = 80 ± 13.2 ; after = 42.2 ± 17.8 , $p = 0.007$), in different aspects of pain and NMS (before = 114.80 ± 59.89 ; after = 62.68 ± 22.76 ; $p < 0.001$) as cognition, attention, mood and gastrointestinal function. There was improvement on cold and heat detection thresholds ($p < 0.05$). There was a strong correlation between the change in pain intensity and the improvement in quality of life ($r = 0.708$; $p < 0.005$). No correlation was found between pain improvement and preoperative response to levodopa or motor improvement during stimulation ($r = 0.247$; $p = 0.197$ and $r = 0.249$; $p = 0.193$, respectively) or

with changes in other non-motor symptoms. In conclusion, STN-DBS decreased pain intensity. The pain relief was directly associated with improvement in quality of life. Motor and NMS improvements after STN-DBS did not correlate with pain relief, suggesting different mechanisms of DBS action in PD patients.

Descriptors: Parkinson disease; Deep brain stimulation; Chronic pain; Sensory thresholds; Nociception; Quality of life.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma doença crônica caracterizada por uma degeneração progressiva de neurônios dopaminérgicos da zona compacta da substância negra (SN) localizada no mesencéfalo que leva à diminuição na produção de dopamina. Embora estudos anatomopatológicos mostrem a presença de corpúsculo de Lewy e a degeneração da SN como marcos da DP, o diagnóstico na prática clínica ainda baseia-se na avaliação do quadro clínico.

Quatro sinais cardinais constituem o chamado parkinsonismo: tremor, acinesia ou bradicinesia, rigidez e perda do reflexo postural. Além dos sinais cardinais da DP, várias outras alterações motoras podem se desenvolver nos doentes, resultado, pelo menos em parte, da combinação desses sinais cardinais. A disfagia está comumente presente e pode levar à aspiração. A escrita, geralmente, é micrográfica e a alteração postural, com flexão do tronco, é característica. A marcha caracteriza-se por pequenos passos, base estreita, lenta, com diminuição do balanço passivo dos membros superiores. Com o avanço da doença, os doentes podem apresentar bloqueios transitórios, geralmente no início da marcha.

O reconhecimento de sintomas não motores (SNM) associados à DP tem crescido exponencialmente nos últimos anos; a presença de alguns pode, inclusive, preceder o aparecimento dos sintomas motores e, muitas vezes, são responsáveis por um importante prejuízo na qualidade de vida dos doentes. Os SNM estão presentes no início da doença em cerca de 21% dos doentes (Tolosa *et al.*, 2007). A presença de disautonomia inclui disfunção vesical e intestinal, disfunção sexual, alterações cardiovasculares e termorregulatórias. Distúrbios cognitivos podem se desenvolver ao longo da doença, sendo a disfunção executiva a mais prevalente. Ansiedade e depressão são, frequentemente, vistas. Perda ponderal, anosmia, fadiga e alterações do sono, caracteristicamente do distúrbio comportamental do sono REM, também são observadas no curso da doença. Finalmente, alterações sensitivas são prevalentes na DP, estando a dor presente entre 40 a 85% dos doentes

(Nègre-Pagès *et al.*, 2008a). A dor está associada à significativa redução da qualidade de vida quando comparada à indivíduos com DP sem dor (Quittenbaum e Grahn, 2004). A dor na DP pode ser diretamente relacionada, não relacionada ou agravada pela doença (Goetz *et al.*, 1986; Nègre-Pagès *et al.*, 2008b). A sua classificação, geralmente, é baseada no mecanismo da dor, como proposta por Ford (Ford, 1998), sendo a dor diretamente relacionada dividida em cinco categorias: musculoesquelética, radicular/neuropática, distônica, relacionada à acatisia e dor central.

O exato mecanismo responsável pela dor na DP permanece desconhecido (Chudler e Dong, 1995). Ela não pode ser explicada totalmente pela intensidade dos sintomas motores, como rigidez, tremor e posturas anormais. Na DP, a dopamina modula a percepção dolorosa melhorando os seus limiares de percepção, e a diminuição da dopamina no sistema nervoso central resulta na ativação de áreas corticais sensitivas em resposta a estímulos dolorosos (Gerdelat-Mas *et al.*, 2007a), além de alterar o processamento das vias sensitivas centrais (Battista e Wolff, 1973). Estudos mostram uma diminuição do limiar de dor e ativação cortical anormal em indivíduos com DP (Djaldetti *et al.*, 2004; Gerdelat-Mas *et al.*, 2007a; Mylius *et al.*, 2009). A gravidade destas alterações parece estar relacionada com a progressão da doença (Mylius *et al.*, 2011) e a administração da levodopa reverte tais alterações por meio do aumento do limiar de dor e da restauração da hiperativação cortical (Gerdelat-Mas *et al.*, 2007a; Slaoui *et al.*, 2007; Mylius *et al.*, 2009).

A estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico (ECP-NST) é efetiva no tratamento dos sintomas motores na DP (Krack *et al.*, 2003; Rodriguez-Oroz *et al.*, 2005). Nos últimos vinte anos, houve um avanço técnico das técnicas de neurocirurgia funcional e neurofisiologia capaz de propiciar um controle sintomático da DP em doentes apresentando complicações motoras ao tratamento farmacológico, como as discinesias refratárias e as flutuações motoras (Benabid, 2003). Além de atenuar os sintomas cardinais da doença (tremor, rigidez e bradicinesia), há resultados satisfatórios sobre alterações de marcha e equilíbrio, destreza manual e escrita, redução marcante das flutuações motoras e das discinesias induzidas por levodopa, além da

possibilidade de redução gradual da dose das medicações dopaminérgica (Krack *et al.*, 2003). O efeito benéfico da ECP-NST é atribuído aos efeitos locais da estimulação, que, provavelmente, bloqueiam a hiperativação do núcleo subtalâmico encontrada em modelos animais desta doença. Deste modo, a normalização da atividade deste núcleo proporciona recuperação do equilíbrio fisiológico nos circuitos motores. No entanto, há evidências de que exista um efeito da estimulação cerebral profunda em circuitos a distância, como em alças córtico-subcorticais longas que poderiam ser relacionadas a funções cognitivas, à sensibilidade corpórea e à discriminação olfatória (Wu *et al.*, 2014).

Os efeitos da ECP-NST vêm sendo estudados profundamente nos últimos anos. A ECP-NST esteve relacionada a um alívio de até 80% da intensidade da dor nos indivíduos com DP, particularmente no período de off-medicação. Além disso, a ECP-NST melhorou a sensibilidade ao estímulo térmico inócuo e reduziu a intensidade da dor mecânica e térmica (i.e., hiperalgesia) (Ciampi de Andrade *et al.*, 2012). Entretanto, os estudos atuais focam, principalmente, nas alterações da intensidade da dor após a ECP (Witjas *et al.*, 2002; Kim *et al.*, 2008; Dellapina *et al.*; Kim *et al.*; Oshima *et al.*, 2012; Sürücü *et al.*, 2013). Até o momento, os efeitos da ECP sobre os diferentes aspectos da dor e sobre as diferentes síndromes dolorosas nos indivíduos com DP não foram estudados, assim como, as alterações sobre os limiares sensitivos de forma prospectiva, deixando várias questões de relevância clínica em aberto. Também não é conhecido se o alívio da dor após a cirurgia correlaciona-se com a resposta à levodopa pré-operatória e com as alterações motoras e de outros SNM pós-operatórios. Também não foi estudado como as alterações dos SNM poderiam influenciar na qualidade de vida.

Neste contexto, com o presente estudo, visou-se aprofundar os conhecimentos atuais sobre a dor na DP e caracterizar, por meio de escalas validadas, as diversas dimensões e síndromes dolorosas associadas à DP. Além disso, buscou-se avaliar, prospectivamente, a influência da ECP-NST sobre a dor, e como esta influência correlaciona-se com as alterações motoras e com os outros sintomas não motores da DP, e, finalmente, com a qualidade de vida destes doentes.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

- a) Avaliar prospectivamente os efeitos da estimulação elétrica crônica do núcleo subtalâmico sobre os aspectos qualitativos e quantitativos da dor e da sensibilidade não dolorosa em indivíduos com doença de Parkinson.
- b) Investigar os efeitos da estimulação elétrica crônica do núcleo subtalâmico nos outros sintomas não motores da doença: cognição, humor, sintomas autonômicos e sono, e na qualidade de vida.
- c) Correlacionar o efeito da estimulação elétrica crônica do núcleo do subtalâmico na dor com as alterações dos sintomas motores, outros sintomas não motores e qualidade de vida.
- d) Correlacionar a mudança da qualidade de vida após a cirurgia com as mudanças dos sintomas não motores e tentar prever quais fatores influenciam a qualidade de vida nesses doentes.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Histórico da doença de Parkinson

A doença de Parkinson foi descrita, pela primeira vez, como uma doença neurológica em 1817, por James Parkinson, embora existissem descrições prévias na literatura que já sugeriam as manifestações do parkinsonismo. Sylvius de la Boe descreveu o tremor de repouso e Sauvages escreveu sobre a festinação (Sylvius de la Boe, 1680; Sauvages, 1768; Tyler, 1992). Muito antes, textos indianos de aproximadamente 1000 anos A.C. e povos chineses também sugeriam descrições sobre esta doença (Manyam, 1990; Zhang *et al.*, 2006). James Parkinson descreveu “movimentos tremulantes involuntários, com perda da força muscular, geralmente com melhora em ação; com tendência de flexão do tronco para a frente; com as funções cognitivas preservadas” (Parkinson, 1817).

James Parkinson relatou seis casos, sendo três doentes apenas observados nas ruas de Londres. Jean-Martin Charcot, em seus ensinamentos na Salpêtrière, mais de 50 anos depois, descreveu de forma mais minuciosa a síndrome parkinsoniana, reportando a bradicinesia como uma característica importante da doença (Charcot, 1872): “Muito antes da rigidez aparecer, os doentes têm dificuldade significativa de realizar outras atividades diárias. Em muitos doentes, pode-se notar uma dificuldade na realização de certas tarefas, mesmo sem haver bradicinesia ou rigidez importantes. Mesmo um exame superficial demonstra que o problema motor tem mais relação com a lentidão na execução do movimento do que com uma fraqueza muscular. Apesar do tremor, o doente ainda é capaz de fazer a maioria das coisas, mas ele as executa com notável lentidão. Há uma latência entre o pensamento e a ação”. Charcot e seus estudantes descreveram o espectro clínico da doença, notadamente a forma tremulante e a rígido acinética. Descreveram de forma pormenorizada as alterações articulares, a disautonomia, e a dor relacionadas à DP. Charcot foi o primeiro a sugerir o nome “doença de Parkinson”,

desconsiderando o nome anterior de “paralisia agitante”, justamente por não acreditar que havia fraqueza na doença e não havia, necessariamente, tremor.

William Gowers, renomado neurologista inglês, contribuiu para o estudo da demografia da doença de Parkinson em seu "Manual de Doenças do Sistema Nervoso", descrevendo sua experiência pessoal com 80 doentes na década de 1880. Ele identificou a ligeira predominância do sexo masculino e estudou as deformidades articulares típicas da doença. Conhecido por sua prosa descritiva, Gowers ofereceu um dos mais memoráveis símiles referentes ao tremor parkinsoniano (Gowers, 1888): “O movimento dos dedos nas articulações metacarpofalangeal é semelhante àquele pelo qual os orientais batem os seus pequenos tambores”.

Outras descrições clínicas e estudos patológicos relacionadas com a DP foram relatas pela escola neurológica da França. Richer e Meige (1895) forneceram detalhes clínicos e morfológicos dos estágios progressivos da doença. Babinski chamou a atenção sobre as flutuações motoras presentes na DP (Babinski, 1921). Brissaud foi o primeiro a propor que danos na substância negra seriam a sede anatômica da DP, e Trétiakoff, Foix e Nicolesco prosseguiram os estudos patológicos do mesencéfalo durante a década de 1920 (Trétiakoff, 1921; Brissaud; Foix e Nicolesco, 1925).

A análise patológica mais completa da DP e a delimitação clara das lesões do tronco cerebral foram realizadas em 1953 por Greenfield e Bosanquet (Greenfield e Bosanquet, 1953). A progressão clínica da doença foi descrita em um importante artigo de Hoehn e Yahr, no qual o seu sistema de estadiamento foi internacionalmente reconhecido e introduzido posteriormente nos relatos sobre a doença. Este sistema de estadiamento baseia-se na distinção entre doença unilateral (fase I) e bilateral (estágios II-V) e a caracterização do comprometimento do reflexo postural (fase III), como um ponto clínico evolutivo no curso da doença (Hoehn e Yahr, 1967).

Antes de Charcot, o sistema de classificação nosológico das doenças neurológicas era primitivo, e os transtornos eram agrupados por sintomas primários, por exemplo, tremores ou fraqueza. A primeira contribuição importante de Charcot ao estudo da DP foi a diferenciação desta doença de outros transtornos “tremulantes”, especificamente a esclerose múltipla

(Charcot, 1872). Avaliando um grande número de doentes no Hospital Salpêtrière em Paris, ele desenvolveu um protocolo para a observação do tremor em repouso e durante a ação. Ele observou que os doentes com tremor de ação tinham, muitas vezes, associados a fraqueza, a espasticidade e os distúrbios visuais. Em contraste, aqueles com tremor de repouso apresentavam rigidez, lentidão nos movimentos, uma postura típica de flexão do tronco, e a fala monótona. Seus estudos foram amplamente divulgados e ajudou a estabelecer a DP como uma entidade neurológica distinta das outras até então descritas.

Uma vez o protótipo da DP bem descrito, Charcot e sua equipe identificaram variantes atípicas da doença. Essas foram designadas “doença de Parkinson com postura estendida, doença de Parkinson sem tremor e doença de Parkinson com hemiplegia”. Historicamente, isto é relevante, uma vez que tais descrições poderiam fazer referência à posterior designação das síndromes parkinsonianas plus, ou atípicas, como a paralisia supranuclear progressiva, a degeneração corticobasal e a atrofia de múltiplos sistemas.

Outra entidade importante a ser distinguida da DP foi o parkinsonismo pós-encefálico, hoje uma causa rara de parkinsonismo, um distúrbio muito frequente no período após 1916. Após a epidemia do influenza de 1916-1917, uma síndrome neurológica que incluía parkinsonismo, juntamente com vários outros sinais, ocorreu em números alarmantes (von Economo, 1919). As alterações comportamentais, oculares e motoras adicionais destes doentes caracterizavam uma doença neurológica mais agressiva do que a normalmente vista na DP. O parkinsonismo pós-encefálico praticamente desapareceu no século XXI, pois os sobreviventes morreram e não houve recorrência de uma epidemia dessa magnitude.

Nos anos seguintes, foram desenvolvidos conceitos sobre circuitos neurais acometidos na DP, envolvendo a substância negra, o globo pálido, o núcleo caudado e o putâmen (estriado). O acometimento do estriado levando ao parkinsonismo foi descrito em diversas afecções neurológicas. A degeneração estriato-nigral foi documentada por Adams, van Bogaert e Vander Eecken. Embora inicialmente classificada como uma mesma doença, posteriormente, ficou conhecida como uma entidade distinta, a atrofia de

múltiplos sistemas (Adams *et al.*, 1964). Parkinsonismo relacionado a alterações estriatais também foi identificado em formas da doença de Huntington, conhecida como variante de Westphal (Westphal, 1883) e em casos de calcificação estriatal, seja hereditária (Bruyn *et al.*, 1964) ou associada a um distúrbio metabólico adquirido, geralmente ao hipoparatiroidismo (Muenter e Whisnant, 1968).

A discussão histórica dos distúrbios parkinsonianos inclui casos de parkinsonismo induzido por toxinas ou por drogas. A introdução dos antipsicóticos para a esquizofrenia, originalmente denominados neurolépticos, comumente levavam a um parkinsonismo muitas vezes indistinguível da própria doença de Parkinson (Steck, 1954). Mais tarde, o entendimento de que estas drogas bloqueavam os receptores de dopamina no estriado fez com que se desenvolvessem novas drogas antipsicóticas, com menor tendência para bloquear os receptores dopaminérgicos e menor propensão de induzir parkinsonismo. A observação sobre um conjunto de doentes jovens que apresentaram parkinsonismo grave e inicialmente parecia ser típico da DP, exceto pelo aparecimento precoce e pela gravidade dos sintomas, levou à descoberta da metilfenil-tetrahidropiridina (MPTP), que causava danos seletivos da substância negra (Langston *et al.*, 1983). O MPTP tem sido utilizado para induzir parkinsonismo em animais experimentais e é o "padrão de ouro" para estudar a DP em estudos pré-clínicos de novos tratamentos para a doença.

A história da DP segue em paralelo com as medidas terapêuticas estudadas para esta doença, desde relatos observacionais até ensaios clínicos com diversas drogas.

James Parkinson fez considerações relacionadas com a possibilidade de tratamento da doença, em que o “progresso da doença poderia ser interrompido” (Parkinson, 1817). Ele recomendava intervenção precoce, antes de haver comprometimento do equilíbrio e da marcha. Dentre as tentativas de frear o avanço da doença, falava-se em sangria (refletindo medidas terapêuticas da época) da região cervical com o intuito de desviar “sangue e inflamação” e “descomprimir” a medula e o cérebro.

Considerados os dois neurologistas mais reconhecidos do século XIX, Jean-Martin Charcot e William Gowers serviram como ícones para o estudo de possibilidades terapêuticas para a DP. Estagiário de Charcot, Ordenstein escreveu sua tese sobre o tratamento do tremor parkinsoniano com alcaloides da beladona, o primeiro tratamento bem estabelecido da DP (Ordenstein, 1872). Ela age no SNC como droga anticolinérgica e altera o equilíbrio colinérgico/dopaminérgico no estriado, melhorando o parkinsonismo. Assim como ocorreu com outros jovens estudantes orientados por Charcot, como Gilles de la Tourette e Pierre Marie, Ordenstein ficou conhecido pelo seu trabalho e posterior publicação da sua observação. A hiosciamina, outra droga anticolinérgica da época, era preferida por Charcot. Metabólito derivado de algumas plantas da família *Solanaceae*, ela era processada como comprimidos ou xarope. O tratamento anticolinérgico de Charcot foi, por vezes, combinado com produtos à base de centeio, que seriam a base farmacológica de alguns agonistas da dopamina. Contemporâneo de Charcot, Gowers também utilizava a hiosciamina. Arsênico, morfina e cannabis foram tentados para aliviar o tremor (Gowers, 1899). Atualmente, sabe-se que o cannabis tem ação dopaminérgica, enquanto que os opioides agiriam mais como sedativos, sem ação dopaminérgica exclusiva.

Até meados do século XX, o tratamento da doença de Parkinson permaneceu baseado em grande parte do que se fazia no século XIX, e, apesar de uma grande variedade de drogas anticolinérgicas utilizadas, todos eles tinham perfis de eficácia e efeitos colaterais semelhantes. Neste contexto de estagnação relativa da terapia da DP, o impacto da descoberta da levodopa foi extremamente relevante.

A dopamina foi sintetizada, pela primeira vez, em 1910v por G. Barger e J. Ewens (Hornykiewicz, 2002). Apesar de ser uma monoamina, H. Dale, naquele mesmo ano, relatou os seus pequenos efeitos simpaticomiméticos. Mais tarde, P. Holtz descobriu a enzima dopa-descarboxilase e descreveu que levodopa era transformada em dopamina por meio de sua ação. Trabalhando no laboratório da Universidade de Cambridge de Blaschko, Hornykiewicz estudou o controle da pressão arterial em animais experimentais e confirmou que a dopamina tinha efeitos distintos e independentes das outras

catecolaminas. Pouco tempo depois, no final da década de 1950, foi descrita a localização de dopamina no cérebro, especificamente no estriado. Nessa linha, foi proposta que a deficiência da dopamina seria o grande marco da DP (Carlsson *et al.*, 1958; Sano *et al.*, 1959) e, complementando, Bertler e Rosengren concluíram que “a dopamina estaria relacionada com a função do corpo estriado e, assim, com o controle do movimento.” (Bertler e Rosengren, 1959, tradução nossa). Ehringer e Hornykiewicz comprovaram, por meio de estudos anatomopatológicos, a depleção de dopamina no estriado na DP e no parkinsonismo pós-encefálico, em detrimento de cérebros de indivíduos sem a doença (Ehringer e Hornykiewicz, 1960). Com o conhecimento de que a levodopa era o precursor natural da dopamina, Hornykiewicz sugeriu testes em indivíduos com DP. Birkmayer utilizou a levodopa por via intravenosa, pela primeira vez, em doentes parkinsonianos em 1961. Os efeitos antcinéticos foram, posteriormente, publicados: “pacientes acamados que não podiam sentar ou deambular passaram a realizar todas essas atividades com facilidade após o uso da L-dopa (levodopa). Eles caminhavam normalmente e podiam inclusive correr e pular. Os que apresentavam comprometimento da fala, passaram a ter a fala mais clara, como uma pessoa normal” (Birkmayer e Hornykiewicz, 2001).

Experimentos com levodopa oral, posteriormente, confirmaram o efeito do medicamento a curto e a longo prazo em estudos controlados (Barbeau; Cotzias *et al.*; Yahr *et al.*, 1969). Tais trabalhos colocaram a levodopa como o primeiro tratamento estabelecido para o tratamento da DP.

Posteriormente, veio o desenvolvimento de drogas agonistas dopaminérgicas e de inibidores enzimáticos (inibidores da monoamino oxidase e da catechol-O-methyl transferase) que possibilitam uma maior biodisponibilidade da dopamina. Isso foi possível após a descrição pormenorizada das vias metabólicas e dos receptores dopaminérgicos. Curiosamente, utilizada, inicialmente, como um antiviral, Schwab notou que a amantadina apresentava efeitos sobre o tremor e a bradicinesia na DP, e sobre o parkinsonismo pós-encefálico (Schwab *et al.*, 1969). Ela apresenta poucos efeitos dopaminérgicos, agindo, principalmente, como inibidora da recaptação de dopamina no estriado.

O desenvolvimento de técnicas neurocirúrgicas para o tratamento dos distúrbios do movimento são conhecidos desde 1900, inicialmente, com V. Horsley e R. H. Clarke (Horsley e Clarke, 1908), e, posteriormente, com Bucy e Case (Bucy e Case, 1939), que realizavam excisão do córtex cerebral, procedimento que levava à paresia e que foi, posteriormente, abandonado. Mais tarde, com a descoberta da levodopa, os procedimentos cirúrgicos deixaram de ser explorados.

Com o passar dos anos, a observação clínica dos doentes sob ingestão prolongada de levodopa mostrou haver necessidade progressiva de aumento das doses para manter o alívio dos sintomas, assim como observou-se o aparecimento de flutuações motoras imprevisíveis e discinesias graves induzidas pela medicação. Essas observações levaram à procura de novos métodos de tratamento.

3.1.1 A evolução dos procedimentos cirúrgicos para a DP

O desenvolvimento de métodos de estimulação elétrica intraoperatória, avaliação da impedância tecidual e a introdução de radiofrequência para a indução das lesões tornaram os procedimentos ablativos do sistema nervoso central mais seguros (Kitchen *et al.*, 1993, Benabid *et al.*, 1998). Com a introdução da ventriculografia associada à cirurgia estereotáctica, e, posteriormente, de forma menos invasiva, a estereotomografia, a precisão e a seletividade dos procedimentos encefálicos aumentou, havendo melhora dos resultados. Paralelamente, o aperfeiçoamento da informática e de sua aplicação na área médica refletiu no progresso de técnicas de reconstrução de imagens de estereotomografia computadorizada do encéfalo e de sua fusão com atlas de estereotaxia, tornando o método de localização anatômica mais acurado. O domínio de algoritmos de correção matemática de distorções de imagem de ressonância magnética e a fusão com a tomografia computadorizada adicionaram aos métodos de localização anatômica a possibilidade de visualizar estruturas e núcleos no parênquima cerebral, possibilitando a determinação de alvos por visão direta (Bertrand *et al.*, 1969).

Apesar do aprimoramento das técnicas de localização de alvos, ainda se observavam que procedimentos ablativos realizados em doentes com pouca reserva funcional ou, quando aplicados bilateralmente, continuavam associados a várias complicações neurológicas irreversíveis. Entretanto, a descoberta do efeito da aplicação da estimulação elétrica contínua de alta frequência, a qual poderia mimetizar os efeitos de uma lesão, mas com o benefício da reversibilidade, abriram-se novos horizontes para o tratamento de sintomas bilaterais nos indivíduos com doença de Parkinson avançada. Utilizando eletrodos de estimulação elétrica cerebral e geradores de corrente elétrica implantáveis, propôs-se a estimulação elétrica crônica como uma alternativa às lesões para o tratamento destes doentes. Enquanto implantes no tálamo (Alesch *et al.*, 1995) revelaram-se eficazes no tratamento do tremor, no globo-pálido, mostraram-se eficazes no tratamento da rigidez, oligocinesia, tremor e discinesias induzidas pela levodopa (Baron *et al.*, 1996). O fato da estimulação do núcleo subtalâmico melhorar os sintomas cardinais da doença de Parkinson (Aziz *et al.*, 1991), incluindo as alterações axiais e de marcha, fez com que este método se tornasse o alvo preferencial no tratamento cirúrgico desta condição (Limousin *et al.*, 1998). Desta forma, a natureza conservadora e reversível da neuroestimulação e a possibilidade de ajustes dos parâmetros de estimulação de acordo com as necessidades clínicas dos doentes ao longo do tempo tornaram-na um instrumento seguro e eficaz, além de isentar das complicações das cirurgias ablativas bilaterais (Lozano e Mahant, 2004).

No Brasil, o desenvolvimento da cirurgia funcional para tratamento de distúrbios do movimento iniciou-se com as cirurgias estereotácticas ablativas desde a década de 1960, no Rio de Janeiro, e, logo depois, em São Paulo. De forma pioneira, a estimulação cerebral profunda para tratamento de movimentos anormais foi realizada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, pelo Professor Manoel Jacobsen Teixeira (Teixeira e Fonoff, 2004).

3.2 Epidemiologia

A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum na população mundial (Olanow *et al.*, 2009). Estima-se que cerca de cinco milhões de pessoas em todo do mundo possuam a doença. Afeta cerca de 0,3% da população geral e 1% a 2% da população acima dos 60 anos (de Lau e Breteler, 2006). No Brasil, em estudo epidemiológico realizado na cidade de Bambuí, em Minas Gerais, encontrou-se uma prevalência de 3,3% em pessoas acima de 65 anos (Barbosa, 2005). A incidência varia de 5 a 20 casos por 100.000 habitantes ao ano (Rajput *et al.*, 1984; Twelves *et al.*, 2003). A prevalência pode variar de 10 a 405 casos por 100.000 habitantes. Tal diferença, provavelmente, se deve a variações nos critérios diagnósticos e à faixa etária pesquisada (Zhang e Román, 1993).

A DP não é uma causa de morte *per se*, embora doentes seriamente debilitados pelas complicações motoras possam apresentar aspirações e quedas na doença avançada. Indivíduos com DP têm cerca de 3 vezes maior risco de óbito quando comparados com indivíduos do mesmo sexo e idade (Uitti *et al.*, 1993; Xu *et al.*, 2010). Indivíduos acometidos entre 70 e 89 anos têm a expectativa de vida reduzida em 8 anos (Morens *et al.*, 1996), embora, em estudos mais recentes, essa mortalidade parece ter sido reduzida (Mylne *et al.*, 2009). Outro fator que pode ser relacionado à menor sobrevida nesses indivíduos é a maior incidência de câncer na DP, principalmente nos portadores da mutação LRRK2 (Agalliu *et al.*, 2015). Há poucos dados sobre a mortalidade na era pré-levodopa (Poewe, 1999). Fatores clínicos, como ausência de tremor, predomínio de sintomas axiais, alterações cognitivas e alucinações, são relacionados à menor sobrevida nesses doentes (Elbaz *et al.*, 2003; Marras *et al.*, 2005; Lo *et al.*, 2009).

A idade é o único fator de risco inequívoco para a DP. De forma geral, o risco para o desenvolvimento da doença aumenta com a idade (Mayeux *et al.*, 1995; Morens *et al.*, 1996). Alguns estudos mostraram certa redução da incidência em pessoas após os 80 anos (Fall *et al.*, 1996; Kuopio *et al.*, 1999), entretanto, esta queda na incidência pode refletir na dificuldade muitas vezes encontrada em diagnosticar a DP na faixa etária avançada. Especialmente em

doentes com mais de 80 anos, as morbidades associadas, como a demência, podem dificultar o diagnóstico correto.

Alterações em relação ao sexo foram observadas em estudos populacionais sobre prevalência e incidência da DP. Um predomínio da doença no sexo masculino foi relatado em diversos estudos (Mayeux *et al.*, 1995; Fall *et al.*, 1996; Kuopio *et al.*, 1999). Esta achado não é tão consistente quanto o fator idade, existindo divergências dependendo do estudo (Rajput *et al.*, 1984; Schoenberg *et al.*, 1988). No Japão, a prevalência é maior nas mulheres (Kusumi *et al.*, 1996). Estudos americanos mostraram que a DP é duas vezes mais comuns nos homens (Van Den Eeden *et al.*, 2003). Isto poderia estar relacionado a diferenças genéticas, relacionadas ao cromossomo X, fatores ambientais, ou mesmo influências hormonais.

Acredita-se que houve um aumento da incidência da DP nos últimos anos. É possível que muito desse aumento seja secundário à maior sobrevivência da população, mas, mesmo quando o fator envelhecimento é considerado, encontra-se maior incidência, como mostrou estudo finlandês entre 1971 e 1992 (Kuopio *et al.*, 1999), o que dá indício de que algum fator ambiental possa estar envolvido na fisiopatologia da doença.

Em termos geográficos, a prevalência da DP parece variar muito, talvez, em virtude da metodologia da coleta dos dados, mas, em parte, fatores ambientais e genéticos devem ser responsáveis por tais diferenças. A incidência na Itália é de 8/100.000 habitantes, enquanto que na Inglaterra temos mais que o dobro, 18/100.000 (Twelves *et al.*, 2003). Outro estudo mostrou diferença ainda maior entre países, com 18/100.000 na China contra 234/100.000 no Uruguai (Zhang e Román, 1993).

A causa da DP, provavelmente, é multifatorial, com fatores genéticos, fatores relacionados à idade e fatores ambientais envolvidos. Estudos de casos-controle mostraram maior incidência da DP em indivíduos da mesma família (Autere *et al.*, 2000; Payami *et al.*, 1994). Entre as formas com herança mendeliana, a mutação do gene LRRK2 é a mais comum, contribuindo para cerca de 1-2% dos casos nos Estados Unidos, mas, em judeus Ashkenazi, formas geneticamente determinadas, como o LRRK2 G2019S, podem atingir de 15 a 40% dos doentes (Lesage *et al.*, 2010).

Fatores ambientais que poderiam estar associados à DP são descritos desde os anos 80, principalmente após *clusters* de parkinsonismo induzidos por uma neurotoxina piridina, a MPTP, posteriormente utilizada para induzir parkinsonismo em modelos animais. Outros fatores, como solventes, pesticidas e metais também foram relacionados à indução de sintomas parkinsonianos. Fatores relacionados à “proteção” contra a DP, relacionados ao estilo de vida de algumas pessoas, também são conhecidos. Dentre eles, o tabaco e o café foram os mais relacionados. Há uma associação inversa entre o uso do cigarro e o risco de desenvolver DP (Hofman *et al.*, 1989; Chade *et al.*; Mellick *et al.*, 2006). A magnitude dessa redução foi estimada em 40% em uma metanálise (Hernán *et al.*, 2002), com uma relação dose-dependente, embora tal relação não foi confirmada quando a doença é desenvolvida após os 75 anos de idade. Evidências laboratoriais apontam a nicotina como a provável responsável pela proteção, que ocasionaria uma aceleração de certa enzimas e, consequentemente, redução de agentes tóxicos relacionados ao desenvolvimento da DP. O consumo do café também tem relação com a redução do risco da DP (Ross *et al.*, 2000; Ascherio e Chen, 2003), e este benefício parece ser semelhante ao do cigarro. O consumo de chá também mostrou ser benéfico (Hu *et al.*, 2007). A cafeína tem ação no sistema nervoso central como antagonista do receptor adenosina A2A, que está associado à transmissão dopaminérgica (Nehlig *et al.*, 1992). Antagonistas da adenosina A2A têm sido estudados em laboratórios e mostraram que eles bloqueiam os efeitos tóxicos da MPTP em modelos animais (Ulanowska *et al.*, 2005). Outros agentes menos estudados, mas que mostraram ter certo efeito protetor sobre o desenvolvimento da DP foram os anti-inflamatórios não hormonais, os bloqueadores de canais de cálcio, o ácido úrico e as estatinas. A atividade física também foi apontada como tendo efeito positivo na prevenção da doença. A relação temporal desses fatores sobre a proteção à doença ainda estão em estudo, e novas pesquisas serão necessárias para tirarmos maiores conclusões (Ross *et al.*, 2000; Esposito *et al.*; Wahner *et al.*, 2007).

3.3 Fisiopatologia

Apesar de descrita há quase dois séculos e de ser exaustivamente estudada, não se conhece ainda a exata causa e os precisos mecanismos geradores da DP. No entanto, há indícios de que múltiplos fatores, tais como a predisposição genética associada à fatores ambientais, desencadeariam alterações intracelulares que conduziriam à morte neuronal. A importância de se identificar os fatores etiopatogênicos decorre da necessidade de se estabelecer estratégias terapêuticas que promovam a sobrevivência celular, impedindo a progressão da doença.

James Parkinson, em 1817, acreditava que a origem da doença residia, essencialmente, na medula cervical, nas suas membranas e no seu invólucro. Não acreditava que se estendesse ao encéfalo pela inexistência de alterações sensoriais e cognitivas. Desculpou-se da natureza especulativa das suas ideias, mantendo-se com a esperança de ser possível, no futuro, a realização de necropsia para sua melhor compreensão (Parkinson, 1817). Em 1895, Brissaud, pela primeira vez, notou dano na substância negra (Brissaud, 1895). Em 1912, Lewy descreveu anormalidades intracelulares na forma de inclusões hialinas, concêntricas, quase constantemente presentes no núcleo dorsal do vago e no *locus coeruleus* no parkinsonismo idiopático (De Mattos, 1979). Trétiakoff, em 1919, mostrou a constância do descoramento da substância negra em parkinsonianos pós-encefálicos (De Mattos, 1979). Em junho de 1997, Polymeropoulos *et al.* (Polymeropoulos *et al.*, 1997) descreveram a mutação da proteína alfa-sinucleína como causa de DP em algumas famílias de origem italiana e grega. Neste mesmo ano, em agosto, Spillantini *et al.* (Spillantini *et al.*, 1997) demonstraram que o corpo de Lewy apresentava imunorreação para alfa-sinucleína, estabelecendo a importância da agregação proteica na DP. Apesar de serem reconhecidos desde a descrição original, os sintomas não motores não estavam ligados diretamente à patologia da doença, que se mantinha quase que restrita às células dopaminérgicas da porção compacta da substância negra. Braak *et al.* (Braak *et al.*, 2002) desenvolveram o estadiamento para a DP baseados na presença de agregados de alfa-sinucleína (corpos de Lewy neuríticos e globulares) que seguiam uma ordem

previsível, possibilitando a distinção de seis etapas, iniciando pelo bulbo olfativo e núcleo dorsal do vago (estágio 1), passando pela substância negra (estágio 3), até chegar ao neocórtex (estágio 5 e 6) (Quadro 1).

Quadro 1 - Estagiamento de Braak e distribuição neuropatológica da dos corpúsculos de Lewy na doença de Parkinson.

Tipos de Acometimento	Estágios Braak da DP	Distribuição anômica dos corpúsculos de Lewy
Predomínio de alterações no tronco cerebral	1	Bulbo: Lesão do núcleo dorsal dos nervos IX/X núcleo motor e/ou zona reticular intermédia, sistema nervoso neurovegetativo entérico e periférico, medula espinhal, núcleo olfatório anterior.
	2	Tegmento pontino e Bulbo: alterações do estágio 1, mais alteração do núcleo caudal da Rafe, núcleo reticular gigantocelular e complexo nuclear cerúleo-subcerúleo; acometimento do bulbo olfatório.
	3	Mesencéfalo: alterações do estágio 2, mais lesões do mesencéfalo, particularmente em substância negra <i>pars compacta</i> .
Córtex transicional (Límbico)	4	Prosencéfalo basal e mesocórtex: alterações do estágio 3, mais lesões do prosencéfalo. Envolvimento cortical restrito ao mesocórtex temporal (região entorinal) <i>and</i> allocórtex (CA2 hipocampal)
Cortical difuso	5	Neocórtex: alterações do estágio 4, mais lesões em áreas corticais sensoriais associativas do neocórtex e neocórtex pré-frontal.
	6	Néocortex Avançado: alterações do estágio 5, mais lesões em áreas associativas do neocórtex, e áreas pré-motoras e sensoriais e motoras primárias.

Sabe-se, hoje, que a DP é caracterizada pela degeneração progressiva não só do sistema dopaminérgico nigroestriatal, responsável pelos sintomas motores cardinais, mas também pelo envolvimento de muitas outras áreas do sistema nervoso central e periférico (Hornykiewicz, 2002). Estas alterações são associadas à disseminação de corpúsculos de Lewy intracitoplasmáticos causados pela deposição de alfa-sinucleína fosforilada, o principal marcador proteico e biológico da DP e de outras sinucleinopatias (Jellinger, 1991; 2012). As lesões neurodegenerativas são multifocais e afetam o sistema nervoso central, periférico e neurovegetativo, além de muitos outros órgãos, como as

glândulas suprarrenais, retina, coração, pele e plexo mioentérico (Djaldetti *et al.*, 2009). As alterações bioquímicas resultam em quadros clínicos heterogêneos, incluindo variados sintomas não motores (Chaudhuri *et al.*, 2006). Existia a dúvida se os oligômeros de alfa-sinucleína teriam realmente papel na morte celular ou se seriam apenas um epifenômeno, mas, recentemente, sua toxicidade foi demonstrada *in vivo* (Winner *et al.*, 2011), podendo os oligômeros se ligarem diretamente às membranas mitocondriais, ocasionando fragmentação mitocondrial e morte neuronal (Nakamura *et al.*, 2011). Estudos proteômicos em modelos celulares e animais sugerem que a disfunção mitocondrial, a agregação proteica anormal e o estresse oxidativo são os principais fatores contribuintes para DP (Xie *et al.*, 2010). Ainda não está claro porque somente algumas células são afetadas (Dickson *et al.*, 2008) e qual o papel da inflamação na neurodegeneração na DP (Lee *et al.*, 2009). Embora modelos genéticos, experimentais e estudos *in vitro* tenham contribuído para os mecanismos patológicos da DP, diversas questões ainda não estão esclarecidas (Rothfuss *et al.*, 2009).

O marco da neuropatologia na DP é a considerável perda neuronal na substância negra *pars compacta* (SNc) associada à doença dos corpúsculos de Lewy, com perda celular nas regiões caudal e ventrolateral (98%) maior do que na matriz rica em calbindina (CAB), e com progressão alastrante caudo-rostral, látero-medial e ventro-dorsal (Damier *et al.*, 1999; Double *et al.*, 2010). A perda de terminais dopaminérgicos é somatotrópica, primeiramente detectada no putâmen dorsal e caudal, com posterior envolvimento do putâmen ventral e núcleo caudado (Damier *et al.*, 1999). A progressão da hipofunção dopaminérgica estriatal (captação de dopamina no estriado) é altamente correlacionado com a duração da doença e é aproximadamente igual a partir do início dos sintomas na DP. A vulnerabilidade seletiva de neurônios nigrais (A9) ricos em neuromelanina e caspase-3, e pobres em enzimas glicolíticas e CAB, pode estar relacionada com o teor aumentado de ferro, tornando-os susceptíveis ao estresse oxidativo (Lv *et al.*, 2011). A superexpressão celular de alfa-sinucleína aumenta significativamente os níveis de ferro intracelular (Zhou *et al.*, 2001). Concentrações aumentadas de alfa-sinucleína no componente lipídico do pigmento sob condições oxidativas pode desencadear

uma cascata de eventos que levam a grandes agregados intracelulares de alfa-sinucleína e à dispersão do pigmento protetor, levando à morte celular nigral (Halliday *et al.*, 2005; Lv *et al.*, 2011). A degeneração do sistema nigroestriatal causa desnervação no estriado com perda de dopamina, que pode variar de 44% a 98% (Wills *et al.*, 2010).

Nos estágios iniciais da doença, a depleção de dopamina provoca um aumento do número de células dopaminérgicas estriatais (Porritt *et al.*, 2000) que pode ser resultado de uma mudança fenotípica e não necessariamente neurogênese (Tande *et al.*, 2006). Mudanças similares observadas no bulbo olfatório podem refletir um mecanismo compensatório (Mundiñano *et al.*, 2011). Estudos recentes utilizando PET sugerem que os doentes mais jovens com DP têm mecanismos compensatórios mais eficientes do que os mais velhos (Troiano *et al.*, 2009), enquanto estudos com ressonância magnética mostraram alterações volumétricas precoces na substância branca e no estriado (Lee *et al.*, 2011). A perda estriatal de dopamina se correlaciona significativamente com a perda de neurônios dopaminérgicos (Bernheimer *et al.*, 1973). A redução da tirosina hidroxilase (TH), enzima limitante da síntese dopaminérgica e da imunorreatividade do transportador de dopamina (DAT), indica a extensão da perda de neurônios dopaminérgicos e de terminais no estriado, demonstrando estreita correlação com duração e gravidade da disfunção motora (Bernheimer *et al.*, 1973; Pavese *et al.*, 2011). A relativa preservação da captação de F-DOPA no estriado anterior pode refletir um atraso no envolvimento patológico das projeções nigroestriatais, uma vez que a perda de função monoaminérgica em regiões extraestriatais é retardada e ocorre independentemente da disfunção nigroestriatal na DP (Pavese *et al.*, 2011). Entretanto, estudos recentes com SPECT indicaram que a degeneração de neurônios dopaminérgicos não é total, mesmo após muitos anos de doença, com perda mais proeminente no putâmen do que no núcleo caudado (Djaldetti *et al.*, 2011).

A ativação microglial e a perda de terminal dopaminérgico no sistema nigroestriatal na DP precoce sugerem que reações neuroinflamatórias contribuem para o processo degenerativo progressivo (Long-Smith *et al.*, 2009). A alfa-sinucleína tem um papel importante no início e na manutenção da

inflamação na DP (Alvarez-Erviti *et al.*, 2011). Estudos morfométricos revelaram perda maciça de neurônios da SN com atrofia significativa das células restantes nos estágios finais da DP (Rudow *et al.*, 2008). O grupo de neurônios dopaminérgicos A10 – a área tegmentar ventral, núcleo parabrachialis, e núcleo parabrachialis pigmentoso – de projeção para a matriz estriatal, tálamo, áreas corticais e límbicas (sistema mesocorticolímbico) mostram envolvimento menos grave (40-50% de perda celular) (Lv *et al.*, 2011). A região periretrorubral A8, que contém apenas alguns neurônios dopaminérgicos, mas neurônios ricos em CAB, e a substância cinzenta central periventricular mostram pouca ou nenhuma degeneração (Jellinger, 2012). Como os neurônios portadores de corpúsculos de Lewy têm uma vida útil estimada em cerca de 6,2 meses, a perda neuronal de 71% necessária para a manifestação de sintomas motores seria alcançada após, aproximadamente, 20 anos (Greffard *et al.*, 2006), o que está de acordo com a progressão padrão da doença (Riederer *et al.*, 2007). No momento do início dos sintomas motores, a extensão da perda de marcadores estriatais de dopamina excede a de neurônios dopaminérgicos da SN. No momento do diagnóstico da DP, cerca de 30% dos neurônios dopaminérgicos da SN e 50% a 60% de seus terminais axonais foram perdidos (Cheng *et al.*, 2010).

3.3.1 A Fisiopatologia dos circuitos

A DP, atualmente, é vista como uma doença degenerativa multissistêmica, que acomete diferentes circuitos neuronais. Além do clássico acometimento do sistema nigroestriatal, sabe-se que ocorre degeneração neuronal precoce em regiões relacionadas ao controle motor (córtex frontobasal e tálamo intralaminar caudal) e nos neurônios A10 do sistema mesocortical (Halliday *et al.*, 2008).

O envolvimento de outras populações neuronais ocorre em fases mais avançadas da doença ou em certas apresentações clínicas, e inclui perda neuronal em centros colinérgicos do prosencéfalo basal e sistemas mesopontinos (Bohnen e Albin, 2011), sistema hipotalâmico relacionado à

hipocretina (Fronczek *et al.*; Thannickal *et al.*, 2007) e sistemas serotoninérgicos pontomesencefálicos (Halliday *et al.*, 1990). Em outras regiões nas quais se observam aumento da concentração dos corpúsculos de Lewy, há perda neuronal menos pronunciada, incluindo a amígdala (Harding *et al.*, 2002), o núcleo dorsal motor do vago (Kingsbury *et al.*, 2010), o *locus coeruleus* (Hoogendijk *et al.*, 1995) e o neocortex (Pedersen *et al.*, 2005).

Além dos sintomas motores clássicos (bradicinesia, rigidez, tremor de repouso e instabilidade postural), doentes parkinsonianos invariavelmente apresentam diversos sintomas não motores, que estão associados a um mecanismo fisiopatológico mais amplo e que envolve acometimento do tronco cerebral, cortical e de regiões do sistema autônomo. Os principais subtipo clínicos de DP (forma rígido-acinética [RA] e forma tremor dominante [TD]) (Rajput *et al.*, 2008) apresentam padrões morfológicos específicos de importância fisiopatológica, com envolvimento distinto de vias estriatais e cerebello-tálamo-corticais (Jellinger, 2012).

Conceitos atuais sobre a organização dos núcleos da base enfatizam a existência de diversos mecanismos “intrínsecos” que modulam as aferências e eferências, e mantêm a execução normal do movimento. Nos doentes parkinsonianos, este mecanismo de “filtro” encontra-se desajustado e a modulação neuronal é perdida.

Novos modelos fisiopatológicos permitem uma explicação plausível para a origem das características acinéticas na doença de Parkinson, assim como o padrão de resposta ao tratamento medicamentoso e cirúrgico (Figura 1) (Obeso *et al.*, 2008).

Figura 1 - Novo modelo proposto das conexões dos gânglios da base, (Jellinger *et al.*, 2012). A enervação cortical para os gânglios da base dá-se, primariamente, por meio das projeções córtico-estriatais e córtico-subtalâmicas. As projeções primárias dos gânglios da base que retornam ao córtex originam-se no GPi e na SNr, e passam através dos núcleos ventrais talâmicos. Vários circuitos internos ou horizontais controlam a excitabilidade dos gânglios da base, como as projeções dopaminérgicas da SNc para o *striatum* e outros núcleos da base, conexões recíprocas entre GPe e NST com o *striatum*. AG – Ácido Glutâmico, DA – dopamina, D1, D2 – Receptores dopaminérgicos, GABA – ácido gamaminobutírico.

Nos estágios iniciais da DP, a hiperativação dos gânglios da base é sugerida como mecanismo compensatório ao déficit dopaminérgico no circuito motor estriatal (Reetz *et al.*, 2009). O aumento na atividade neuronal estriatal, com diminuição da atividade D1, leva a uma diminuição na atividade na via direta, ao passo que a diminuição da inibição dos neurônios D2 a uma diminuição da atividade nas projeções estriato-palidais (GPe). Posteriormente, esse mecanismo de modulação sofre um desarranjo e a depleção de dopamina leva os núcleos da base a inibirem movimentos gerados pelo córtex, por meio do aumento do ganho na rede GPe-NST-GPi e da redução da atividade nas projeções córtico-putaminais-GPi diretas (Calabresi *et al.*, 2009).

Inclusões de aSyn, alterações neuríticas e perda de neurônios dopaminérgicos no estriado aumentam com a progressão da DP (Takeda *et al.*, 2009). A característica fisiopatológica essencial da DP-RA é o aumento das descargas neuronais dos núcleos de saída (GPi e SNr), levando à excessiva inibição dos sistemas motores tálamo-corticais e do tronco encefálico (Obeso *et al.*, 2008).

Alterações nos receptores NMDA e bloqueio na transmissão glutamatérgica favorecem a resistência às drogas e às complicações motoras (Ahmed *et al.*, 2011). A dopamina endógena livre pode induzir a hiperestimulação relativa dos receptores dopaminérgicos, o que pode contribuir para o desenvolvimento de flutuações motoras e discinesias com o tratamento com L-dopa. A preservação relativa da matriz estriatal e seus eferentes permite a restituição da transmissão dopaminérgica por substituições de L-dopa e manutenção da função da “alça motora”. Como a progressão da degeneração e o envolvimento de sistemas não dopaminérgicos em estágios mais tardios da doença, ocorre perda de receptores D2 e colinérgicos muscarínicos no estriado. Este desacoplamento de sistemas receptores é considerado a maior causa do surgimento de resistência a drogas para os sintomas motores, assim como, de efeitos adversos relacionados à dopamina (discinesias e flutuações motoras) (Bagetta *et al.*, 2010). A discinesia é fortemente relacionada à dosagem de L-dopa por meio da perda da despotencialização sináptica. Espreado de terminações dopaminérgicas e diminuição de DAT podem contribuir para o aumento da liberação e *turnover* de dopamina, além do aumento da sensibilidade dos neurônios colinérgicos estriatais à dopamina, predispondo a complicações motoras e discinesias induzidas por dopamina na medida em que a doença progride (Ding *et al.*, 2011). Estudos recentes têm reiterado o papel diferencial dos mecanismos pré e pós-sinápticos, subtipos de receptores de dopamina, receptores glutamatérgicos ionotrópicos, metabotrópicos e sistemas neurotransmissores não dopaminérgicos na fisiopatologia das discinesias induzidas por dopamina (Ahmed *et al.*, 2011).

Estudos clínico-patológicos recentes mostraram que os grupos sem predominância de tremor apresentam uma gradação média significativamente maior de corpúsculos de Lewy corticais do que os demais subgrupos, além de

maiores depósitos de b-amiloide do que o grupo DP-TD de início precoce. Análises de casos, com depósitos de corpúsculos de Lewy comprovados por patologia, confirmaram a ligação entre início bradicinético, declínio cognitivo e deposição de corpúsculos de Lewy no neocórtex (Selikhova *et al.*, 2009).

A DP-TD mostra perda celular total menos pronunciada (média de 69%) na SNc. No entanto, observam-se danos no campo A8 retrorrubral, geralmente preservados na forma rígido-acinética da DP (Jellinger *et al.*, 2003). Essa região projeta-se para a matriz do estriado dorsolateral e tálamo ventromedial, e influencia o efluxo estriatal via SNc e tálamo ao córtex pré-frontal (Figura 1). Em contraste à DP rígido-acinética, os níveis de dopamina no GPi ventral foram normais em doentes com tremor predominante, achado que sugere desequilíbrio funcional entre influências gabaérgicas e dopaminérgicas a favor da dopamina nas partes caudo-ventrais do GPi, o que pode contribuir para o tremor de repouso (Rajput *et al.*, 2008).

Estudos com neuroimagem funcional em doentes com tremor de repouso sugerem aumento da atividade do Vim e disfunção de conexões cerebelares (Elias *et al.*, 2008). Estudos morfométricos demonstraram redução volumétrica do cerebelo em doentes parkinsonianos com tremor de repouso, sugerindo o envolvimento do circuito cerebelo-tálamo-cortical na sua patogênese (Benninger *et al.*, 2009). Déficits nas funções cerebelares nos indivíduos com DP, com excitabilidade diminuída da via cerebelo-tálamo-cortical, podem estar envolvidos na geração da transmissão do tremor postural, ao passo que os tremores de repouso e postural na DP são mediados por diferentes vias neuronais (Ni *et al.*, 2010). O tremor de repouso pode também resultar da interação patológica entre os gânglios da base, em particular, disfunção palidal, e o circuito cerebelo-talâmico (Helmich *et al.*, 2011), o que tem sido evidenciado por estudos recentes com PET-FDG (Mure *et al.*, 2011). Isso tem trazido implicações consideráveis para o tratamento estereotático do tremor (ECP do Vim) (Volkmann, 2008).

Os dados acima sugerem que tanto a rigidez quanto o tremor são gerados por mecanismos dos gânglios da base a jusante, que tentam compensar a acinesia. A relação mais forte entre rigidez e acinesia, oposta à natureza mais “independente” do tremor parkinsoniano, pode indicar que rigidez e tremor

sejam gerados por mecanismos diferentes, com a fisiopatologia do tremor na DP, permanecendo ainda menos conhecida (Hallett e Deuschl, 2010).

3.4 Diagnóstico clínico e métodos de imagem

O diagnóstico da DP é, essencialmente, fundamentado em dados clínicos. Os exames complementares têm como maior finalidade descartar condições que possam confundir o quadro neurológico. Conforme critérios propostos pelo *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* (Gibb e Lees, 1988), o diagnóstico da DP envolve três passos: i) a caracterização da síndrome parkinsoniana; ii) a identificação da causa do parkinsonismo e, portanto, a exclusão de formas secundárias decorrentes de causas específicas e de formas atípicas de parkinsonismo relacionadas a afecções neurodegenerativas da meia idade e a doenças degenerativas ou metabólicas de causa genética de início nas primeiras décadas de vida; iii) a confirmação do diagnóstico clínico com base na resposta terapêutica à levodopa e na evolução da doença (Brooks, 1998).

O quadro clínico da DP é dominado pela síndrome parkinsoniana, mas, como veremos abaixo, diversos sintomas não motores também podem estar presentes, e, frequentemente, são relacionados ao envolvimento de estruturas fora dos circuitos dos núcleos da base. A síndrome parkinsoniana é caracterizada por: bradicinesia, rigidez, tremor de repouso e instabilidade postural. Pelo menos, dois desses componentes são necessários para caracterização da síndrome.

A bradicinesia pode englobar dificuldade de sustentar movimentos repetidos, fadigabilidade anormal e dificuldade em realizar atos motores simultâneos. A repercussão da bradicinesia pode ser, frequentemente, observada na marcha (redução do balanço passivo dos membros superiores), na escrita (micrografia) e na fala (hipofonia). Um fenômeno clinicamente associado à bradicinesia é o *freezing*, ou bloqueio, que, geralmente, afeta a marcha (Munhoz *et al.*, 2010).

A rigidez, ou hipertonia plástica, acomete, preferencialmente, a musculatura flexora, determinando alterações típicas da postura, com anteflexão do tronco e semiflexão dos membros (postura simiesca) (Munhoz *et al.*, 2010).

O tremor de repouso, exacerbando-se durante a marcha, esforço mental e situações de estresse emocional, frequentemente varia de quatro a seis ciclos por segundo, e costuma envolver preferencialmente as mãos, levando a alternância entre pronação e supinação, ou flexão e extensão dos dedos (Munhoz *et al.*, 2010).

A instabilidade postural é decorrente da perda de reflexos de readaptação postural. Esse distúrbio, que não é incomum em fases iniciais de evolução da DP, eventualmente evidenciando apenas alterações bruscas da direção da marcha, posteriormente, pode agravar-se e determinar quedas frequentes. A presença de instabilidade postural em fase precoce da DP é um elemento contra o diagnóstico da doença e sugere uma das formas de parkinsonismo atípico. Na DP, a síndrome parkinsoniana acomete, inicialmente, um hemicorpo, geralmente, iniciando-se pelo membro superior e, na evolução, estende-se para o outro lado. O parkinsonismo manifestado com os seus componentes clássicos, geralmente, não oferece maiores dificuldades para o diagnóstico. Desses componentes, o que leva mais ao reconhecimento é o tremor, presente em até 70% dos doentes na fase inicial da doença. Entretanto, em casos em que apenas a bradicinesia e a rigidez (síndrome rígido-acinética) estão presentes, a identificação da síndrome parkinsoniana é mais difícil. Na DP de início precoce (quando surge antes do 40 anos de idade), a apresentação com a forma rígido-acinética, por vezes, associada a fenômenos distônicos, é mais frequente.

Deve-se considerar que as manifestações não motoras, tais como hiposmia, constipação intestinal, depressão e transtorno comportamental do sono REM, muitas vezes, já estão presentes quando a síndrome parkinsoniana se instala, e a sua identificação pode ser útil como auxílio diagnóstico da DP (Takeda *et al.*, 2009).

A boa resposta às drogas de ação dopaminérgica, especialmente a levodopa, é um critério de suporte para o diagnóstico da DP. Entretanto,

doentes com outras doenças que se manifestam com parkinsonismo podem apresentar resposta positiva a essas drogas, ainda que inferior à observada na DP.

A evolução da DP é lenta e, com o tratamento, os doentes mantêm-se independentes, pelo menos, nos cinco primeiros anos após a instalação das manifestações motoras. Portanto, diante de uma evolução desfavorável, com limitações motoras importantes após poucos anos do início da doença, deve-se rever possíveis causas de parkinsonismo secundário ou atípico (Burke *et al.*, 2008; Lo *et al.*, 2009).

Os exames de neuroimagem estrutural (TC e IRM) são de grande utilidade na diferenciação entre DP e as síndromes parkinsonianas de diversas etiologias. Os exames de neuroimagem funcional, como o PET (Pavese *et al.*, 2011) ou SPECT (Sommer *et al.*, 2004), utilizando-se de marcadores de transportador de dopamina (DAT), podem auxiliar nesta distinção.

Anormalidades da ecogenicidade na SN demonstráveis por ultrassonografia transcraniana têm sido descritas em indivíduos com DP. Mais de 90% dos indivíduos com DP apresentam esse tipo de anormalidade, que também pode ser visto em 10% dos controles (Bor-Seng-Shu *et al.*, 2012). Esses métodos de imagem são particularmente importantes na diferenciação entre DP e tremor essencial.

O exame do olfato, por meio de testes padronizados, é outro meio auxiliar no diagnóstico da DP, e está definitivamente comprovado que, no início dos sintomas motores, a grande maioria dos doentes apresenta hiposmia, o que não ocorre em doentes com parkinsonismo atípico (Silveira-Moriyama *et al.*, 2008). Há, ainda, perspectivas promissoras quanto à aquisição de IRM por meio da tractografia que, conforme estudos preliminares indicam, pode mostrar alterações da SN em indivíduos com DP (Vaillancourt *et al.*, 2009). Outra técnica em desenvolvimento é a aferição em fluídos biológicos de marcadores e proteínas envolvidas na etiopatogenia da doença, como a alfa-sinucleína (Foulds *et al.*, 2013).

3.5 Os sintomas não motores

A DP é, atualmente, reconhecida como uma doença multissistêmica com comprometimento motor e não motor. A diversidade clínica desses sintomas reflete um amplo acometimento neuroquímico e anatômico que ocorre ao longo do curso da doença, com envolvimento não somente do sistema nigroestriatal, mas também áreas serotoninérgicas, noradrenérgicas e colinérgicas, principalmente no tronco cerebral (Djaldetti *et al.*, 2009). Por meio de estudos observacionais, diversos SNM afetando o olfato, o humor, o sono e o sistema nervoso autônomo foram relacionados tanto ao desenvolvimento tardio como precoce da DP. Senso assim, o reconhecimento desses sintomas, especialmente no contexto prodrômico da doença e na DP inicial, levou-se ao questionamento dos critérios diagnóstico da doença e, principalmente, a tentativa de identificação de biomarcadores e de populações sobre o risco de desenvolver a DP, com o objetivo de se desenvolver terapias neuroprotetoras (Xu *et al.*, 2010).

O número e a gravidade dos SNM estão associados ao tempo de doença do doente, embora possam surgir em qualquer estágio. A demência e a psicose geralmente aparecem em fases mais tardias do curso da doença, e outros, como as alterações do sono e alterações autonômicas, podem ser precoces. Nos últimos anos, tem sido dada grande importância a esses sintomas, que acarretam comprometimento importante na qualidade de vida dos doentes e dos cuidadores. A frequência dos SNM pode chegar a 96% dos doentes, dependendo do estágio em que são avaliados (Seki *et al.*, 2013). Dentre os mais comuns destacam-se a fadiga, dor, insônia, sialorreia, urgência urinária, noctúria, e dificuldade de concentração (Storch *et al.*, 2013). A prevalência dos SNM também esteve associada com os subtipos da DP, sendo mais comumente encontrados em doentes com instabilidade postural e alteração da marcha (Seki *et al.*, 2013). Isso sugere uma possível ligação entre os sistemas não dopaminérgicos, particularmente o colinérgico, envolvidos nas alterações da marcha e nas alterações cognitivas (Witjas *et al.*, 2002).

Vários SNM podem surgir antes dos sintomas cardinais da DP e são denominados de sintomas pré-motores. Tais sintomas refletem as alterações neuropatológicas existentes anos antes do doente desenvolver a síndrome motora. Entre eles, o distúrbio comportamental do sono REM (DCSREM) é o mais associado à chance de desenvolver DP. Estudo mostrou uma chance de 38% de desenvolver DP após 5 anos do DCSREM (Arnulf *et al.*, 2000). Mais anos de seguimento estão associados à chance de 81% de desenvolver alguma doença degenerativa, principalmente alfa-sinucleinopatias. Essa alta taxa de conversão para DP tem extrema importância no desenvolvimento de terapias neuroprotetoras, sendo, talvez, estes doentes candidatos à terapia neuroprotetora futuramente (Lang *et al.*, 2013). Estudos prospectivos em doentes com DCSREM que apresentam alterações na captação de dopamina em imagem funcional, no ultrassom transcraniano, no PET, com alterações do olfato e diminuição da visão de cores, podem servir para distinguir indivíduos com maior risco de desenvolver DP ou doença de Lewy (Sommer *et al.*, 2004; Lang *et al.*, 2013).

A hiposmia está presente em até 85% dos indivíduos com DP, e isso pode ser aferido no início da doença. Indivíduos com hiposmia detectável pelo *sniff-test* apresentam cinco vezes mais chance de desenvolver DP e onze vezes de apresentarem corpos de Lewy na autópsia (Sommer *et al.*, 2004; Silveira-Moriyama *et al.*, 2008). A presença de hiposmia está associada à presença de outros SNM, como constipação, ansiedade, depressão e DCSREM. A constipação foi constatada em mais de 15 anos precedendo a DP, podendo ela ser um dos sintomas mais precoces na DP (Tolosa *et al.*, 2007).

A ansiedade e a depressão são relativamente comuns na DP, podendo ocorrer em até 30% dos doentes, inclusive nos estágios iniciais. Os distúrbios de humor podem inclusive anteceder o quadro motor em alguns anos. Estudos mostram que, geralmente, os distúrbios do humor antecedem por poucos anos o diagnóstico da DP, e a presença deles pode estar relacionada a uma chance duas vezes maior de desenvolver DP nos próximos 5 anos (Wolters e Braak, 2006; Tolosa *et al.*, 2007; Jarcho *et al.*, 2012). O próprio doente com DP tem a tendência de ter um perfil mais ansioso que a população em geral (Lang *et al.*, 2013).

As alterações cognitivas são frequentes na DP, e estudos mostram que o comprometimento cognitivo não necessariamente está relacionado aos estágios mais tardios da doença (Marinus *et al.*, 2002). Caracteristicamente, inicialmente, ocorre déficit de atenção, disfunção executiva e deficiências da fluência verbal e visuoespacial, o que se relaciona a alterações nos circuitos dopaminérgicos frontais subcorticais e corticais posteriores. A prevalência de comprometimento cognitivo leve na DP *de-novo* (antes de iniciar o tratamento) varia de 19 a 36% (Tolosa *et al.*, 2007). Alterações amnésticas também são frequentes, e a depressão é maior nos grupos com alteração cognitiva. Os fatores preditores de demência na DP são a idade avançada, alteração da fluência semântica e visuoespacial no início da doença (Wills *et al.*, 2010). Após 5 anos de evolução, 50% dos doentes são diagnosticados com comprometimento cognitivo leve (Witjas *et al.*, 2002).

Alterações relacionadas ao sono e à sonolência excessiva diurna são problemas comuns na DP, relacionadas à doença em si, ao sono entrecortado, às drogas dopaminérgicas, entre outros. Indivíduos em uso de drogas dopaminérgicas classicamente apresentam maior sonolência quando comparados a parkinsonianos virgens de tratamento, porém estudos mostraram que a própria doença é fator de risco para sonolência excessiva (Arnulf *et al.*, 2000). Conforme discutido previamente, a presença de DCSREM está relacionada ao desenvolvimento de declínio cognitivo (Storch *et al.*, 2013).

Distúrbios compulsivos, como apostas compulsivas, compras, hipersexualidade e hiperfagia, são encontrados em 14% dos indivíduos com DP, estando fortemente associados ao uso de agentes dopaminérgicos (Evans *et al.*, 2009). Outros fatores também estão associados, como história familiar de compulsão, início da doença em adulto jovem e distúrbios cognitivos associados (Evans *et al.*, 2009). Distúrbios compulsivos também foram associados à depressão e à sua magnitude (Daniele *et al.*, 2003; Evans *et al.*, 2009).

A disautonomia pode acompanhar os indivíduos com DP desde o início da doença e são mais comuns quando comparados aos controles (Storch *et al.*, 2013). Sialorreia, urgência urinária, noctúria, sudorese excessiva e constipação são frequentes, acometendo 40-60% dos doentes. A hipotensão postural

costuma surgir com o curso da doença, e, comumente, está associada à menor qualidade de vida (Witjas *et al.*, 2002; Chaudhuri *et al.*, 2006; Zibetti *et al.*, 2007; Storch *et al.*, 2013).

3.5.1 A dor na doença de Parkinson

Diversos estudos epidemiológicos demonstraram que a dor afeta entre 40 a 85% dos indivíduos com DP, dependendo da faixa etária e do comprometimento funcional (Beiske *et al.*, 2009; Broen *et al.*, 2012), e está associada a uma redução significativa da qualidade de vida destes doentes quando comparada aos doentes sem dor (Quittenbaum e Grahn, 2004). O mecanismo exato da dor não é bem compreendido, mas estudos recentes consideram que ela não é somente secundária a alterações relacionadas ao quadro motor na DP (Chudler e Dong, 1995; Spielberger *et al.*, 2011). É bem conhecido que o *status* motor (bradicinesia, rigidez, distonia) pode causar ou agravar a dor nestes doentes (Beiske *et al.*, 2009). O *status* motor pode ser controlado por meio de alterações nas medicações dopaminérgicas ou da estimulação cerebral profunda. Entretanto, uma boa parte dos doentes permanece com dor mesmo após os ajustes das medicações e da melhora motora. Evidências crescentes sugerem que alterações patológicas fora dos locais dopaminérgicos no SNC possam estar relacionadas às alterações não motoras, em particular, a dor; sendo assim, muitos SNM não respondem ao tratamento dopaminérgico.

Estudos mostram que a dor está presente em todas as fases da doença. Nos estágios iniciais, a dor foi tida como o pior SNM (Chaudhuri *et al.*, 2010). A dor na DP tende a afetar mais o lado que, inicialmente, era mais acometido pelos sintomas motores (Perrotta *et al.*, 2011).

A dor e sua associação com o início da DP, assim como a presença de outras etiologias para a dor, foi classificada de acordo com Nègres-Pagès *et al.* em dor relacionada à DP e dor não relacionada à DP (dor associada a outra causa não relacionada à DP) (Nègre-Pagès *et al.*, 2008b). A dor relacionada à DP é subdividida em dor diretamente relacionada (quando a DP é a causa da

dor) ou indiretamente relacionada (quando a DP agrava uma dor pré-existente). A dor diretamente relacionada à DP deve ser suspeitada quando ela é pior no lado mais afetado pelo parkinsonismo, ou quando há uma relação temporal entre o início da dor e a DP. Em alguns casos, sabe-se que a dor pode preceder anos o aparecimento dos sintomas motores, frequentemente no lado mais acometido, posteriormente, pela bradicinesia, sendo comum nas regiões lombares e no ombro (Lozano *et al.*, 2002; Ford, 2010; Cury *et al.*, 2014). Exemplo de dor relacionada à DP inclui a dor associada a flutuações motores (relacionada à distonia ao levantar ou à discinesia de pico de dose) e ao “wearing-off” (perda progressiva da duração do efeito da levodopa com a progressão da doença, comumente visto pela manhã ou em períodos noturnos). A intensidade da dor também pode flutuar ao longo do dia, mas sem correlacionar com os sintomas motores, como em casos da dor neuropática (central ou periférica), visceral e dores musculares, assim como em doentes com a síndrome das pernas inquietas (Tinazzi *et al.*, 2006). Tais oscilações podem estar relacionadas a flutuações da dopamina em áreas não motoras do SNC e podem ser aliviadas com a reposição de dopamina, mesmo sem considerar alterações nos sintomas motores (Tinazzi *et al.*, 2006; Lim *et al.*, 2008).

A dor na DP é classificada de acordo com cinco categorias: musculoesquelética, radicular, distônica, central e secundária à acatisia (Ford, 1998) (Quadro 2). As mais comumente encontradas são a musculoesquelética e a distônica (Ford, 2009). A dor central é comumente descrita como uma sensação difusa de queimação, não relacionada com lesão do sistema nervoso periférico. A dor central pode envolver diferentes partes do corpo e está frequentemente associada a alterações autonômicas (Ford, 1998). Estudo norueguês mostrou que, entre os doentes com dor, 70% apresentavam dor musculoesquelética, 40% dor distônica, 20% radicular e 10% dor central (Beiske *et al.*, 2009).

Quadro 2 – Descrição dos tipos de dor relacionados à doença de Parkinson

Tipo de dor	Características
Musculoesquelética	Referida, muitas vezes, como câimbras, rigidez, dor nas articulações e nos músculos que pode ser melhorada por meio de exercício, fisioterapia ou tratamento dopaminérgico, sem a presença de movimentos distônicos. Ela pode secundária à falta de mobilidade dos membros e das articulações afetadas, além de causar deformidade da postura.
Distônica	Dor associada com movimentos distônicos (por exemplo, movimento sustentado de contração forte, levando a posturas anormais e deformidades) que, geralmente, ocorre durante o "off" (por exemplo, distonia matinal), e é melhorada pelo tratamento dopaminérgico.
Radicular	Tipo de dor que pode ser atribuída a lesões de raízes ou nervo periférico.
Central	Dor geralmente descrita como uma sensação de queimação, não relacionada à lesão do sistema nervoso periférico. Pode acometer diferentes partes do corpo (região facial, abdominal e genital) e está frequentemente associada a alterações do sistema nervoso autônomo, com diferentes sensações viscerais, variando com o <i>status</i> dopaminérgico.
Acatísia	Sensação de desconforto subjetivo, com inquietação e necessidade de se movimentar. Pode flutuar com os efeitos medicamentosos e, eventualmente, melhorar com medicamentos dopaminérgicos.

3.5.2 O papel dos gânglios da base na nocicepção e na dor

Duas vias dopaminérgicas principais são bem reconhecidas. A via nigroestriatal dopaminérgica projeta-se da substância negra para o estriado dorsal, incluindo o globo pálido, o putâmen e o caudado. Esta via, que está comprometida na DP, tem uma função bem estabelecida na integração e no controle motor-sensorial (Berger *et al.*, 1991). A via mesocorticolímbica é composta por neurônios que se projetam da área tegmentar ventral no mesencéfalo para áreas subcorticais, como o núcleo accumbens, o tálamo e a amígdala (Le Moal and Simon, 1991; Sánchez-González *et al.*, 2005). Diferentes projeções da área tegmentar ventral também inervam estruturas corticais, como a área motora, o córtex pré-frontal e o cíngulo anterior (Simon *et al.*, 1979; Schultz, 1998). Novas vias dopaminérgicas vêm sendo descritas,

como projeções da medula espinhal (lâmina II) para o globo pálido (Russmann *et al.*, 2003). Como consequência, há uma sobreposição entre estruturas cerebrais inervadas pelo sistema dopaminérgico e regiões envolvidas no processamento da dor, de tal forma que alterações da dopamina nessas áreas poderiam levar a alterações motoras e sensitivas (Saadé *et al.*, 1996; Saadé *et al.*, 1997; Chudler, 1998; Porro *et al.*, 1999; Tashev *et al.*, 2001; Braz *et al.*, 2005). O sistema dopaminérgico e o nociceptivo são mostrados na Figura 2, incluindo vias descendentes facilitatórias e inibitórias da dor. Tais informações têm relevância clínica e ilustram o porquê a suplementação com dopamina pode agir exclusivamente na sensibilidade, independentemente de afetar o quadro motor. A administração de dopamina melhora os sintomas motores e altera limiares sensitivos, mas esses efeitos estão fracamente correlacionados, como será discutido adiante.

Figura 2 - Vias dopaminérgicas e não dopaminérgicas envolvidas no sistema nociceptivo (Cury *et al.*, 2015, *submitted*). Vias dopaminérgicas (azul) incluem projeções dopaminérgicas nigroestriatais a partir do zona compacta da substância negra a estruturas estriatais dorsais, o globo pálido, putâmen e núcleo caudado; e a via dopaminérgica mesocorticolímbica, que é composta de neurônios que se projetam a partir da área do tegmento ventral do mesencéfalo para estruturas subcorticais, como o núcleo accumbens, tálamo, amígdala, e as estruturas corticais, tais como o córtex motor, pré-frontal e o cíngulo anterior. O núcleo hipotalâmico A11 envia projeções inibitórias para a área de transmissão nociceptiva na medula espinal. Vias moduladoras dor rostrocaudal (vermelho, verde e laranja) incluem projeções corticais e subcorticais ao tronco cerebral (vermelho) [PAG, *locus coeruleus* e bulbo rostral ventromedial], e noradrenérgicas (verde) e serotoninérgicas (laranja) à medula espinal. Há uma sobreposição substancial entre as regiões encefálicas dopaminérgicas e aquelas comumente implicadas no processamento da dor. Abreviaturas: mc = córtex motor; mPFC = córtex medial pré-frontal; acc = giro do cíngulo anterior; t = tálamo; gp = globo pálido; sn = substância negra; amy = amígdala; vta = área do tegmento ventral; hy = núcleos hipotalâmicos; cn = núcleo caudado; p = putâmen; ic = córtex insular; nac = núcleo accumbens; A11 = núcleos hipotalâmicos; pag = substância cinzenta periaquedutal; lc = lócus ceruleus; RVM = bulbo rostral ventromedial; DA = dopamina, NA = noradrenalina, 5-HT = serotonina, gânglios DRG = gânglio da raiz dorsal, PN = neurônio de projeção.

A organização funcional dos gânglios da base é caracterizada por diversas estruturas anatômicas interconectadas, além de vários circuitos paralelos (Draganski *et al.*, 2008). Aferências sensoriais atingem áreas em comum nos gânglios da base (Chudler *et al.*, 1995; Márkus *et al.*, 2008) que servem como um importante ponto de integração e de respostas comportamentais a estímulos internos e externos (Márkus *et al.*, 2008). Os gânglios da base também recebem aferências de estruturas corticais e do tálamo (Haber e Calzavara, 2009). Como esta informação é processada ainda é desconhecido, mas os circuitos dos gânglios da base estão em uma posição única para relacionar e integrar informações corticais, e aumentar a velocidade e a acurácia do processamento de tarefas (Leyden e Kleinig; Prodoehl *et al.*, 2008; Borsook *et al.*, 2010). As vias nociceptivas que atingem os gânglios da base derivam de duas fontes principais: (1) vias aferentes do sistema nociceptivo espino-gânglios da base e espino-talâmico-gânglios da base, e (2) vias corticais e subcorticais que contribuem para a alça gânglios da base-tálamo-córtex (Baev, 1995). As regiões corticais envolvidas no *feedback* dessas alças desempenham papel importante na modulação e no processamento da dor. Tais áreas incluem o lobo frontal, parietal, ínsula e hipocampo (Borsook *et al.*, 2010). Diversas linhas de pesquisa propondo neuromodulação dessas áreas vêm sendo estudadas para o alívio da dor e mudança do limiar de dor (Picarelli *et al.*, 2010; Mylius *et al.*, 2012).

É bem estabelecido que opioides endógenos participam na modulação dos sistemas nociceptivos (Zubieta *et al.*, 2001; Fields, 2007) e estudos recentes mostraram que a dopamina é um importante modulador central da percepção dolorosa (Fields, 2007; Leknes e Tracey, 2008; Baliki *et al.*, 2010). Enquanto há diversas evidências sobre o papel da dopamina na medula espinhal na nocicepção (Jensen e Smith, 1982; Jensen e Yaksh, 1984; Fleetwood-Walker *et al.*, 1988; Liu *et al.*, 1992), diversos estudos vêm demonstrando que a dopamina supraespinhal tem papel crucial no controle da dor (Ben-Sreti *et al.*, 1983; Altier and Stewart, 1998; Magnusson and Fisher, 2000) (Figura 2). A liberação estriatal de dopamina correlaciona-se positivamente com alterações sensitivas e afetivas após estímulos dolorosos tônicos em indivíduos saudáveis (Scott *et al.*, 2006; Wood *et al.*, 2007).

3.5.3 Processamento central da dor

Por algum tempo, postulou-se que a dor na DP seria “musculogênica”, secundária a contrações musculares prolongadas, rigidez e posturas anormais (Snider *et al.*, 1976; Goetz *et al.*, 1986). Entretanto, esse modelo é simplista e não consegue explicar diferentes síndromes dolorosas na DP. Primeiro, há doentes que apresentam rigidez importante, mas não têm dor. Goetz e colaboradores reportaram que a gravidade da DP não diferia entre doentes com ou sem dor (Goetz *et al.*, 1986). Segundo, a dor pode preceder os sintomas motores em uma proporção significativa dos doentes (Lozano *et al.*, 2002). Terceiro, há diversos relatos de doentes que fizeram palidotomia e que, mesmo após importante melhora motora, mantinham a mesma intensidade da dor (Honey *et al.*, 1999). Sendo assim, a dor na DP não pode ser totalmente explicada pela intensidade dos sintomas motores, como rigidez, tremor e distonia (Chudler e Dong, 1995; Ford, 2010). As avaliações quantitativas da sensibilidade e exames de neuroimagem mostraram limiares de dor reduzidos e ativação cortical anormal na DP (Djaldetti *et al.*, 2004; Gerdelat-Mas *et al.*, 2007b; Mylius *et al.*, 2009). Quando comparados com indivíduos saudáveis, o reflexo de flexão nociceptiva (RFN), o limiar de dor elétrica (LDE), o limiar de dor ao frio (LDF) e o limiar de dor ao calor (LDC) foram menores em indivíduos com DP (Spanagel *et al.*, 1992; Chudler, 1998; Mylius *et al.*, 2009), sugerindo uma disfunção central do sistema modulatório da dor na DP. A dopamina e a estimulação encefálica profunda alteram a percepção da dor, aumentando os limiares de detecção de dor e a retirada da dopamina resulta na ativação generalizada do córtex sensorial em resposta a estímulos dolorosos, alterando o processamento de informações sensoriais na DP (Battista e Wolff, 1973; Gerdelat-Mas *et al.*, 2007b). Um modelo original foi proposto recentemente para explicar a dor central primária na DP (Juri *et al.*, 2010). Ele propõe que a depleção da dopamina levaria a uma amplificação intraestriatal das aferências sensoriais, a partir de projeções córtico-estriatais. Coerente com este modelo, a amplitude dos potenciais evocados por laser (PEL) foram maiores em indivíduos com DP com dor central primária do que nos doentes sem dor ou nos controles (Schestatsky *et al.*, 2007). Esta diferença foi observada durante a

condição “off”, enquanto que a amplitude do PEL voltou aos valores normais durante o período “on”, sustentando a ideia da modulação dopaminérgica no processamento da dor central na DP. Este modelo pode ser estendido para explicar a ocorrência de outras síndromes dolorosas na DP, além de dor central.

3.5.4 Os efeitos da dopamina sobre a sensibilidade e a dor na doença de Parkinson

Os indivíduos com DP que apresentam dor podem ter os limiares de dor menores quando comparados aos que não apresentam dor (Djaldetti *et al.*, 2004). A administração de levodopa aumentaria este limiar nesses doentes, sem apresentar qualquer efeito sobre os limiares de sensibilidade em indivíduos saudáveis, sugerindo um provável efeito analgésico central da dopamina (Brefel-Courbon *et al.*, 2005). Séries de estudos que utilizaram o teste quantitativo de sensibilidade (TQS) avaliaram os efeitos da levodopa sobre os limiares sensitivos em doentes sob o uso da medicação (“on-medicação”) e várias horas após a suspensão da medicação (“off-medicação”). O limiar de dor ao frio (LDF) esteve significativamente reduzido nos indivíduos com DP em off-medicação quando comparados com indivíduos saudáveis. A administração de levodopa aumenta o LDC (Brefel-Courbon *et al.*, 2005) e os limiares de dor mecânica (Marques *et al.*, 2013), assim como o limiar de dor ao quente (LDQ) e de tolerância à dor ao quente (Slaoui *et al.*, 2007). O limiar do RIII (que também avalia limiar de dor) também foi significativamente menor em indivíduos com DP quando estavam em “off” medicação, e aumentaram após a administração de levodopa (Gerdelat-Mas *et al.*, 2007b). Os estudos que relacionam os efeitos da dopamina sobre a sensibilidade e a dor em indivíduos com DP estão relacionados no Quadro 3.

Quadro 3 – Descrição dos estudos sobre os efeitos da dopamina sobre a dor e limiares sensitivos em indivíduos com doença de Parkinson e controles.

SC = sensação de calor; LDQ = limiar de detecção do quente; LDF = limiar de detecção de frio; LDoC = limiar de dor ao calor; LDoF = o limiar de dor ao frio; EVA = escala visual analógica.

	N	Desenho do estudo	Avaliação da sensibilidade	Principais resultados
Djaldetti et al., 2004	36	Grupo 1: 36 doentes com DP sem flutuação motora Grupo 2: 15 doentes com DP com flutuação motora Grupo-controle: 28 indivíduos saudáveis Avaliação: Off-medicação. Grupo 2: On-medicação e Off-medicação	Limiares táteis com filamentos de von Frey SC; LDoC	Limiares táteis e SC não diferiram entre os grupos de s e controles. LDC foi menor nos doentes com DP que tinham dor em comparação àqueles que não apresentavam.
Brefel-Courbon et al., 2005	09	Grupo: 36 doentes com DP sem dor Grupo-controle : 09 indivíduos saudáveis Avaliação: On-medicação e Off-medicação	A estimulação térmica em água fria PET-scan	Na condição de off, o limiar de dor em 9 doentes com DP foi significativamente menor do que em 9 controles. A administração de levodopa aumentou significativamente o limiar de dor nos doentes com DP, mas não nos controles. Durante a condição off, houve um aumento significativo na ativação induzida por dor na insula direita, córtex pré-frontal e córtex cingulado anterior esquerdo nos doentes com DP comparado ao grupo-controle. A levodopa reduziu significativamente a ativação nessas áreas.
Slaoui et al., 2007	20	Grupo: 20 doentes com DP Grupo-controle: Nenhum Avaliação: On-medicação e Off-medicação	Limiar de tolerância ao calor LDoC; LDoF	A levodopa aumentou o LDC, LDF e o limiar de tolerância ao calor nos doentes com DP
Gardelat-Mas et al., 2007	13	Grupo: 13 doentes com DP sem dor Grupo-controle: 10 indivíduos saudáveis Avaliação: On-medicação e Off-medicação	Reflexo de flexão nociceptivo (RIII)	O limiar do RIII foi menor nos doentes com DP do que em indivíduos saudáveis na condição off-medicação. A levodopa aumentou significativamente o limiar RIII nos doentes com DP.
Lim et al., 2008	50	Grupo 1: 12 doentes com DP sem flutuação motora ou discinesia Grupo 2: 15 doentes com DP com flutuação motora Grupo 3: 23 doentes com DP com discinesia Grupo-controle: 20 indivíduos saudáveis	LDoF e limiar de tolerância ao frio	LDoF e limiar de tolerância ao frio foram maiores no grupo-controle. Após a administração de levodopa, os doentes com discinesia exibiram um grande aumento no LDF e na tolerância, que estava ausentes no grupo 1. Não houve diferença significativa nos valores referentes à sensibilidade à dor entre os doentes com flutuação e do grupo 1 ou 3. Tal achado sugere que a discinesia e a dor podem compartilhar mecanismos fisiopatológicos comuns na PD.
Nolano et al., 2008	18	Grupo: 18 doentes com DP sem dor Grupo-controle: 30 indivíduos saudáveis Avaliação: On-medicação	Limiar tátil Percepção da dor mecânica LDQ; LDF; LDoC; LDoF	Os doentes com DP apresentaram um aumento significativo no limiar tátil e térmico, e uma redução na percepção da dor mecânica.
Dellapina et al., 2010	25	Grupo 1: 13 doentes com DP sem dor Grupo 2: 12 doentes com DP com dor Grupo-controle: Nenhum Avaliação: On-medicação (após apomorfina) Placebo controlado	Reflexo de flexão nociceptivo (RIII)	A apomorfina não alterou o limiar da dor em comparação ao placebo, assim como ele não influenciou o padrão de ativação cerebral.
Nandhagopal et al., 2010		Grupo: 12 doentes com DP sem dor Grupo-controle: 13 indivíduos saudáveis Avaliação: On-medicação e Off-medicação	EVA; LDC	Não houve diferença na EVA e no LDC entre doentes com DP (off vs on) e o grupo-controle.

O papel da dopamina sobre a modulação da dor no SNC também foi estudado por meio da neuroimagem funcional. Na condição off-medicação, foi observado importante aumento de áreas corticais relacionadas à dor, como a região insular, o córtex pré-frontal e cíngulo anterior, quando comparados ao grupo-controle. A levodopa reduziu a ativação dessas áreas (Brefel-Courbon *et al.*, 2005).

Estudo com potencial evocado mostrou diminuição da amplitude N₂P₂ bilateralmente em doentes com “hemiparkinsonismo” quando comparados a controles (Tinazzi *et al.*, 2008). Doentes sem tratamento medicamentoso prévio apresentaram diminuição da amplitude N₂P₂ somente no lado mais afetado pela doença. A administração de levodopa a indivíduos com DP mas sem dor não alterou a amplitude N₂P₂.

Poucos estudos avaliaram os efeitos de outras medicações antiparkinsonianas sobre a sensibilidade no Parkinson. A apomorfina, um agonista dopaminérgico, não alterou de forma subjetiva e objetiva limiares de dor em indivíduos com DP comparados com o grupo placebo (Dellapina *et al.*, 2011), levantando a possibilidade de que outros neurotransmissores do sistema monoaminérgico, e não o dopaminérgico, poderiam estar envolvidos na modulação da dor. Curiosamente, a injeção de apomorfina intraventricular ou intraestriatal em ratos levou a uma diminuição da dor evocada, seja por estimulação térmica seja por formalina, enquanto que a injeção da haloperidol, um antagonista dopaminérgico, levou a um aumento da nocicepção (Magnusson e Fisher, 2000). O mesmo padrão de redução na resposta dolorosa foi observado após a microinjeção de agonista dopaminérgico D2 no estriado, o quinpirole, e aumento da resposta com antagonista, a eticloprida. O uso de agonistas e antagonistas D1 não mostrou tais respostas (Lin *et al.*, 1981; Magnusson e Fisher, 2000). Tais observações sugerem que a estimulação de receptores D2 no estriado pode reduzir a dor aguda ou tônica.

É bem conhecido que a degeneração neural na DP também afete sistemas não dopaminérgicos, incluindo o noradrenérgico, serotoninérgico, colinérgico e peptidérgico, o que pode contribuir para as alterações sensitivas desses doentes (Jellinger, 1991). Estudos que correlacionaram a dor com os níveis dos neurotransmissores na DP mostraram que os doentes que

apresentavam dor tinham menor nível dos metabólitos monoaminérgicos no líquido que doentes sem dor (Kilts, 2003). A serotonina e a noradrenalina estão envolvidas na modulação central da dor por meio das vias descendentes (Fava, 2003) (Figura 2). Além disso, indivíduos com DP que apresentam dor estão mais propensos a desenvolver depressão que indivíduos sem dor. Alteração do humor é um sintoma não motor bastante prevalente na DP, conforme discutido acima, e, sabidamente, está associado à integridade do sistema serotoninérgico e noradrenérgico (Ehrt *et al.*, 2009). De fato, a duloxetine, um inibidor seletivo da recaptação da serotonina e noradrenalina, esteve relacionada à melhora da dor central nos indivíduos com DP (Djaldetti *et al.*, 2007). Em modelos animais com dor neuropática, a ativação de adrenorreceptores α_2 -noradrenérgicos no estriado reduziu a dor, enquanto que a ativação de receptores n-methyl-d-aspartato levou à analgesia (Tassorelli *et al.*, 2007; Pertovaara and Wei, 2008). Tem sido sugerido que a degeneração da via noradrenérgica descendente na DP poderia também afetar o sistema descendente inibitório, contribuindo para a hiperalgesia desses doentes (Conte *et al.*, 2013).

Em resumo, os diversos estudos apresentados sugerem que o doente com DP apresenta alterações sensoriais com comprometimento da detecção dos estímulos sensitivos e nos limiares sensitivos de dor, que são relacionados ao processamento central da dor e são modulados após a administração de dopamina, independentemente da resposta motora.

3.6 Terapia medicamentosa e os seus limites

Durante anos, a decisão do melhor momento e quais medicações deveriam ser iniciadas e mantidas no tratamento da DP inicial foi bastante debatido. Alguns autores preconizavam que o início precoce do tratamento traria melhora funcional desde os primeiros estágios (Markham e Diamond, 1981), enquanto outros preferiam postergar este início com o intuito de reduzir complicações motoras futuras (Fahn e Bressman, 1984). Com o desenvolvimento de novos medicamentos seguros, eficazes, bem tolerados e com um possível efeito

neuroprotetor, ainda em estudo, hoje, é quase consenso que o tratamento medicamentoso deve ser iniciado assim que o diagnóstico da doença é feito a fim de também melhorar a qualidade de vida dos doentes (Schapira e Obeso, 2006). Trabalhos recentes sobre os efeitos da rasagilina apoiam esta visão (*Parkinson Study Group*, 2004), sugerindo que o tratamento precoce está associado a um possível efeito neuroprotetor a longo prazo quando comparado com o tratamento tardio. Também é possível que a introdução precoce de agentes sintomáticos preserve os mecanismos compensatórios dos núcleos da base, que não poderiam ser recuperados, uma vez perdidos. Estudo com a levodopa também mostrou que doentes portadores de DP inicial tiveram benefício sintomático mesmo após 2 semanas da sua suspensão do medicamento, quando comparado com controles, sugerindo que o tratamento precoce previna ou retarde a descompensação clínica, o que tem permitido o início da levodopa logo no início do tratamento, mesmo que ainda não haja perda funcional (Schapira e Obeso, 2006).

A escolha da medicação a ser utilizada no início do tratamento deve depender de diversos fatores, dentre os quais incluem fatores como o nível de prejuízo funcional do doente, o perfil de efeitos colaterais, a resposta à medicação, a posologia, a idade, a atividade exercida pelo indivíduo e os efeitos colaterais a longo prazo (Connolly e Lang, 2014).

A idade avançada, bem como a presença de disfunção cognitiva devem sugerir início de levodopa como primeira opção por menor risco de desenvolverem efeitos colaterais neuropsiquiátricos. Em doentes com comprometimento grave pela doença, a levodopa também deve ser considerada a primeira opção, embora em doentes jovens o risco de complicações motoras deva ser considerado e possa ser tentado agonistas dopaminérgicos (Olanow *et al.*, 2009). Em doentes mais jovens, o início do tratamento com agentes que promovam menos complicações motoras, tais como agonistas dopaminérgicos e inibidores da MAO-B, isolados ou combinados, são preferíveis, acrescentando a levodopa quando o controle motor não puder mais ser obtido ou em doentes com comprometimento cognitivo (Schapira e Obeso, 2006).

Alguns indivíduos portadores da DP podem não responder ao tratamento com levodopa, mas é necessário avaliar cuidadosamente caso a caso antes desta conclusão. Primeiro, porque altas doses de levodopa, chegando até 1000-1500 mg por vários dias ou semanas, podem ser necessárias para a resposta, principalmente quando tremor é o sintoma predominante ou quando as alterações clínicas são discretas. Caso seja esta a conclusão, deve-se levantar a hipótese de parkinsonismo atípico, como a atrofia de múltiplos sistemas ou a paralisia supranuclear progressiva. Doentes que não respondem à levodopa, provavelmente, não responderão também a outros agentes dopaminérgicos (Rascol *et al.*, 2000).

Outros indivíduos apresentam resposta clínica insuficiente à levodopa ou aos agonistas dopaminérgicos, devendo-se, inicialmente, proceder com o aumento de dose. No caso dos agonistas, a dose deve ser elevada enquanto não houver efeitos colaterais, tais como sonolência, alterações neuropsiquiátricas ou impulsividade, associando levodopa caso ainda haja comprometimento funcional. Em doentes usando monoterapia com levodopa, a dose também deve ser aumentada na medida necessária, lembrando sempre que o aumento se relaciona com maior incidência de complicações motoras (Tarsy, 2012; Connolly e Lang, 2014).

Flutuações motoras são determinadas por redução da duração do efeito da levodopa a menos de 4 horas, levando à perda do efeito no final da dose. No início do tratamento, este efeito, geralmente, é longo, mas, com o tempo, tende a aproximar-se da meia-vida da droga, e, antes da próxima dose, o doente sente piora da função motora (Voelker, 2006). O tratamento dependerá da gravidade do fenômeno e da presença de discinesias, podendo se assemelhar ao manejo da resposta subótima à levodopa e inclui aumento ou fracionamento da dose. A levodopa de liberação controlada pode ser eficaz principalmente em flutuações noturnas e, embora possa ser útil em alguns doentes também durante o dia, pode agravar discinesias e tem absorção variável. Adicionar agonistas dopaminérgicos pode reduzir o período “off” em uma a duas horas por dia (Olanow *et al.*, 1994), além de permitir redução da dose da levodopa, diminuindo, assim, o risco de discinesias. Não há evidências que suportem o uso de múltiplos agonistas dopaminérgicos simultaneamente.

Adicionar inibidores da COMT pode reduzir o período em "off" em cerca de uma hora em doentes com flutuações motoras, mas podem induzir início ou agravamento de discinesias (Kurth *et al.*, 1997). Estão disponíveis o entacapone e o tolcapone, sendo que o primeiro é menos potente e deve ser a primeira opção tentada pela potencial hepatotoxicidade do segundo. Inibidores da MAO-B também podem ser usados. Os estudos PRESTO e LARGO mostram que a rasagilina pode reduzir o tempo de "off" em 1,2 horas. A selegilina também pode reduzir o período de "off" em até 1,6 horas (Waters *et al.*, 2004), mas outro estudo (Ondo *et al.*, 2007) mostrou efeito similar ao placebo. Redução ou redistribuição da proteína dietética pode ajudar a melhorar a absorção e disponibilidade cerebral da levodopa, já que aminoácidos competem com esta medicação reduzindo sua disponibilidade. Pode-se priorizar a ingestão proteica à noite na tentativa de melhorar a resposta motora diurna (Pincus e Barry, 1987) ou, pelo menos, evitar ingestão concomitante de alimentos e medicação, observando o intervalo mínimo de uma hora entre estes. Injeções subcutâneas de apomorfina são úteis para resgate de períodos de "off" graves, tendo seu efeito iniciado em 3,5 a 12,5 minutos e duração de, aproximadamente, uma hora. O estado "on" induzido por apomorfina é semelhante ao efeito de pico da levodopa, mas pode ser necessário utilizar um antiemético como domperidona pelo risco de náuseas (Campbell *et al.*, 2014). A apomorfina, geralmente, é reservada aos casos de "off" graves, nos quais outras alternativas já foram esgotadas.

Flutuações motoras podem se associar a um aumento na latência do efeito da levodopa ou, até mesmo, à ausência de efeito da dose. Estes fenômenos, geralmente, resultam da absorção ou do transporte inadequado de levodopa ao cérebro de doentes que são completamente dependentes da disponibilidade periférica de levodopa, decorrentes de doses insuficientes, alentecimento do trânsito gastrointestinal ou competição com aminoácidos no processo de absorção no intestino delgado. O aumento da dose pode melhorar a disponibilidade cerebral de levodopa, embora estes doentes tenham, geralmente, doença avançada e janela terapêutica estreita, fazendo com que a dose suficiente para induzir resposta motora induza, também, discinesias (Connolly e Lang, 2014). Duodopa, uma formulação em gel de levodopa, é

utilizada para infusão intrainestinal contínua e pode reduzir o tempo em "off" e discinesias (Othman e Dutta; Zibetti *et al.*, 2014).

Episódios de "off" imprevisíveis são definidos pela conversão repentina do estado de "on" ao estado de "off", que ocorre subitamente. As bases deste fenômeno não são conhecidas e aparentemente estes períodos de "off" não tem relação com a concentração plasmática de levodopa ou com os horários de sua administração. O tratamento é semelhante ao já descrito para flutuações motoras, embora, muitas vezes, a reposta é insatisfatória (Schapira e Obeso, 2006).

Discinesias de pico de dose ocorrem no momento em que há máxima ação da levodopa e pico de concentração plasmática, e, geralmente, se desenvolvem em doentes com flutuações motoras. Parecem se relacionar aos padrões anormais de disparo dos neurônios dos núcleos da base que se desenvolvem em resposta à estimulação pulsátil do receptor de dopamina desnervado. Inicialmente, as discinesias não trazem problemas ao doente e podem ser manejadas por pequenas reduções na dose de levodopa. Em casos mais avançados, no entanto, estas reduções podem levar ao controle motor inadequado. Se o doente estiver em monoterapia com levodopa, a introdução de agonistas dopaminérgicos pode permitir a redução daquela medicação sem perda ou, até mesmo, com melhora do efeito antiparkinsoniano, e são particularmente úteis em formas distônicas de discinesia. Inibidores da COMT e da MAO-B, geralmente, não são úteis, já que tendem a aumentar discinesias, mas, em casos leves, podem permitir a redução de levodopa. Formulações de liberação controlada de levodopa devem ser evitadas por ter ação prolongada e poderem promover picos de discinesia prolongados. Com o avançar da doença, as discinesias podem se tornar incapacitantes e a janela terapêutica estreita, de forma que a redução, mesmo que pequena da dose de levodopa, pode levar o doente a apresentar períodos de "on" insatisfatórios. Deste modo, doentes alternam entre períodos de "off" com grave comprometimento motor e "on" com discinesias incapacitantes. Estes doentes, geralmente, são de difícil manejo clínico e o procedimento cirúrgico deve ser considerado. Antagonistas de receptor de NMDA, tais como amantadina, podem reduzir discinesias em portadores de DP (Giladi *et al.*, 2001), mas a dose necessária para este efeito,

geralmente de 300 mg/dia, pode se associar a efeitos adversos cognitivos, além de apresentar benefício por tempo limitado. Neurolépticos atípicos também podem reduzir discinesias, sendo a clozapina a mais estudada (Schaeffer *et al.*, 2014). O levetiracetam, um fármaco antiepilético, reduz discinesias em modelos experimentais, mas os resultados de alguns estudos *open-label* têm sido variados (Zesiewicz *et al.*, 2005), com melhora em alguns doentes, mas piora do parkinsonismo e das discinesias em outros, além da intolerância por sonolência. O tratamento cirúrgico deve ser considerado em doentes com resposta insatisfatória ou intolerância às opções, especialmente a amantadina, que é a única medicação com efeitos comprovados e não piora do parkinsonismo. Atuar na prevenção do desenvolvimento das discinesias deve ser o primeiro passo.

A discinesia bifásica é outra forma de discinesia induzida por levodopa em que os movimentos acontecem no início e no final do ciclo de resposta ao medicamento, mas não em seu pico. Geralmente são movimentos rítmicos e estereotipados envolvendo, principalmente, os membros inferiores, frequentemente, associados à distonia dolorosa e ao parkinsonismo em outras partes do corpo. Tendem a ser transitórias, durando segundos a minutos, mais problemáticas quando o doente está entrando em “off” e podem se confundir com discinesias de pico de dose. Sua causa é desconhecida, mas, aparentemente, se relacionam com níveis subótimos de concentrações estriatais de dopamina, já que desaparecem com estas altas ou baixas. Podem ser de difícil tratamento, mas, ao contrário das discinesias de pico de dose, podem responder a doses mais altas ou mais frequentes de levodopa, embora esta estratégia possa falhar a longo prazo ou se associar a discinesias de pico de dose. Agonistas dopaminérgicos não são úteis e a levodopa de liberação controlada pode piorar estas discinesias por manter níveis subótimos de levodopa por mais tempo, assim como inibidores da COMT. Infusão de apomorfina pode ajudar temporariamente, e, novamente, o tratamento cirúrgico deva ser considerado em casos refratários (Krack *et al.*, 2003; Floden *et al.*; Mestre *et al.*, 2014).

Distonia pode ocorrer como efeito colateral da medicação ou como característica do parkinsonismo não tratado. Distonia dolorosa dos dedos do pé costuma ser característica em períodos de “off” e ocorrem, comumente, antes da primeira dose matinal de levodopa, podendo responder à levodopa de liberação

controlada antes de dormir ou patch de rotigotina, este com valor ainda a ser definitivamente determinado. A distonia também pode ser manifestação de discinesia bifásica, devendo ser manejada como descrito acima ou, ainda, manifestação da discinesia de pico de dose, também com manejo similar ao já descrito. Sua prevenção deve ser efetuada como das outras formas de discinesia. Caso o tratamento não tenha bons resultados, o doente deve ser considerado como candidato à cirurgia (Rodriguez-Oroz *et al.*, 2005).

3.7 Seleção dos doentes candidatos ao procedimento cirúrgico

Vários fatores devem ser considerados para a indicação de um doente com DP à cirurgia de estimulação cerebral profunda. Fatores intrínsecos, como idade e presença de comorbidades, devem ser considerados. Fatores neuropsicológicos e neuropsiquiátricos também precisam ser avaliados, tanto do ponto de vista pré-operatório quanto do potencial de novas complicações após a cirurgia. Alguns aspectos do seguimento da DP precisam ser considerados, incluindo a indicação para o acometimento motor específico (ex.: tremor, bradicinesia, instabilidade da marcha), tratamentos prévios, e benefícios da terapêutica atual.

Os sintomas parkinsonianos que podem apresentar melhora com a estimulação do núcleo subtalâmico são os relacionados aos períodos de "off" (acinesia, rigidez, tremor), distonias de "off" e discinesias de "on" (Obeso *et al.*, 2000). A seleção de doentes é baseada tanto no comprometimento motor, mensurado por meio da UPDRS parte III, que avalia o comprometimento funcional do doente, como no grau de melhora motora após a administração de dopamina.

A graduação da escala UPDRS motora é a classificação mais comumente utilizada tanto na prática clínica quanto em trabalhos científicos. Os escores médios em "off" são, geralmente, maiores que 50/108 (Obeso *et al.*, 2001), entre 40-50/108 (Simuni *et al.*, 2002) e, mais raramente, entre 30-40/108 (Tronnier *et al.*, 1997). Os escores médios em "on" são, geralmente, abaixo de 20/108 (Welter *et al.*, 2002), entre 20-30/108 (Obeso *et al.*, 2001) e, raramente, maiores que 30/108 (Kumar *et al.*, 1998).

A percentagem média de melhora no UPDRS III durante os testes com levodopa variam de 40 a 70% nos estudos supracitados. Como a resposta à levodopa é o principal fator preditivo de resultado favorável após a estimulação do NST (Welter *et al.*, 2002), estima-se que o benefício será maior naqueles doentes com um alto escore em "off" e baixo em "on". Doentes com alto grau de dependência para atividades de vida diária, com alto escore em "on" e que já expressam sinais de resistência à levodopa, provavelmente, não irão obter melhora significativa do *status* funcional.

Nem todos os indivíduos com DP apresentam tremor significativo e, portanto, na maioria das séries de doentes operados, tanto no NST quanto no GPi, os escores médios para tremor são relativamente baixos e o principal responsável pela debilidade é a bradicinesia (Obeso *et al.*, 2001). Por outro lado, em doentes selecionados, o tremor parkinsoniano pode representar o principal sintoma (forma com dominância de tremor - DP-TD). Em uma série de doentes com presença de tremor debilitante (item 20 do UPDRS, tremor de repouso, $\geq 2/4$ em, pelo menos, um dos membros), a estimulação do NST melhorou a gravidade do tremor em 80% (Krack *et al.*, 1997). Por essa razão, a presença de tremor parkinsoniano grave também pode ser considerada como critérios maior para a indicação de estimulação no NST.

De forma geral, a gravidade das complicações motoras relacionadas à levodopa não prediz melhora no UPDRS após a cirurgia (Welter *et al.*, 2002). A duração das discinesias em média correspondem a 25-50% do dia, o que leva em menor ou maior grau o comprometimento funcional. A quantidade de doentes que sofrem com distonia em "off" diminui drasticamente com a cirurgia. Em um estudo de seguimento por longo prazo, a porcentagem de doentes com distonia em "off" caiu de 71% antes da cirurgia para 19% em um ano e 33% no seguimento de cinco anos (Krack *et al.*, 2003). A distonia de "off" foi quantificada em um estudo único com doentes selecionados com distonia grave (Krack *et al.*, 1998). Neste estudo, a gravidade da distonia de "off" melhorou em 90%, com melhora de 66% da dor relacionada. A presença de distonia debilitante ou dolorosa, dessa forma, também deve ser um critério considerado na seleção para a estimulação do NST.

A seleção de doentes é individualizada de acordo com o *status* sociocultural, relações interpessoais, expectativas de funcionalidade e chances de retorno às atividades laborativas. De forma geral, a seleção é baseada na persistência de comprometimento funcional relacionado aos sintomas motores restritos ao período de "off" ou às discinesias do "on" apesar do tratamento clínico otimizado. O comprometimento funcional pode mostrar-se com uma pontuação global elevada no período de "off" na avaliação motora objetiva (UPDRS $\geq$ 30/108), geralmente confirmada por dados de história pregressa. Em doentes específicos que não preencham esses critérios, alterações motoras específicas que sabidamente sejam responsivas à estimulação, relacionadas diretamente à DP ou ao seu tratamento, e que apresentem impacto significativo na qualidade de vida, podem também justificar o tratamento cirúrgico.

Recomendações gerais para seleção dos doentes

- Doentes devem ter diagnóstico estabelecido de DP. Incluem-se doentes com acinesia, rigidez, tremor, distonia dolorosa e discinesias nos quais não se consegue controle adequado com melhor tratamento medicamentoso. Somente incluem-se doentes com DP sem manifestações atípicas. Com exceção do tremor, a sintomatologia deve ser responsiva à levodopa e o UPDRS deve ser realizado pré e pós o teste com a levodopa.
- Não há limite de idade. Doentes jovens possuem maior chance de terem benefício.
- Considera-se a presença de comorbidades e expectativa de vida. Excluem-se doentes com comorbidades: (1) cardiovascular não controlada; (2) oncológicas de mau prognóstico; (3) cerebrovasculares; e (4) infecções ativas.
- Excluem-se doentes com parkinsonismo *plus*. Excluem-se doentes com predomínio de sintomas axiais (marcha, instabilidade postural, bloqueio).

- O tempo do início dos sintomas deve ser, no mínimo, 5 anos. Exceções podem ser consideradas no caso de tremores incapacitantes não responsivos ao tratamento medicamentoso.
- Excluem-se doentes com significativa atrofia cerebral, doença microangiopática significativa e/ou outras lesões estruturais significativas no exame de imagem.
- Deve-se realizar avaliação cognitiva incluindo uma avaliação neuropsicológica: doentes com déficits cognitivos importantes e/ou demência devem ser excluídos.
- Deve-se realizar rastreamento psiquiátrico. Doentes com depressão maior e/ou história de doença psiquiátrica significativa no passado devem realizar avaliação psiquiátrica. Doentes devem ter seu quadro psiquiátrico controlado antes da cirurgia.

Teste com sobrecarga de Levodopa

A relação positiva entre a boa resposta no teste com levodopa é ainda mais pronunciada dos casos de estimulação do NST se comparado ao GPi (Krack *et al.*, 1998). No entanto, não há estudos específicos suficientes que mostrem resultados em doentes com má resposta ao teste. Em raros relatos, alguns sinais (exceto o tremor) tidos como não responsivos à levodopa apresentaram melhora significativa com a estimulação do NST (abertura ocular e apraxia) (Visser-Vandewalle *et al.*, 2003). Casos de parkinsonismo atípico são pouco responsivos à levodopa e apresentam resultados insatisfatórios com a estimulação do NST, reforçando a necessidade da positividade do teste para a indicação cirúrgica.

Responsividade à levodopa é, geralmente, definida como uma redução $\geq$ 35%-50% no UPDRS III após a administração de dose efetiva da droga em comparação com o estado livre de medicação (Welter *et al.*, 2002). No entanto, não há homogeneidade quando se trata da escolha da dose considerada “efetiva” de levodopa. Alguns trabalhos utilizam doses que variam de 50 mg (Vesper *et al.*, 2002) ou 1,5 vezes a dose matutina equivalente de medicação (Thobois *et al.*, 2002) até 200 mg de levodopa (Vingerhoets, 2002).

De forma alternativa, a apomorfina, um agonista dopaminérgico não seletivo, pode ser empregada para determinar a responsividade à dopamina e espera-se melhora de, pelo menos, 33% a 50% no UPDRS III (Lopiano *et al.*, 2002).

Os melhores resultados com a cirurgia são observados nos doentes com as menores pontuações na UPDRS III pré-operatória com o uso da levodopa, especialmente ao se avaliar os sintomas axiais, como marcha e instabilidade postural (Welter *et al.*, 2002). Alguns doentes com resposta motora indeterminada devido à intolerância à levodopa também podem ser considerados para cirurgia de estimulação encefálica profunda.

3.8 Efeitos da ECP do núcleo subtalâmico sobre os sintomas motores

O núcleo subtalâmico, descrito originalmente por Luys (1865), é uma “estrutura biconvexa cercada por densos feixes de fibras mielinizadas” (Hamani *et al.*, 2004, nossa tradução) consolidando a ideia de um núcleo bem delimitado, com dimensões aproximadas em humanos de 3×5×12 mm (Yelnik and Percheron, 1979). Os neurônios de projeção do NST são glutamatérgicos, excitatórios e emitem axônios amplamente ramificados para a substância negra e o GPi, seguido pelo globo pálido externo (GPe) e o núcleo pedúnculo-pontino tegmentar (PPN) (Hammond *et al.*, 1983).

Embora haja heterogeneidade significativa nos resultados entre os estudos, em média os doentes melhoraram cerca de 50% acima da linha de base nas pontuações motores da UPDRS em "off". Há, também, uma redução convincente nas discinesias, períodos "off" diários e dose equivalente de levodopa (Fasano *et al.*, 2012). Na comparação dos efeitos da cirurgia nas funções motoras com a resposta pré-operatória à levodopa, as proporções da maior parte dos estudos ficaram próximas de 1, confirmando que a expectativa do resultado aproxima-se da resposta pré-operatória à levodopa (Krack *et al.*, 2003). A variabilidade nos resultados relatados é, provavelmente, multifatorial e pode ser explicada por diferenças na seleção de doentes, duração do período de seguimento relatado, assim como diferenças nas escalas de avaliação

utilizadas (para discinesias e períodos "off" diários) (Voon *et al.*, 2008). No entanto, diferenças nos resultados nas avaliações pré-operatórias podem variar dependendo do modo e das doses regulares de levodopa que tenham sido utilizadas. Há pouca evidência que sugira que a variabilidade intercentros nos resultados dos estudos possa ser devida a vieses de publicação. Como tal, é razoável considerar a literatura publicada sobre resultados do procedimento de ECP como refletindo a verdadeiro espectro do prognóstico clínico em centros de especialidades (Kleiner-Fisman *et al.*, 2006).

Comparando-se o estado off-medicação (off-med) no pré-operatório com o estado pós-operatório on-estimulação/off-medicação (on-stim/off-med), a melhora média nas pontuações de atividades de vida diária entre os estudos foi 50% após a cirurgia. Enquanto que a qualidade de vida global melhorou moderadamente com estimulação crônica do núcleo subtalâmico nos poucos estudos disponíveis para análise, o exame de subitens revelou que a melhora não foi uniforme em todas as dimensões estudadas, mas foi primariamente associada com os aspectos físicos do funcionamento. Os aspectos sociais e cognitivos não melhoraram de forma satisfatória, enfatizando o fato de que a disfunção cognitiva na DP é um sintoma resistente ao tratamento e tem um impacto importante na qualidade de vida, e deve ser mais bem avaliado em estudos prospectivos (Kleiner-Fisman *et al.*, 2006).

Fatores preditivos de sucesso do tratamento com estimulação cerebral foram pesquisados com o uso de técnicas de metarregressão. As características demográficas básicas dos doentes estudados foram razoavelmente semelhantes entre os centros, embora a duração da doença e o desempenho nos testes de levodopa tenham sido variáveis. A variabilidade em como o teste de levodopa foi realizado em diferentes centros limita especulações em relação aos resultados. Apesar desta limitação, a resposta pré-operatória à levodopa foi preditiva de melhora média nas pontuações motores e de atividades de vida diária após a cirurgia. Este achado de estudo é consistente com relatos de resultados individuais em várias publicações (Pahwa *et al.*, 2003). Como tal, embora esteja claro que a relação entre a resposta pré-operatória à levodopa e o prognóstico cirúrgico exista, a magnitude real pode não ser evidente. Em geral, admite-se que os resultados

do tratamento operatório são comparáveis com o estado de melhor resposta à medicação (Lozano e Mahant, 2004). No entanto, a vantagem da estimulação sobre a terapia clínica é que, após a cirurgia, as necessidades dopaminérgicas diminuem, com o benefício adicional de diminuição ou eliminação das flutuações, discinesias e outras complicações medicamentosas.

3.8.1 Eventos adversos da ECP

A estimulação crônica do núcleo subtalâmico pode associar-se a efeitos adversos clinicamente significantes. A incidência cumulativa global de efeitos adversos diretamente relacionados com o procedimento cirúrgico foi de 11%, mas é altamente variável entre os estudos. A mortalidade associada com a cirurgia é baixa, e, geralmente, deve-se à embolia pulmonar no pós-operatório (Valldeoriola *et al.*, 2002). Um estudo (Krack *et al.*, 2003) relatou três óbitos que ocorreram vários meses a anos após a cirurgia sem qualquer relação com o procedimento. Apesar da incidência relativamente baixa de óbitos pelo procedimento, o risco da cirurgia tem de ser cuidadosamente pesado no caso de uma condição não mortal, como é a doença de Parkinson.

Hemorragia intracraniana ocorreu em 3,9% dos doentes e estava dentro da variação normal de complicações devido a procedimentos estereotáxicos funcionais (Alkhani e Lozano, 2001). A proporção de sequelas graves parece ser consideravelmente menor quando comparada à soma total das complicações hemorrágicas. Uma fonte adicional de morbidade cirúrgica foi infecção, com uma incidência que variou de 1,6 a 7%, e que não excedeu a taxa de infecções em procedimentos cirúrgicos semelhantes, como colocação de *shunts*, que têm uma taxa de infecção de 2% a 15% (Djindjian, 1993). Os eletrodos de estimulação e o gerador de pulsos foram também causa de morbidade. A recolocação de partes da aparelhagem ocorreu em 4,4% dos doentes. Isto incluiu mal funcionamento do aparelho, infecção e migração dos eletrodos (Valldeoriola *et al.*, 2002).

Os efeitos colaterais da estimulação resultam, principalmente, da difusão de corrente para estruturas anatómicas vizinhas, e foram reportados em 28%

dos doentes, sendo transitórios e modificáveis. Em geral, estes efeitos adversos (disartria, diplopia e parestesias) podem ser previstos no intraoperatório e podem ser evitados pela otimização da colocação dos eletrodos. Em alguns doentes, há uma janela estreita entre o limiar de resposta terapêutica e o aparecimento de efeitos adversos, e isso necessita ser cuidadosamente balanceado (Weaver *et al.*, 2009).

Estados confusionais, em geral, transitórios durante a cirurgia são frequentes comum (15,6%) e melhoram na maior parte dos casos. Embora os doentes com demência subjacente não sejam geralmente considerados candidatos à cirurgia, há pouca evidência que comprove que o procedimento/a estimulação seja responsável por declínio cognitivo significativo, diferente da progressão natural da doença. Pode-se haver disfunção executiva e diminuição da fluência verbal após cirurgia, sem significância clínica clara (lansek *et al.*, 2002). Estes achados foram confirmados em vários estudos neuropsicológicos em doentes com DP após estimulação crônica do núcleo subtalâmico que não possuíam alterações cognitivas significativas no pré-operatório (Witjas *et al.*; Zibetti *et al.*, 2007; Fasano *et al.*, 2010). Este efeito foi particularmente observado em doentes com idade mais avançada (Weaver *et al.*, 2009).

3.9 Efeitos da ECP do núcleo subtalâmico sobre os sintomas não motores

Cognição

Estudos sobre os efeitos crônicos da ECP-NST sobre a cognição mostraram um declínio na fluência verbal e semântica pós-operatória (Ardouin *et al.*, 1999; Daniele *et al.*, 2003), que foi detectado poucos meses após a cirurgia e aumentou gradualmente após a cirurgia (avaliado até 8 anos após a cirurgia) (Fasano *et al.*, 2010). Além disso, a ECP-NST esteve relacionada a um leve, mas significativo, declínio da memória episódica, função executiva e raciocínio abstrato (Fasano *et al.*, 2010). Uma crítica a estes estudos é que é sabido que a cognição pode deteriorar a longo prazo na doença, o que não permite, categoricamente, afirmar se os efeitos são secundários à evolução

natural da doença ou à estimulação por si. Quando se compara o grupo ECP-NST aos doentes apenas em uso de tratamento medicamentoso, a única variável que, de fato, é comprometida a longo prazo é a fluência verbal (Castelli *et al.*, 2010). A ECP-NST poderia romper alguns circuitos dos gânglios da base em conexão à região frontal subcortical, levando à disfunções executivas, e ao córtex temporal, culminando em redução da fluência verbal (Schroeder *et al.*, 2003). Finalmente, a redução das medicações dopaminérgicas no pós-operatório poderia afetar a performance dos doentes com DP nas avaliações cognitivas, pois a oferta de dopamina para outras vias, além da nigroestriatal, estaria comprometida (Gotham *et al.*, 1988). No geral, as alterações cognitivas pós ECP-NST são discretas e não parecem alterar a qualidade de vida dos doentes, embora a investigação da presença de distúrbios cognitivos pré-operatório ainda se faz obrigatória, e deva ser levada sempre em consideração ao se propor a cirurgia (York *et al.*, 2008).

Alterações Psiquiátricas

Alterações pós-operatórias relacionadas ao humor (depressão e ansiedade) podem ocorrer após o implante da ECP-NST, seja agudamente e de forma transitória, seja cronicamente e de forma persistente (Romito *et al.*, 2002). Doentes com estimulação do NST podem melhorar (Daniele *et al.*, 2003), manter-se estáveis (Fasano *et al.*, 2010), ou mesmo piorarem da depressão após a cirurgia (Temel *et al.*, 2006). A melhora da depressão pós-operatória pode estar relacionada à melhora motora e à influência da estimulação em circuitos límbicos. Tentativas de suicídio também foram descritas após a cirurgia (Soulas *et al.*, 2008), chegando a 0,9% em estudo retrospectivo (Voon *et al.*, 2008). O risco de depressão pós-operatória pode estar relacionado a uma diminuição rápida das medicações dopaminérgicas, ou mesmo estimulação das vias serotoninérgicas ascendentes (Temel *et al.*, 2009), possivelmente por neurônios dos gânglios da base e do núcleo dorsal da rafe.

Disfunção autonômica

Embora as alterações do sistema nervoso autônomo sejam comuns na DP, poucos estudos revelaram a prevalência de hipotensão ortostática, disfunção vesical (urgência, incontinência), hiper-hidrose e disfunção erétil nesses doentes (Herzog *et al.*, 2008; Trachani *et al.*, 2010; Halim *et al.*, 2011). Após a ECP-NST, uma melhora da disautonomia foi observada em alguns doentes, podendo ser secundária à redução da medicação dopaminérgica (como sugerida pelas alterações vesicais), ou pela melhora motora (principal responsável pela sudorese excessiva secundária às discinesias). Houve melhora de 66,7% da hiper-hidrose após a cirurgia em um estudo retrospectivo (Trachani *et al.*, 2010). Um efeito direto da estimulação sobre áreas autonômicas encefálicas poderia explicar a melhora nos sintomas urinários, com melhora da integração nos gânglios da base das vias aferentes autonômicas e, subsequentemente, modulação da atividade do lobo frontal e cíngulo anterior (Finazzi-Agrò *et al.*, 2003; Herzog *et al.*, 2008).

A ECP-NST parece ter pouco efeito sobre os sintomas autonômicos cardiovasculares. A estimulação poderia estar relacionada a uma maior vasoconstrição periférica e sensibilidade do barorreflexo, levando à estabilização da pressão arterial e, consequentemente, à melhora da hipotensão arterial (Stemper *et al.*, 2006).

Alterações do sono

A ECP-NST bilateral está relacionada à melhora do sono na polissonografia, à distonia noturna e no início da manhã, e à melhora da sonolência excessiva diurna (Iranzo *et al.*, 2002). O número de horas dormidas aumentam e o número de despertares noturnos diminuem em on-stim. Não há relação entre a melhora do sono e a melhora motora (Iranzo *et al.*, 2002; Lyons and Pahwa, 2006). Uma melhora subjetiva da qualidade do sono também foi reportada (Chahine *et al.*, 2011). Estudo com dois anos de seguimento mostrou que o aumento do número de horas dormidas esteve relacionado à melhora da bradicinesia (Lyons e Pahwa, 2006). A melhora da sonolência diurna e da

noctúria também está relacionada à melhora da qualidade do sono. Não houve melhora do distúrbio do sono REM ou dos movimentos periódicos das pernas (Iranzo *et al.*, 2002). Alguns estudos mostraram melhora da síndrome das pernas inquietas, embora outro mostrou que ela pode surgir após a cirurgia, possivelmente pela redução da medicação dopaminérgica (Monaca *et al.*, 2004; Chahine *et al.*, 2011).

Dor e sensibilidade

Estudos mostram que a ECP-NST pode produzir um alívio da dor em até 80% dos doentes com DP, especialmente durante o período "off" (Tolosa *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2008). Entretanto, uma correlação direta entre a melhora da dor e a melhora motora após a ECP não foi evidenciada (Wolz *et al.*, 2012; Marques *et al.*, 2013). Por outro lado, a cirurgia (ECP) tem um claro efeito sobre os limiares sensitivos. Diversos estudos avaliaram os efeitos da ECP-NST sobre a sensibilidade nos doentes com DP utilizando o teste de sensibilidade quantitativo, que avalia os limiares de detecção sensitivos e dolorosos. A ECP aumenta o limiar de dor ao quente (LDQ) e reduz a atividade cerebral no córtex somatossensitivo após estímulo doloroso, enquanto não tem efeito em doentes sem dor (Dellapina *et al.*, 2012). A ECP-NST modula, principalmente, os limiares das fibras finas sensitivas (Ciampi de Andrade *et al.*, 2012), e pode aumentar o limiar de dor e tolerância mecânicas (Marques *et al.*, 2013). O Quadro 4 resume os principais estudos sobre a influência da estimulação cerebral profunda sobre a dor e limiares sensitivos na DP.

Há evidências de que a ECP possa produzir diferentes efeitos analgésicos dependendo da síndrome dolorosa descrita nos doentes com DP. Kim *et al.* mostraram que a dor distônica apresentou melhor resposta à ECP-NST (100%), seguida da dor central (54%), musculoesquelética (27%), e dor radicular (17%) (Kim *et al.*, 2008). Poucos estudos longitudinais avaliaram os efeitos da ECP-NST sobre a dor. Um estudo mostrou nenhuma incidência de dor "nova" após 12 meses de cirurgia (Loher *et al.*, 2002). Outro grupo mostrou que 5 doentes desenvolveram dor após a cirurgia, em um grupo de 16 doentes

operados, após um seguimento de 6 meses (Oshima *et al.*, 2012). A síndrome dolorosa “nova” descrita era musculoesquelética.

Acredita-se que a ECP-NST module os gânglios da base e as áreas corticais relacionadas à integração sensitiva. Isto poderia explicar a importante melhora da dor central nos doentes com DP (Trost *et al.*, 2006; Kim *et al.*, 2008). A ECP poderia, indiretamente, ativar o córtex somatossensitivo, melhorando a discriminação sensitiva.

Além dos efeitos sobre as vias sensitivas discriminatórias, a ECP também pode influenciar a dimensão afetiva relacionada à dor. Por meio da parte afetiva do NST, a ECP poderia influenciar o núcleo accumbens, o qual está envolvido no comportamento emotivo e motivacional, e que também se relaciona ao processamento central da dor. Assim, a ECP-NST poderia influenciar a percepção da dor nos doentes com DP, alterando o seu aspecto emocional (Le Jeune *et al.*, 2010).

Os efeitos da estimulação cerebral em outros núcleos, como o globo pálido e o tálamo, foram menos estudados. A estimulação crônica unilateral do GPi foi relacionada à melhora da distonia em "off" contralateral em 100% dos casos, e de 74% nos casos de dor associada (Loher *et al.*, 2002). ECP do GPi bilateral mostrou melhora da distonia (86%), dor (90%), câimbras (90%) e disestesia (88%). Procedimentos ablativos ainda são frequentes para o tratamento da DP. Laitinen *et al.* reportaram melhora de 50% da dor após a palidotomia unilateral (Laitinen *et al.*, 1992). Baron *et al.* mostraram que 10 doentes entre 12 com dor tiveram alívio após a cirurgia ablativa (Baron *et al.*, 1996).

Quadro 4 - Descrição dos estudos sobre os efeitos da estimulação cerebral profunda sobre a dor e limiares sensitivos em indivíduos com doença de Parkinson e controles.

UPDRS-III = *Unified Parkinson's Disease Rating Score*; SC = sensação de calor; LDV = Limiar de detecção vibratório; LDM = Limiar de detecção mecânico; LDoM = Limiar de detecção de dor mecânica; LTDM = Limiar de tolerância à dor mecânica; LDQ = limiar de detecção do quente; LDF = limiar de detecção de frio; LDC = limiar de dor ao calor; LTDQ = Limiar de tolerância à dor ao quente; LDoF = o limiar de dor ao frio; EVA = escala visual analógica; SNM = sintomas não motores; NR = não reportado; NP = estudo não prospectivo.

	N	Momento da avaliação	Grupo-controle	Avaliação sensitiva	Correlação com sintomas motores	Correlação com outros sintomas não motores	Principais resultados
Zibetti <i>et al.</i> , 2007	36	Pré-operatório, 12, 24 meses após a cirurgia	Não	Item - alterações sensitivas do UPDRS	Não	Não	Melhora da dor após 12 e 24 meses
Witjas <i>et al.</i> , 2007	40	Pré-operatório, 12 meses após a cirurgia	Não	Sintomas sensitivos da escala de sintomas não motores	Não	Não	Melhora da dor após 12 meses
Kim <i>et al.</i> , 2008	29	Pré-operatório, 3 meses após a cirurgia	Não	EVA	Não	Não	Melhora da dor após 3 meses
Gierthmuhlen <i>et al.</i> , 2010	17	6 meses após a cirurgia, NP	Não	LDM; LDV; LDF; LDoF; LDQ; LDC; LDoM	Não	Não	Houve melhora do limiar de detecção térmica na condição on-stim. Não houve diferença no limiar da dor em ambas as condições (on-stim e off-stim).
Ciampi de Andrade <i>et al.</i> , 2012	30	12 meses após a cirurgia, NP	Sim	LDV; LDM; LDoM; LDQ; LDF; LDC; LDoF	Sim	Não	Houve melhora do limiar de detecção de térmica, e aumento do limiar de dor mecânica e térmica on-stim.
Oshima <i>et al.</i> , 2012	69	Pré-operatório, 2, 6, 12 meses após a cirurgia	Sim	EVA	Não	Não	Melhora da dor após 2,6 e 12 meses
Kim <i>et al.</i> , 2011	21	Pré-operatório, 3, 24 meses após a cirurgia	Sim	EVA	Não	Não	Melhora da dor após 3 e 24 meses
	N	Momento da avaliação	Grupo-controle	Avaliação sensitiva	Correlação com sintomas motores	Correlação com outros sintomas não motores	Principais resultados
Maruo <i>et al.</i> , 2011	17	NR, NP	Sim	LDQ; LDF; LDC; LDoF	Não	Não	Não houve diferença no limiar de detecção térmica entre on-stim e o grupo-controle, mas foi menor em on-stim quando comparado ao off-stim. Não houve diferença nos limiares de dor.
Spielberg <i>et al.</i> , 2011	15	36 meses após a cirurgia, NP	Não	LDQ; LDF; LDC; LDoF	Sim	Não	Não houve mudanças nos limiares entre as condições on-stim e off-stim.
Woltz <i>et al.</i> , 2012	34	13 meses após a cirurgia, NP	Não	Sintomas sensitivos da escala de sintomas não motores	Sim	Não	Não houve mudança na dor entre as condições on-stim e off-stim. A melhora da intensidade da dor não foi correlacionada com a melhora motora após a cirurgia.
Surucu <i>et al.</i> , 2013	14	Entre 3-41 meses após a cirurgia, NP	Não	EVA	Não	Não	Oito doentes que tiveram melhora da dor com a levodopa antes da cirurgia apresentaram uma melhora ainda maior após a ECP, mostrando que a estimulação tem um efeito sobre a dor além de dopamina.
Dellapina <i>et al.</i> , 2012	16	12 meses após a cirurgia, NP	Sim, doentes com DP e sem dor	LDC Pet-Scan	Não	Não	A ECP aumentou o LDC e a atividade cerebral no córtex somatossensorial após estímulo doloroso em doentes com dor, ao passo que não teve nenhum efeito em doentes sem dor.
Marques <i>et al.</i> , 2013	19	36 meses após a cirurgia (em média), NP	Não	LDC; LTDM; LDoM	Sim	Não	LTDM e o LDoM aumentaram após a ECP e a administração da levodopa, em comparação com o estado off-stim. Não houve diferenças entre o LDC e o LDoM. A melhora da intensidade da dor não foi correlacionada com a melhora motora após a cirurgia.

4 MÉTODOS

4 MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

O presente estudo é parte de um estudo observacional longitudinal que envolve indivíduos com diagnóstico de doença de Parkinson idiopática em estágios intermediários da doença tratados com implante de sistema de estimulação elétrica crônica e bilateral no núcleo subtalâmico. A análise do sintomas motores e não motores, com foco na dor, foi realizada de forma sistematizada na semana anterior ao procedimento cirúrgico e 01 ano após o procedimento, com visitas frequentes dos doentes conforme a necessidade de ajuste medicamentoso e dos parâmetros da estimulação feitas por neurologista com experiência na área. Um especialista em dor "cego" para os sintomas motores, os resultados pós-operatórios e o *status* da ECP ("on" ou "off") realizou a avaliação dos sintomas não motores, incluindo a dor e a qualidade de vida. Os indivíduos saudáveis foram controles da avaliação quantitativa de sensibilidade (por meio do teste quantitativo de sensibilidade) e realizaram duas avaliações com intervalo de 01 ano.

4.2 Local

O atendimento, acompanhamento clínico dos doentes e a coleta de dados foram realizados no Ambulatório de Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP e no Ambulatório de Distúrbios do Movimento do HC-FMUSP. Os procedimentos cirúrgicos foram desempenhados no Centro Cirúrgico da Divisão de Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP. Os testes de limiares de sensibilidade foram realizados no Laboratório de Análise Quantitativa de Sensibilidade no Instituto Central do HC-FMUSP. Os testes neuropsicológicos e escalas de clínicas foram executados no Serviço de Neuropsicologia do Instituto de Psiquiatria e no Serviço de

Estimulação Magnética Transcraniana (EMT), Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP.

4.3 Período do estudo

Os procedimentos cirúrgicos deste estudo foram executados no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2013. A avaliação prospectiva foi realizada 1 ano após as cirurgias.

4.4 Ética

Os procedimentos realizados neste estudo tiveram a aprovação do conselho de Departamento de Neurologia e da Comissão de Ética em Pesquisa (CePesq) do HC-FMUSP (nº 0105/10) (Apêndice A). Todos os doentes forneceram o consentimento escrito para entrar no estudo após compreenderem as informações contidas nos termos oficiais de cada instituição de acordo com a legislação vigente no Brasil para as pesquisas em seres humanos (Resolução CONEP 196/96).

4.5 Casuística

Foram selecionados 44 doentes para participar do estudo. Três indivíduos não participaram: um doente faleceu antes da cirurgia após infarto agudo do miocárdio e dois não consentiram a participação no estudo, sendo a casuística deste estudo composta de 41 doentes com diagnóstico de doença de Parkinson idiopática de acordo com o banco de cérebro de Londres (*UK Parkinson's Disease Society Brain Bank*) (Daniel and Lees, 1993) em estágios intermediários da doença ($\text{Hohen \& Yahr} \geq 2$), incluídos, sequencialmente, conforme os critérios de inclusão e exclusão relacionados abaixo. Foram selecionados 30 indivíduos saudáveis e avaliados no mesmo período.

Avaliação demográfica

A média das idades dos 41 doentes com DP foi $60 \pm 10,4$ anos, sendo 14 do sexo feminino, e a média das idades dos 30 voluntários saudáveis foi $57 \pm 8,5$ anos ($p > 0,2$), sendo 19 do sexo feminino.

A Tabela 1 mostra os dados demográficos concernentes aos doentes descritos e o Gráfico 1 mostra a distribuição desses por faixa etária.

Tabela 1 - Descrição dos dados demográficos quanto ao gênero, à idade, à escolaridade e à renda familiar

	Valores
Gênero (n/%)	
Masculino	27 (65,9%)
Feminino	14 (34,1%)
Idade (anos)	$60 \pm 10,40$
Escolaridade (anos)	$9,45 \pm 0,78$
Renda Familiar (reais)	$3121,86 \pm 317,72$

Os valores do gênero são expressos em números absolutos (n) e porcentagens (%), e os demais como média $\pm$ DP.

Gráfico 1 - Distribuição do número de indivíduos por faixa etária no momento da inclusão

No momento da inclusão no estudo, os doentes residiam em 23 cidades do país, sendo que a maior parte deles residia na área metropolitana de São Paulo (73%), outros 20% residiam em municípios do interior ou litoral do estado, totalizando 93% dos doentes residentes no estado de São Paulo, num raio de 350 km do Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP. Outros 7% eram procedentes dos estados de Alagoas e Minas Gerais.

Características da população quanto ao acometimento pela doença

Conforme os critérios de inclusão, todos os doentes deste estudo têm o diagnóstico da doença de Parkinson idiopática.

A idade média de início dos sintomas foi de $46,2 \pm 12,6$ anos (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Distribuição da população por faixa etária por idade de início dos sintomas expressos em porcentagem (eixo Y) em relação ao total de doentes

Os mesmos doentes tinham $15 \pm 7,6$ anos desde o início dos sintomas da doença, sendo que 24 (58%) deles apresentaram a primeira manifestação no hemisfério direito. Em relação ao grau de acometimento da doença, a população incluída neste estudo foi graduada em $2,80 \pm 0,64$ na escala de Hoehn & Yahr em "off" (Graus de 0 a 5) (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Distribuição do grau de acometimento pela doença por estágio da escala de Hoehn & Yahr expressos em porcentagem (eixo Y) em relação ao total de doentes

No teste de sobrecarga dopaminérgica, o UPDRS parte III foi $41,5 \pm 11,2$ na condição off-medicação e $16,0 \pm 9,0$ na condição on-medicação (62% de melhora). Os doentes estavam sob a terapia dopaminérgica por $12,59 \pm 6,77$ anos, e o início das complicações motoras relacionados à terapia dopaminérgica foi de $5,53 \pm 4,43$ anos antes da cirurgia. O valor médio do equivalente dopaminérgico (valor atribuído à soma de todas as medicações dopaminérgicas) foi $1,092 \pm 456$ mg.

4.5.1 Critérios de inclusão

- a) Doentes com diagnóstico clínico de Doença de Parkinson Idiopática conforme os critérios internacionais (Frank *et al.*, 2006; Savitt *et al.*, 2006; Nutt e Wooten *et al.*, 2005), que não apresentavam resposta adequada ao tratamento com medicação ou que apresentaram complicações relacionadas ao uso prolongado de L-dopa e que foram submetidos à ECP.

- b) Doentes que pudessem ser anestesiados ou em que a anestesia local ou geral não incorresse em risco maior que o esperado na população geral.
- c) Doentes intelectualmente aptos para compreender e assinar o termo de consentimento.

4.5.2 Critérios de exclusão

- a) Idade inferior a 18 anos.
- b) Impossibilidade de consentir sua participação no estudo.
- c) Alterações cognitivas significativas que indiquem provável quadro demencial.
- d) Doentes em vigência do tratamento com anticoagulantes antiagregantes plaquetários.
- e) Doentes com anormalidades anatômicas que impossibilitassem o acesso para o implante de eletródios (ex.: tumores cranianos ou intracranianos ou cistos).
- f) Doentes com infecção não controlada ou outras condições médicas pré-existentes não controladas (ex.: diabetes descompensada, hipertensão arterial, pneumo ou cardiopatia sintomáticas).
- g) História de isquemia miocárdica primária ou secundária, insuficiência cardíaca congestiva, arritmia cardíaca ou bloqueio de ramo refratário ao tratamento.
- h) Tratamento concomitante com outras drogas experimentais.
- i) Mulheres grávidas ou em fase de amamentação.
- j) Condições psicológicas, familiares, sociológicas ou geográficas que impossibilitassem o acompanhamento médico pós-operatório.

4.5.3 Critérios de inclusão dos indivíduos saudáveis

- a) Idade igual ou superior a 18 anos;
- b) Ausência de dor crônica generalizada, atual ou pregressa;

- c) Ausência de gravidez e de antecedente de doenças neoplásicas, reumatológicas ou psiquiátricas;
- d) Ausência de diabetes ou doenças que acometem os nervos periféricos.

4.6 Método

4.6.1 Avaliação clínica e dos sintomas motores

As avaliações pré e pós-operatórias foram desempenhadas por uma equipe de neurologistas e neuropsicólogos especializados em distúrbios de movimentos, sendo realizados os seguintes testes, escalas funcionais e interrogatórios (Anexo A):

- História clínica completa e antecedentes.
- Exame físico e neurológico.
- Exames de rotina em pré-operatório em cirurgias neurológicas: hemograma completo, eletrólitos séricos, ureia, creatinina e testes de coagulação, e eletrocardiograma e radiografia de tórax avaliação de risco operatório quando necessário.
- A escala unificada de doença de Parkinson parte III (UPDRS parte III) (Fahn *et al.*, 1987) e a escala de estagiamento de Hoehn & Yahr (Hoehn e Yahr, 1967) foram aplicadas. A escala UPDRS foi aplicada na ausência (mínimo de 12 horas sem medicações antiparkinsonianas) e na presença de sobrecarga de levodopa (30% da dose total diária de levodopa do doente) a fim de se aferir o real estágio da doença quando avaliado sem a medicação e o grau de resposta individual a este medicamento (D'Costa *et al.*, 1995).
- Quantificação das doses das medicações antiparkinsonianas de uso corrente pelos doentes durante o estudo pelo cálculo de dose equivalente de levodopa (Tomlinson *et al.*, 2010).

Após a cirurgia, os doentes foram, novamente, avaliados quanto ao *status* motor por meio do UPDRS-III em 02 condições: on-estimulação/off-medicação (on/off) e após o sistema da ECP ser desligado por 01 hora, off-estimulação/off-medicação (off/off).

4.6.2 Avaliação da qualidade de vida e dos sintomas não motores

A qualidade de vida e os SNM foram avaliados por meio de questionários preenchidos na semana que antecedeu a cirurgia e 01 ano após a cirurgia, ocasião na qual os doentes estavam sob o uso regular das medicações parkinsonianas e estavam com a estimulação cerebral ligada (on-estimulação).

A aferição de qualidade de vida foi realizada pela escala SF-36 composta de oito domínios (Anexo B):

1. Capacidade Funcional: capacidades em atividades que são executadas em um dia comum e que envolvem disposição mental ou condicionamento físico.
2. Aspectos Físicos: problemas com o trabalho ou alguma atividade diária regular em decorrência de problemas com a saúde física.
3. Dor: sintomas físicos dolorosos e influência destes no trabalho e nas atividades dentro ou fora do lar.
4. Estado Geral de Saúde: consideração adjetiva em relação à própria saúde (física e mental) e quanto à suscetibilidade de adoecimento comparada à população normal.
5. Vitalidade: estado geral e subjetivo em relação a sentimentos de energia vital física (esgotamento, cansaço, vigor, vontade, força).
6. Aspectos Sociais: influência do estado físico e emocional nas atividades sociais que receberam interferência em termos temporais, de frequência e de desempenho.
7. Aspectos Emocionais: problemas com o trabalho ou alguma atividade diária regular em consequência de problemas com a saúde emocional.

8. Saúde Mental: estado geral e subjetivo em relação a sentimentos de energia vital psíquica (nervosismo, depressão, desânimo, abatimento, tranquilidade e felicidade).

Avaliação do humor foi realizada por meio da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD). A HAD possui 14 itens (sete relacionados à ansiedade e sete relacionadas à depressão). Cada item é pontuado de 0-3, com o valor total variando entre 0-21 para a depressão ou ansiedade (Marinus *et al.*, 2002) (Anexo C).

O miniexame do estado mental foi utilizado para triagem de eventuais quadros cognitivos por meio da versão validada para a população brasileira (Crum *et al.*, 1993; Bertolucci *et al.*, 1994).

Os diversos sintomas não motores foram avaliados pela Escala dos Sintomas Não Motores (ESNM), que possui nove domínios: sintomas cardiovasculares (2 itens); sono/fadiga (4 itens); humor/cognição (6 itens); problemas de percepção/alucinações (3 itens); atenção/memória (3 itens); trato gastrointestinal (3 itens); urinários (3 itens); função sexual (2 itens); e sintomas diversos (4 itens – dor, sudorese, alterações de peso, paladar ou olfato). A pontuação para cada item é baseada na gravidade (de 0 a 3) e na frequência (1-4), com uma pontuação total variando 0 a 360 (Chaudhuri *et al.*, 2007) (Anexo D).

Todos os doentes foram questionados sobre a presença de sintomas sensitivos. A avaliação da intensidade da dor foi medida com a escala visual analógica de dor (0-100 mm, sendo 0 = sem dor e 100 = pior dor imaginável) e levou-se em consideração a "dor geral" do doente. O início da dor, a localização, a associação dos sintomas sensitivos com as flutuações motoras (ou seja, se agravam durante os períodos de "off") e a qualidade da dor foram avaliados antes e 12 meses após a cirurgia.

A dor e a sua relação com o início da doença de Parkinson, bem como a presença de outras etiologias da dor, foram classificadas de acordo com a Nègres-Pagès *et al.* em dor relacionada à DP (dor causada ou agravada pela doença de Parkinson) e dor não relacionada à DP (dor associada a uma outra causa e que não é agravada pela doença de Parkinson). A dor relacionada à

DP foi considerada (1) diretamente relacionada com a doença de Parkinson, se não pudesse ser atribuída a qualquer outro problema de saúde ou (2) indiretamente relacionada à doença de Parkinson, se outra doença causou dor e a rigidez ou alterações posturais agravaram a intensidade da dor (Nègre-Pagès *et al.*, 2008b).

Quando presente, a dor foi classificada em quatro subtipos, de acordo com a classificação de Ford: musculoesquelética, distônica, radicular/neuropática e central (Ford, 1998). A dor central é, frequentemente, descrita como sensações difusas de queimação e não está relacionada com nenhuma lesão do sistema nervoso periférico. Geralmente, envolve diferentes partes do corpo (por exemplo, a região facial, abdominal ou genital) e é, frequentemente, associada com sintomas autonômicos, como sintomas viscerais e que variam de acordo com *status* dopaminérgico (Souques, 1921; Ford, 2010;). A acatisia não foi incluída como dor no estudo porque nenhum doente descreveu-a como uma sensação dolorosa em um estudo nosso anterior (Ciampi de Andrade *et al.*, 2012).

Dada a alta prevalência da síndrome dolorosa miofascial (SDM) observada nesses doentes na prática clínica, eles foram avaliados sistematicamente sobre a presença de SDM por um especialista em dor "cego" para o *status* do doente em relação à medicação dopaminérgica e em relação à estimulação. Foram avaliados os grupos musculares mais frequentemente afetados na doença de Parkinson, e os pontos de gatilho foram localizados com a palpação muscular manual (Travell e Funt, 1985; Borg-Stein, 2006).

As características e as dimensões da dor também foram avaliadas pelas seguintes escalas validadas:

Questionário de dor de McGill (forma reduzida). A escala consiste em 15 descritores sobre a dor (11 sobre as dimensões sensitivas e 04 sobre as dimensões afetivas) que são quantificadas em 0 = sem dor, 1 = leve, 2 = moderada, 3 = forte intensidade. A soma dos descritores resultam em duas pontuações: dimensão sensitiva (0 a 33) e afetiva (0 a 12) (Ferreira *et al.*, 2013) (Anexo E).

Inventário breve da dor (IBD) (forma reduzida). Utilizamos o escore IBD-gravidade, que avalia a pior intensidade de dor nas últimas 24 horas e a

interferência da dor nas atividades de vida diárias, IBD-interferência. O valor de cada escore varia de 0 a 10, sendo que valores maiores indicam maior intensidade da dor ou interferência na qualidade de vida (Ferreira *et al.*, 2011) (Anexo F).

Douleur Neuropathique-4 (DN-4) avalia a presença de dor neuropática. A pontuação total resulta da descrição de 10 itens, e o valor de corte para o diagnóstico de dor neuropática é uma pontuação total de 4/10 (Santos *et al.*, 2010a) (Anexo G).

Inventário de sintomas de dor neuropática (ISDN) avalia e quantifica a presença de dor neuropática. Inclui 10 descritores sobre a discriminação e quantificação da dor neuropática, divididos em 5 dimensões. cada item é quantificado entre 0 e 10, com um total variando de 0 a 100 (Bouhassira *et al.*, 2004; de Andrade *et al.*, 2011) (Anexo H).

Escala de catastrofização da dor (ECD). A escala está associada com o tormento da dor do doente, o seu sofrimento emocional, e a incapacidade que a dor traz para sua vida. É um instrumento de 13 itens, com escala de 5 pontos, utilizando-se escore de 0 a 4 conforme a intensidade dos sintomas. A pontuação total da ECD é calculada pela soma das respostas de todos os 13 itens, com a pontuação total variando de 0 a 52 (Sullivan, 1995) (Anexo I).

Finalmente, os pacientes que apresentavam dor antes ou após a cirurgia foram questionados sobre o uso de analgésicos e reabilitação/fisioterapia, e o quanto tais práticas aliviavam percentualmente a dor.

4.6.3 Avaliação quantificada da sensibilidade

Trinta e sete doentes e trinta indivíduos saudáveis (controles) passaram por uma bateria de teste de sensibilidade quantitativo (TSQ) que destina avaliar a fibra grossa (Ab) e as fibras finas (A δ e C) que modulam entradas sensoriais somáticas, incluindo a dor experimental (DE) por meio de estímulos supralimiare. Os testes foram realizados em ambas as mãos, sobre a eminência tenar para o teste térmico, e, ao longo do dorso da mão, para limiares mecânicos. Os doentes foram avaliados antes da cirurgia na condição

off-medicação, sem o uso das medicações dopaminérgicas por, ao menos, 12 horas, e um ano após a cirurgia, na condição on-stim/off-med. Os indivíduos saudáveis realizaram a mesma bateria, com intervalo de 01 ano entre elas. Após a comparação global entre os indivíduos com DP e os controles, os pacientes foram divididos em 3 grupos: grupo A (indivíduos com dor antes e sem dor após a cirurgia), grupo B (indivíduos com dor antes e após a cirurgia) e grupo C (indivíduos sem dor antes ou após a cirurgia), tendo os seus limiares sensitivos comparados entre si.

O limiar de detecção mecânica (LDM) e o limiar de detecção de dor mecânica (LDoM) foram medidos usando fios de von Frey variando de 0,008-300 g (NC 17775, Bioseb, França) (Ducreux *et al.*, 2006) (Figura 3).

Figura 3 - Monofilamentos de von Frey calibrados de 0,008 a 300 g NC17775®, (Bioseb, França)

Definiu-se o LDoM como a menor pressão que foi considerada dolorosa pelo doente e o supralimiar de dor mecânica (SLDoM) como a média da EVA com estímulos a 2 e 3 filamentos acima ao filamento que determinou o LDoM. Os limiares de sensibilidade vibratória e térmicos foram medidos usando-se um aparelho VSA-3000/TSA-2001 (Medoc, Ramat Yshai, Israel) (Figura 4).

Figura 4 - Fotografia do aparelho VSA- 3000/TSA-2001® (Medoc, Ramat Yshai, Israel) utilizado para realizar os testes quantitativos de sensibilidade.

O limiar de detecção vibratório (LDV) foi medido a uma frequência constante (100 Hz) e amplitude crescente (0,1 a 130 μ m). O método de limites foi utilizado. Os doentes foram instruídos a pressionar um botão quando percebessem o início da sensação vibratória. Os limiares de detecção térmica (limiar de detecção do quente – LDQ; limiar de detecção de frio – LDF) foram avaliados por meio do método da escolha forçada para evitar viés devido ao aumento do tempo de reação motora relacionada à bradicinesia da doença de Parkinson. Um termodo (20 x 35 mm) foi aplicado na eminência tenar a uma temperatura neutra de 32°C. A temperatura foi aumentada ou diminuída em uma variação de 1 °C/s a 35°C (LDQ) ou 29°C (LDF). Após cada variação, os doentes tinham 5 segundos para responder sim ou não de acordo com a sensação percebida: a resposta "sim" levava o sistema a diminuir a diferença da temperatura em 1°C, e, posteriormente, em 0,3°C, ao passo que a resposta "não" significava um novo aumento da diferença de temperatura. Este protocolo também incluiu estímulos "dummy" que consistiam em "estímulos" nos quais não havia mudança de temperatura. O limite final foi considerado após três acertos consecutivos. Limiares de dor de calor e frio foram avaliados pelo método dos limites. O esfriamento e o aquecimento foram produzidos a uma variação linear de 1°C/s a partir de uma temperatura neutra de 32°C. Os

intervalos a cada estímulos foram de 6-8 segundos para limiares de detecção, de 15 a 20 segundos para o limiar da dor de calor, e de 20 a 30 segundos para o limiar da dor ao frio. As temperaturas não ultrapassaram 50°C ou 0°C para o frio, para evitar dano tecidual. A média dos três testes foi computada. Todos os limiares térmicos foram expressos em valores absolutos de temperatura. Baseado nos limiares de detecção e de dor, calculamos o límen mecânico, de calor e de frio, que representam a diferença entre tais limiares (intervalo no qual o indivíduo distingue o estímulo, mas não apresenta dor). Estímulos de calor supralimiar (CSL) também foram realizados, com a temperatura aumentando a uma taxa linear de 2°C /s a partir de 32°C e mantida constante durante 2 segundos em duas temperaturas (46°C e 48°C, em ordem aleatória). Intensidade da DE foi pontuada em uma escala visual analógica (EVA) (0 a 100 mm). Estímulos de dor infralimiar de detecção ao frio (FSL) foram realizados por meio da diminuição da temperatura de 32°C para 10°C ou 5°C, da mesma maneira que o estímulo de calor supralimiar. As duas pontuações da EVA obtidas no CSL e FSL foram divididas para se obter um único valor de CSL e FSL (Nahmias *et al.*, 2009). Exemplo da distribuição dos limiares sensitivos são expostos no Gráfico 4.

Gráfico 4 - Gráfico ilustrando os limiares de detecção, limiar de dor e limiar de tolerabilidade aos estímulos

4.7 Desfechos dos estudo

O desfecho primário do estudo foi a mudança na prevalência da dor nos doentes com DP após a cirurgia (ECP-NST). Os desfechos secundários incluíram os efeitos da cirurgia nos sintomas motores, nos diferentes tipos de dor relacionadas à PD e limiares sensitivos nos outros SNM, incluindo mudanças na depressão, ansiedade, e na qualidade de vida. Correlacionamos as alterações da intensidade da dor após a cirurgia com as alterações dos sintomas motores, SNM e qualidade de vida. E, finalmente, correlacionamos a mudança da qualidade de vida com os diversos SNM para predizer quais desses sintomas poderiam estar envolvidos diretamente com a sua mudança na qualidade de vida.

4.8 Análise estatística

Os resultados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão. A análise descritiva foi utilizada para a caracterização clínica da amostra, e o teste do qui-quadrado foi utilizado para associação.

A escala que codifica os sintomas motores (UPDRS), a escala hospitalar de ansiedade e depressão, a avaliação da dor e a quantificação dos limiares de sensibilidade não apresentaram uma distribuição normal (teste de Kolmogorov-Smirnov) e foram avaliadas com o teste de Wilcoxon com o objetivo de comparar os efeitos da condição basal pré-operatória e as avaliações pós-cirúrgicas, e teste de Mann Whitney, quando comparados grupos distintos.

A dose equivalente de levodopa, a escala da qualidade de vida (SF-36) e o miniexame do estado mental foram avaliados pelo teste de t Student a fim de comparar o estado pré e o pós-cirúrgico dos doentes.

O coeficiente de Spearman e a análise de regressão multivariada variada foram utilizados para analisar a correlação entre as variáveis. A regressão multivariada foi realizada para predizer o valor de uma variável dependente frente a múltiplas variáveis independentes. As premissas de linearidade, da independência dos erros, homocedasticidade, pontos incomuns e normalidade

foram cumpridos. O nível significância estatístico foi definido como $p < 0,05$, sendo reduzido conforme a correção de Bonferroni para múltiplas comparações.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Sintomas motores

Após a ECP-NST, os escores motores do UPDRS-III em off-stim/off-med e on-stim/off-med foram $44,97 \pm 13,78$ e $23,51 \pm 11,88$, respectivamente ($p = 0,001$) (Gráfico 5). O UPDRS-III axial em off-stim/off-med e on-stim/off-med foi $10,44 \pm 4,53$ e $5,78 \pm 3,34$, respectivamente ($p = 0,001$).

Gráfico 5 - Resultados comparativos dos vários estados dos doentes segundo escala UPDRS no momento da inclusão no protocolo, na ausência de medicações antiparkinsonianas (Off-med) e na presença de sobrecarga de levodopa (On-med) e após a cirurgia na ausência de medicações antiparkinsonianas com a estimulação desligada (Off-stim/off-med) e ligada (On-stim/off-med). As colunas representam a média e as barras representam o desvio padrão da média.

A média de dose equivalente de levodopa reduziu de 1092 ± 456 mg/dia para 652 ± 363 mg/dia após a cirurgia ($p = 0,001$) (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Dose de levodopa utilizada antes e após o procedimento cirúrgico. As colunas representam a média e as barras representam o desvio padrão da média.

5.2 Resultados quanto a qualidade de vida

Observou-se uma melhora significativa em seis dos oito domínios da escala de qualidade de vida (capacidade funcional, dor, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental), como ilustrado na Tabela 2. O total das pontuações da escala SF-36 demonstram a média das somas dos oito domínios e ilustra uma melhora significativa após o procedimento cirúrgico ($p < 0,001$) (Gráfico 7).

Tabela 2 - Resultado dos oito domínios da Qualidade de Vida SF-36 comparando-se os doentes parkinsonianos antes e após a cirurgia

SF-36	Pré-operatório	Pós-operatório	Valor do p
Capacidade funcional	37.42±25.99	67±28.47	<0.001
Aspectos físicos	20.71±35.08	43.57±42.59	0.17
Dor	45.11±31.88	75.88±30.53	<0.001
Estado geral da saúde	60.97±22.57	72.54±20.62	0.031
Vitalidade	51.28±18.24	73.85±18.15	<0.001
Aspectos Sociais	47.85±30.98	77.91±21.43	<0.001
Aspectos emocionais	45.71±43.60	72,37±21,43	<0.001
Saúde mental	59.88±20.99	79.77±13.15	0.007
Total	368.97±153.52	562.72±137.56	<0.001

Os valores são apresentados como média ± DP. Significância do teste de Wilcoxon foi definido com $p < 0,05$ e reduzido para $< 0,006$ após a correção de Bonferroni para comparações múltiplas.

Gráfico 7 - Resultado do total da Escala de Qualidade de Vida SF-36 no momento da inclusão no protocolo e um ano após o procedimento. * $p < 0,05$ em comparação ao resultado obtido pré-cirúrgico. As colunas representam a média e as barras representam o desvio padrão da média.

5.3 Sintomas não motores

Dor e sensibilidade

Vinte e nove doentes (70,7%) apresentavam dor antes da cirurgia. Dez doentes queixavam-se de dor no momento do diagnóstico da doença de Parkinson, enquanto 19 desenvolveram dor durante o curso da doença. Não houve diferença significativa em relação às características demográficas entre os doentes que apresentavam ou não dor no pré-operatório, além de não haver diferenças entre os sintomas motores e não motores (Tabela 3).

Tabela 3 - Comparação entre as características da doença de Parkinson, dos sintomas motores, da resposta à levodopa e dos sintomas não motores entre os doentes com e sem dor antes da cirurgia.

Variáveis	Doentes com dor no pré-operatório	Doentes sem dor no pré-operatório	Valor do p
Idade (anos)	60,55±11	59,17±12	0,832
Duração da doença (anos)	15 ± 2	16 ± 8	0,453
Escala dos Sintomas Não Motores	123±57	84±60	0,192
Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade	17±7	12 ± 5	0,099
SF-36 Qualidade de vida	339 ± 135	453 ± 178	0,079
Duração da doença (anos)	15 ± 2	16 ± 8	0,453
Discinesia (horas/dia)	5 ± 4,8	3,5 ± 3,6	0,470
Equivalente dopaminérgico	1089 ± 471	1097 ± 440	0,944
Resposta à levodopa (UPDRS off – UPDRS on medicação)	28 ± 14	29 ± 15	0,853

Os valores são apresentados como média ± DP. Significância do teste de Wilcoxon foi definido com $p < 0,05$.

Entre os indivíduos que apresentavam dor, vinte e cinco doentes (86,2%) apresentaram dor diretamente relacionada à DP e 4 doentes (13,8%) apresentaram dor indiretamente relacionada. Dois doentes (6,9%)

apresentaram, concomitantemente, dor relacionada e não relacionada à DP. A dor era assimétrica em 17 doentes (59%), mas apenas em 8/17 (47%) os sintomas sensitivos estavam presentes do lado do corpo mais comprometido pelos sintomas motores (Tabela 4).

Tabela 4 - Características clínicas e distribuição da dor nos doentes antes da cirurgia

	Número de doentes	Antes da ECP-NST
Prevalência da dor	41	29(70%)
Dor no início da doença (n/%)	41	10(24,4%)
Dor antes da cirurgia (n/%)	41	29(70,7%)
Intensidade da dor (EVA)	29	60.31(±20,50)
Duração da dor (anos)	29	6.52(±6,50)
Topografia da dor		
Cabeça		2(4,9%)
Lombar	29	8(19,5%)
Membros superiores		7(17,1%)
Membros inferiores		6(14,6%)
>1 topografia		6(14,6%)
Dor assimétrica	29	17(58,6%)
Dor diretamente relacionada à DP		25(86,2%)
Dor indiretamente relacionada à DP	29	4(13,8%)
Dor não relacionada à DP		2(6,9%)
Dor que piora na condição “off” medicação	29	20(69%)

DP = Doença de Parkinson; EVA = Escala visual analógica; ECP-NST = Estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico. Os valores são apresentados como $\pm$ desvio padrão ou n (%).

A dor musculoesquelética foi a mais prevalente (89,7%), seguida pela dor distônica (53,8%). O local mais comum de dor foi a região lombar, seguida por dor localizada nos membros superiores. A síndrome dolorosa miofascial (SDM) afetou 23 doentes (79,3%) dos que tinham dor e diminuiu para 5 doentes (17,2%, $p = 0,001$) um ano após a cirurgia. A distribuição dos principais músculos afetados pela SDM antes da cirurgia é apresentada na Tabela 5.

Tabela 5 - Distribuição dos principais grupos musculares afetados com a síndrome dolorosa miofascial antes da cirurgia.

Antes da ECP-NST (n=29)	
Dor miofascial	23(79,3%)
Musculatura lombar	10 (43,3)
Trapézio	9(39,1%)
Deltoide	3(13%)
Esplênios	3(13%)
Musculatura escapular	2(8,6%)
Musculatura paravertebral	2(8,6%)
Glúteos	
- Médio	2(8,6%)
- Máximo	2(8,6%)
Tríceps sural	1(4,3%)
Supraespinhoso	1(4,3%)
Piriforme	1(4,3%)
Generalizada	1(4,3%)

ECP-NST = Estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico.
Os valores são apresentados como $\pm$ desvio padrão ou n (%).

Após a ECP-NST, 9 doentes (21,9%) apresentavam dor sob o seu tratamento farmacológico regular (69% de melhora; χ^2 : 15,814, $p > 0,001$). Mesmo os doentes que permaneceram com dor após a cirurgia tiveram a sua intensidade diminuída (escala visual analógica [EVA] pré = $58 \pm 13,2$; pós = $42,2 \pm 17,8$; $p = 0,007$). A síndrome dolorosa com a maior resposta à estimulação cerebral profunda foi a dor distônica ($p < 0.001$), seguida da dor musculoesquelética ($p < 0.001$). A dor central e a dor neuropática não foram influenciadas pelo tratamento. Pela escala DN-4, apenas 2 doentes preencheram critérios para dor neuropática. Houve uma melhora significativa nas escalas da dor, com exceção para o inventário dos sintomas de dor neuropática e para escala de catastrofização da dor (Tabela 6). Dois doentes desenvolveram dor nova após a cirurgia. Um apresentou osteoartrite no joelho esquerdo, e o outro desenvolveu distonia dolorosa no membro superior esquerdo.

Tabela 6 – Comparação dos efeitos da estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico sobre a prevalência, subtipos de dor e escalas utilizadas na avaliação da sensibilidade, e dor entre os doentes antes e após a cirurgia

	Pré-operatório	Pós-operatório	Valor do p
Prevalência da dor	29/41 (70,7%)	9/41 (21,9%)	<0,001*
Classificação da dor			
Musculoesquelética	26/29 (89,7)	5/9 (55,5)	<0,001*
Distônica	14/29 (48,3)	1/9 (11,1)	<0,001*
Central	2/29 (6,9)	1/9 (11,1)	NS
Radicular/neuropática	2/29 (6,9)	2/9 (22,2)	NS
EVA	60,31 ± 20,50	10,61 ± 20,44	<0,001*
IBD-gravidade	6,50 ± 2,76	1,93 ± 3,06	<0,001*
IBD-interferência	4,75 ± 2,87	1,40 ± 2,46	<0,001*
McGill sensitivo	12,16 ± 9,47	3,23 ± 5,85	<0,001*
McGill afetivo	6,17 ± 4,75	1,92 ± 3,68	<0,001*
Inventário de sintomas de dor neuropática	30,87 ± 16,09	23,62 ± 25,62	0,327
Escala de catastrofização da dor	28,13 ± 14,83	19,00 ± 18,42	0,068

EVA = Escala visual analógica; IBD = Inventário breve da dor. Os valores são apresentados como $\pm$ DP ou n (%). Significância do teste de Wilcoxon estabelecido em $p < 0,05$.

Antes da cirurgia, 75% dos doentes com dor faziam uso de analgésicos (22/29 doentes com dor) e 66% após a cirurgia (6/9 doentes com dor, $p > 0,02$). O alívio da dor antes e após a cirurgia com o uso de analgésicos foi 55% e 59%, respectivamente ($p > 0,02$). Vinte e três pacientes que apresentavam dor faziam fisioterapia funcional da marcha e do equilíbrio antes da cirurgia (79% dos pacientes com dor). Após a cirurgia, 67% dos indivíduos com dor mantinham a fisioterapia ($p > 0,02$).

5.4 Resultado dos testes de sensibilidade quantitativos

Pré vs pós-operatório

Não houve diferença estatística entre os resultados considerando-se os lados esquerdo e direito na análise do TSQ ($p > 0,02$), sendo os resultados obtidos em ambas as mãos colocados juntos para a análise comparativa.

Os pacientes após a cirurgia apresentaram melhora da sensibilidade para detectar estímulos térmicos inócuos (LDQ diminuiu e LDF aumentou) e mecânicos (LDM diminuiu). Além disso, durante o efeito da estimulação, os doentes apresentaram menor sensibilidade à dor ao frio (LDoF diminuiu) e maiores limens térmicos e mecânicos. Por outro lado, não houve diferenças entre os LDoM, LDoQ, CSL, FSL e LDV antes e após a cirurgia (Tabela 7).

Ao comparar os limiares sensitivos entre o subgrupos, doentes sem dor antes ou após a cirurgia (grupo C) apresentaram melhor detecção de sensibilidade térmica inócua (LDQ diminuiu e LDF aumentou) durante a condição on-estimulação comparados aos doentes com dor antes da cirurgia (Grupo A e B). No entanto, os pacientes do grupo C apresentaram maior sensibilidade à dor ao frio (LDoF aumentou) comparados aos pacientes que apresentaram apenas dor antes da cirurgia (Grupo A). Ao comparar os pacientes que tinham dor antes da cirurgia (grupo A e B), os pacientes do grupo A (sem dor após a cirurgia) apresentaram menor dor experimental durante a avaliação inicial. Não houve diferenças nos escores motores entre os grupos (Tabela 8).

Indivíduos com DP vs controles

Em ambas as condições off-med e off-med/on-estimulação, indivíduos com DP apresentaram maior LDV comparados com indivíduos saudáveis. Antes da cirurgia, os indivíduos com DP apresentaram menor sensibilidade para detectar estímulos térmicos e mecânicos inócuos, e maior sensibilidade à dor mecânica (redução do LDoM e aumento do SLDoM). Além disso, os limens mecânicos e térmicos foram menores em pacientes com DP antes da cirurgia comparados aos controles. Essas variáveis foram alteradas para valores normais um ano após a ECP-NST, com exceção do LDoM e SLDoM. Os pacientes apresentaram maiores CSL e FSL quando comparados a indivíduos saudáveis após a cirurgia (Tabela 7).

Tabela 7 - Distribuição das médias e dos desvios padrões dos valores dos limiares para detecção dos estímulos frios (LDF), quentes (LDQ), mecânicos (LDM) e vibratórios (LDV), de dor com estímulos frios (LDoF), quentes (LDoQ), mecânicos (LDoM) e supralimiais mecânicos (SLDoM), intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos abaixo do limiar de dor ao frio (FSL) e acima do limiar de dor ao quente (CSL), aos límens de calor, frio e mecânicos (diferença entre o limiar de detecção e dor), entre os doentes antes e após a cirurgia, controles e comparação estatísticas entre eles.

Valores TSQ	Pré-op (off-med)	Pós-op (off-med/on-stim)	Controles	Pré vs pós, valor de p	Pré vs controles, valor de p	Pós vs controles, valor de p
LDM (g/mm2)	4,93± 2,15	3,97±1,30	3,57±1,08	0,001**	0,002*	0,041*
LDoM (g/mm2)	14,45±2,57	14,87±2,85	15,22±3,02	0,524	0,004*	0,966
SLDoM (EVA)	16,11±12,91	18,22±16,40	9,60±6,69	0,276	0,006*	0,005*
LDQ (°C)	35,34±2,67	34,08±2,46	33,60±2,41	<0,0005**	0,002**	0,725
LDF (°C)	28,99±2,33	30,13±2,13	29,59±3,28	<0,0005**	0,029*	0,273
LDoQ (°C)	41,82±4,24	42,49±4,55	43,18±3,78	0,582	0,092	0,434
LDoF (°C)	19,35±6,68	14,73±7,85	16,90±6,11	<0,0005**	0,063	0,137
CSL (/100)	45,08±27,23	53,21±26,88	38,12±26,58	0,061	0,130	0,01*
FSL (/100)	46,95±27,94	52,05±26,92	36,37±22,84	0,210	0,71	0,046*
LDV (µm)	2,71±1,22	2,67±1,60	1.4±0.6	0,905	<.0005*	<.0005**
Límen mecânico	9,62±3,39	10,88±3,64	12±3,02	0,048*	<0,0005**	0,168
Límen quente	6,47±4,17	8,43±4,84	9,60±5,16	0,009*	0,003*	0,370
Límen frio	9,64±7,04	15,40±8,27	12,03±5,94	<0,0005**	0,043*	0,039*

* p<0,05; Teste de Mann-Whitney; ** Correção de Bonferroni p<0,003; TSQ=Teste de sensibilidade quantitativo; EVA=Escala visual analógica.

Gráfico 8 – Descrição dos limiares de detecção e dolorosos térmicos (quente e frio) e mecânicos antes e após a cirurgia. A diferença entre o limiar de detecção ao quente (LDQ) e limiar de dor ao quente (LDoQ) representa o límen quente. A diferença entre o limiar de detecção ao frio (LDF) e limiar de dor ao frio (LDoF) representa o límen frio. A diferença entre o limiar de detecção mecânico (LDM) e limiar de dor mecânica (LDoM) representa o límen mecânico.

Tabela 8 - Distribuição das médias e desvios padrões dos valores dos límens de calor, frio e mecânicos (diferença entre o limiar de detecção e limiar de dor), limiares de intensidade de dor a estímulos térmicos dolorosos abaixo do limiar de dor ao frio (FSL) e acima do limiar de dor ao quente (CSL), de detecção vibratório (LDV) antes e após a cirurgia comparativo entre o grupo que apresentou dor somente antes da cirurgia (A), antes e depois (B), e que não apresentaram dor (C)

Valores TSQ	Grupo A (dor antes e não depois)	Grupo B (dor antes e depois)	Grupo C (sem dor)	AxB valor de p	AxC valor de p	BxC, valor de p
Status Motor						
UPDRS-III "off"-med antes da cirurgia	46,14±15,68	42,28±9,28	40,50±18,34	0,501	0,718	0,982
UPDRS-III "on"-med antes da cirurgia	15,92±8,16	18,28±9,14	13,50±5,68	0,525	0,659	0,366
UPDRS-III "off"-med/ "off"-stim	48,75± 8,04	46,16±7,88	44,80±16,84	0,453	0,646	0,768
UPDRS-III "off"-med/ "on"-stim	22,17±9,87	25,16±12,75	19,00±5,52	0,708	0,506	0,329
Resposta à levodopa	30,21±16,80	24,00±8,34	27,00±14,69	0,681	0,904	0,628
Resposta à estimulação	22,75±14,13	21,00±11,31	25,80±13,17	0,743	0,645	0,622
Após a cirurgia (1 ano)						
LDM (g/mm2)	4,16±1,50	3,95±1,21	3,56±0,81	0,815	0,344	0,455
LDF (°C)	29,91±2,59	29,76±1,81	31,15±0,78	0,553	0,039*	0,002*
LDQ (°C)	34,19±2,71	34,59±2,73	33,15±0,89	0,385	0,030*	0,023*
LDoM (g/mm2)	14,96±2,46	14,72±3,34	14,86±3,07	0,959	0,982	0,915
LDoF (°C)	12,44±8,33	15,21±5,63	19,21±5,75	0,208	0,006	0,060
LDoQ (°C)	43,40±4,63	41,69±4,59	41,52±4,17	0,120	0,150	0,919
Límen frio	17,46±9,34	14,55±7,22	11,93±5,67	0,138	0,021*	0,181

continua

Valores TSQ	Grupo A (dor antes e não depois)	Grupo B (dor antes e depois)	Grupo C (sem dor)	AxB valor de p	AxC valor de p	conclusão
						BxC, valor de p
Límen quente	9,20±5,17	7,16±4,80	8,36±3,97	0,100	0,500	0,370
Límen mecânico	10,75±3,46	10,77±4,12	11,33±3,51	0,796	0,729	0,867
CSL (/100)	46,10±25,67	49,42±25,04	50,06±21,66	0,642	0,640	0,797
FSL (/100)	49,79±27,44	53,84±28,01	54,68±25,43	0,584	0,475	0,942
LDV (µm)	2,14±2,71	2,22±2,12	2,25±1,31	0,290	0,699	0,356

Diferença entre os valores do TSQ antes e após a cirurgia

LDM (g/mm2)	1,22±2,57	0,42±1,74	0,93±1,76	0,104	0,478	0,294
LDF (°C)	1,14±3,33	0,57±2,27	1,99±2,28	0,314	0,305	0,035*
LDQ (°C)	1,40±4,05	0,52±2,83	1,94±2,69	0,477	0,503	0,206
LDoM (g/mm2)	0,48±4,11	0,04±3,32	0,14±3,91	0,549	0,844	0,855
LDoF (°C)	6,51±9,36	3,63±8,08	1,66±7,38	0,348	0,090	0,421
LDoQ (°C)	1,25±5,67	0,68±5,48	0,46±3,63	0,666	0,405	0,728
Límen frio	7,66±9,45	4,20±8,13	3,65±7,34	0,131	0,152	0,980
Límen quente	2,66±5,73	1,20±5,82	1,48±3,60	0,291	0,416	0,596
Límen mecânico	1,80±5,58	0,38±3,85	0,78±3,86	0,182	0,310	0,676
CSL (/100)	-14,71±29,56	0,61±26,41	-9,00±26,58	0,474	0,454	0,384
FSL (/100)	12,28±30,36	-5,71±28,68	-8,21±29,06	0,361	0,647	0,893
LDV (µm)	0,31±1,22	0,56±1,60	0,97±0,6	0,692	0,271	0,395

*p<0,05; Teste de Mann-Whitney; **Correção de Bonferroni p<0,008; TSQ = Teste de sensibilidade quantitativo

Não houve correlação entre os límens sensitivos com a resposta à levodopa pré-operatória ou o UPDRS-III basal. Também não foi encontrada correlação entre o delta (Δ) dos límens mecânico, calor e frio com o delta da

resposta à levodopa pré-operatória, resposta motora à estimulação cerebral, qualidade de vida, intensidade da dor e sintomas não motores (Tabela 9).

Tabela 9 - Correlação entre os límens de calor, frio e mecânicos (diferença entre o limiar de detecção e limiar de dor) pré-operatório e delta Δ (diferença entre pós e pré-operatório) com os valores do UPDRS-III basal, resposta à levodopa, resposta motora à ECP (estimulação cerebral profunda), qualidade de vida, Δ EVA (diferença na escala visual analógica pós e pré-operatória) e Δ SNM (diferença na escala dos sintomas não motores pós e pré-operatório)

Variáveis correlacionadas	Valor de p	Valor de r
Límen mecânico pré-operatório vs UPDRS-III basal	0,259	-0,202
Límen frio pré-operatório vs UPDRS-III basal	0,820	-0,041
Límen quente pré-operatório vs UPDRS-III basal	0,521	-0,116
Límen mecânico pré-operatório vs resposta à levodopa	0,129	-0,289
Límen frio pré-operatório vs resposta à levodopa	0,572	-0,109
Límen quente pré-operatório vs resposta à levodopa	0,337	-0,185
Δ límen mecânico vs resposta à levodopa	0,169	0,272
Δ límen frio vs resposta à levodopa	0,480	-0,137
Δ límen quente vs resposta à levodopa	0,726	-0,068
Δ límen mecânico vs resposta motora à ECP	0,223	0,248
Δ límen frio vs resposta motora à ECP	0,838	-0,040
Δ límen quente vs resposta motora à ECP	0,386	-0,170
Δ límen mecânico vs Δ qualidade de vida	0,522	0,157
Δ límen frio vs Δ qualidade de vida	0,424	-0,189
Δ límen quente vs Δ qualidade de vida	0,850	-0,045
Δ límen mecânico vs Δ EVA	0,134	0,291
Δ límen frio vs Δ EVA	0,622	-0,096
Δ límen quente vs Δ EVA	0,701	-0,075
Δ límen mecânico vs Δ SNM	0,402	0,210
Δ límen frio vs Δ SNM	0,371	-0,218
Δ límen quente vs Δ SNM	0,764	-0,074

* $p < 0,05$; Teste de Spearman;

5.5 Resultados dos outros sintomas não motores

Houve uma diminuição na pontuação total na escala dos sintomas não motores (ESNM) depois da cirurgia (pré = $114,80 \pm 59,89$; pós = $62,68 \pm 22,76$; $p < 0,001$). Os domínios relacionados ao sono, à fadiga, ao humor, à cognição, à atenção e à memória apresentaram melhora após a cirurgia ($p < 0,05$) (Tabela 10 e Gráfico 9).

Tabela 10 - Resultado em cada um dos nove domínios dos sintomas não motores em indivíduos com doença de Parkinson comparando antes e após a estimulação cerebral profunda

Sintomas não motores	Pré-operatório	Pós-operatório	Variação (%)	Valor do p
Cardiovascular	$6,24 \pm 6,26$	$5,42 \pm 6,67$	13	0,322
Sono/fadiga	$24,42 \pm 12,99$	$11,90 \pm 12,54$	51,2	<0,001**
Humor/cognição	$22,72 \pm 17,89$	$10,03 \pm 17,28$	55,8	<0,001**
Alucinações	$3,84 \pm 7,88$	$1 \pm 3,03$	74	0,03*
Atenção/memória	$11,12 \pm 10,42$	$3,81 \pm 6,37$	65,7	<0,001**
Trato gastrointestinal	$14,39 \pm 9,38$	$9,78 \pm 9,84$	32	0,013*
Urinários	$13,42 \pm 11,03$	$10,45 \pm 11,90$	22	0,063
Função sexual	$4,96 \pm 6,42$	$4,42 \pm 6,09$	10,8	0,888
Sintomas diversos	$13,93 \pm 11,66$	$7 \pm 7,98$	49,7	<0,001**
Total	$114,80 \pm 59,89$	$62,68 \pm 22,76$	45	<0,001**

ECP-NST = Estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico. Os valores são apresentados como $\pm$ DP. Significância do teste de Wilcoxon estabelecido em * $p < 0,05$ e reduzido para ** $p < 0,006$ pela correção de Bonferroni para comparação de múltiplas variáveis.

Gráfico 9 – Média dos resultados em cada um dos nove domínios dos sintomas não motores em indivíduos com doença de Parkinson comparando pré e pós-cirúrgico

Miniexame do Estado Mental

O miniexame do estado mental que foi utilizado como triagem cognitiva do procedimento operatório, antecedendo à avaliação neuropsicológica e repetido juntamente com a avaliação neuropsicológica um ano após o procedimento. Não observamos alterações significativas relacionadas ao procedimento na pontuação deste exame ($p = 0,41$) (Gráfico 10).

Gráfico 10 - Resultado do Miniexame do Estado Mental antes e um ano após o procedimento. As colunas representam a média e as barras representam o desvio padrão da média.

Avaliação do Humor

A seguir é mostrada a presença de sintomas depressivos e/ou ansiosos pela escala de Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, como ilustrado no Gráfico 11. Houve significativa queda na pontuação desta escala demonstrando melhora dos sintomas ansiosos (EHA pré = $9,17 \pm 4,51$; pós = $5,42 \pm 4,33$; $p < 0,001$) e depressivos (EHD pré = $7,11 \pm 4,13$; pós = $4,22 \pm 3,90$; $p=0,003$) nesta população.

Gráfico 11 - Resultado da escala hospitalar de ansiedade e depressão utilizada respectivamente para triar sinais de ansiedade, e depressão antes e após a cirurgia. As colunas representam a média e as barras representam o desvio padrão da média.

5.6 Análise das correlações

A variação da intensidade da dor após cirurgia (diferença entre a EVA pós e a EVA pré) foi correlacionada com as seguintes variáveis: (1) a mudança em todos os 9 domínios da Escala dos Sintomas Não Motores, (2) a mudança na qualidade de vida (SF-36 Qualidade de Vida), (3) resposta à levodopa antes da cirurgia (diferença entre o UPDRS-III na condição “off” e “on”) e (4) a resposta motora à ECP-NST (diferença entre o UPDRS-III off-estimulação e on-estimulação). Houve uma forte correlação entre a mudança na intensidade da

dor e a melhora da qualidade de vida após a cirurgia ($r = 0,708$, $p < 0,005$) (Gráfico 12). Nenhuma correlação foi encontrada entre a alteração na intensidade da dor e cada um dos 9 domínios dos SNM, exceto para o domínio “sintomas diversos”, que inclui dor ($r = 0,419$, $p = 0,037$). Nenhuma correlação foi encontrada entre a alteração na intensidade da dor após cirurgia e a resposta pré-operatória à levodopa ($r = 0,242$, $p = 0,206$), resposta motora à ECP ($r = 0,110$, $p = 0,570$) e a melhora dos sintomas axiais (UPDRS axial, $r = 0,328$, $p = 0,094$). Finalmente, a alteração na qualidade de vida também foi correlacionada com as mudanças em todos os 9 domínios da Escala dos Sintomas Não Motores, e com os valores da ansiedade e depressão na HAD. Assim, a melhora na qualidade de vida correlacionou-se com as mudanças na função do trato gastrointestinal, que incluem salivação, constipação e deglutição ($r = 0,387$, $p = 0,037$), e com a melhora da ansiedade ($r = 0,372$, $p = 0,030$). Uma análise de regressão múltipla foi realizada para avaliar o poder individual de cada variável clínica (diminuição da dor, melhora da função do trato gastrointestinal e da ansiedade). O objetivo foi predizer quais mudanças dos sintomas não motores poderiam estar diretamente correlacionados com a melhora na qualidade de vida após a ECP. Essas variáveis foram capazes de melhorar estatisticamente a qualidade de vida ($p = 0,005$, $R^2 = 0,541$). Os coeficientes β padronizados para a diminuição da dor, a melhora da função do trato gastrointestinal e ansiedade foram 0,667, 0,206 e 0,117, respectivamente, indicando que a diminuição da dor foi o fator que mais influenciou na melhora da qualidade de vida após a ECP-NST.

Gráfico 12 – Escala de dispersão correlacionando a mudança na qualidade de vida (escala SF-36) após a cirurgia com a mudança na escala visual analógica (0-10) após a cirurgia

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

O objetivo principal deste estudo foi avaliar prospectivamente o efeito da estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico sobre as diferentes características da dor em indivíduos com a doença de Parkinson, além de correlacionar o efeito da estimulação sobre a dor com mudanças nos sintomas motores da doença, não motores e na qualidade de vida após a cirurgia. Tais informações são escassas na literatura e são fundamentais para compreender melhor os efeitos clínicos e os mecanismos envolvidos na estimulação cerebral profunda.

A dor crônica é um problema comum na população geral e acomete cerca de 20% das pessoas (Breivik *et al.*, 2006, Ferreira *et al.*, 2015). Os doentes com DP podem ter dor crônica pré-existente ou podem desenvolvê-la durante o curso da doença. A alta prevalência da dor na DP no presente estudo (70% dos doentes) está de acordo com os dados da literatura (Quittenbaum and Grahn, 2004; Broetz *et al.*, 2007; Defazio *et al.*; Nègre-Pagès *et al.*, 2008). As síndromes dolorosas mais prevalentes foram a musculoesquelética e a distônica. Encontramos uma maior prevalência de dor relacionada à DP (86% dos doentes com dor) em comparação ao grupo DoPaMip (Nègre-Pagès *et al.*, 2008), que avaliou a prevalência de dor crônica em 450 doentes com DP (prevalência de dor = 60,1%, idade média = $66,4 \pm 9,8$ anos, duração da doença de Parkinson = $7,1 \pm 4,9$ anos), incluindo 63% dos doentes com dor diretamente relacionada e 64% dos indivíduos com dor não relacionada à doença. A maior prevalência no nosso estudo pode estar relacionada ao fato de que os nossos doentes foram tratados cirurgicamente e, portanto, apresentavam mais flutuações motoras, além de a maioria estar na fase intermediária da doença. Além disso, a progressão da doença está associada a alterações mais pronunciadas nos limiares sensitivos e pode estar associada com uma maior prevalência dos sintomas dolorosos (Mylius *et al.*, 2011).

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à dor relacionada à DP ainda são incertos. Postula-se que ela poderia ter mecanismos periféricos (principalmente secundários ao aumento sustentado do tônus muscular) (Goetz *et al.*, 1986) e centrais, secundários ao processamento sensorial anormal na medula espinhal e nos gânglios da base (Chudler e Dong, 1995; Djaldetti *et al.*, 2004).

6.1 Mecanismo fisiopatológicos da dor na DP

6.1.1 Estudos pré-clínicos

Terminais sensitivos centrais ou periféricos de fibras aferentes nociceptivas contêm receptores nos quais opioides atuam para modular a transmissão de estímulos dolorosos. Enquanto diversos estudos demonstraram uma relação primária entre a atividade do sistema opioide e o processamento da dor, a atividade do sistema opioide também foi associada à neurotransmissão dopaminérgica (Jarcho *et al.*, 2012). Opioides exógenos (Di Chiara and Imperato, 1988; Leone *et al.*, 1991) e agonistas opiáceos (Spanagel *et al.*, 1992) promovem a liberação de dopamina em 10-30 minutos após a sua administração em ratos (Di Chiara and Imperato, 1988; Pontieri *et al.*, 1995), com pico, aproximadamente, aos 60 minutos (Di Chiara and Imperato, 1988; Leone *et al.*, 1991; Spanagel *et al.*, 1992). Este intervalo de tempo sugere que o sistema opioide e dopaminérgico poderiam atuar em conjunto no processamento da dor, com o sistema opioide respondendo, rapidamente, a estímulos nocivos e, subsequentemente, promovendo a liberação de dopamina, como parte da ação do sistema de modulação descendente da dor. Estudo com mapeamento eletrofisiológico em ratos mostrou que neurônios do estriado apresentavam grandes campos receptivos após estímulos dolorosos e que respondiam proporcionalmente mais fortemente de acordo com a intensidade do estímulo nociceptivo, o que também sugere que o corpo estriado codifique a intensidade das entradas nociceptivas nos gânglios da base (Richards e Taylor, 1982). Outros estudos pré-clínicos mostraram efeitos

analgésicos em ratos após a administração de agonistas dopaminérgicos ou anfetamina (efeito dopaminérgico). Efeitos similares foram obtidos quando a anfetamina foi infundida diretamente no núcleo accumbens (parte do estriado ventral) (Altier e Stewart, 1999), assim como a administração de antagonistas dopaminérgicos suprimiam este efeito (Franklin, 1998; Altier e Stewart, 1999). De acordo com tais estudos, a lesão de neurônios dopaminérgicos após a administração de 6-hydroxydopamine (6-OHDA) abole os efeitos analgésicos da anfetamina sobre a dor experimental em roedores (teste da formalina) (Morgan e Franklin, 1990; Clarke e Franklin, 1992). Além de um efeito direto na modulação da dor, há evidências que a dopamina poderia produzir seu efeito antinociceptivo via influência nos sistemas serotoninérgicos e noradrenérgicos por meio da facilitação da liberação desses neurotransmissores na via descendente de dor. A administração de agonistas dopaminérgicos em roedores potencializou os efeitos antinociceptivos após a administração de inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (Munro, 2007).

6.1.2 Estudos em humanos

O papel da modulação da dor pelos gânglios da base também é corroborado por dados em seres humanos. Estudos com PET mostraram uma redução da ligação do radiofármaco aos receptores dopaminérgicos D2 e D3 estriatais após estímulos dolorosos em indivíduos saudáveis, o que infere uma maior liberação de dopamina nos gânglios da base em resposta a estímulos nociceptivos (Hagelberg *et al.*, 2002, 2004; Pertovaara *et al.*, 2004; Scott *et al.*, 2007).

Estudo com neuroimagem funcional em indivíduos com doença de Parkinson, durante a condição off-medicação, mostrou aumento significativo na ativação na ínsula direita e nos córtex pré-frontal e cíngulo anterior esquerdo no PET em comparação ao grupo-controle, após dor experimental. A administração de levodopa corrigiu a ativação induzida pela dor nessas áreas cerebrais (Brefel-Courbon *et al.*, 2005).

Estudos genéticos correlacionaram alterações do metabolismo da dopamina e alterações sensitivas. Alguns polimorfismos da COMT (enzima que metaboliza a dopamina extracelular) aumentariam a resposta nociceptiva a estímulos dolorosos em detrimento de outros (Rakvåg *et al.*, 2005; Reyes-Gibby *et al.*, 2007).

A diminuição da dopamina no sistema nervoso central também foi encontrada em doenças que cursam com dor crônica, entre elas, a fibromialgia. Foi mostrado que há diminuição dos receptores pré-sinápticos em doentes com fibromialgia quando comparados a indivíduos saudáveis em regiões cerebrais como o tálamo, o hipocampo e o giro do cíngulo anterior (Wood *et al.*, 2007). Dois estudos mostraram que os doentes com fibromialgia expressam mais o polimorfismo da COMT (Met/met) relacionado à maior resposta nociceptiva que a população geral (Gürsoy *et al.*, 2003; Josep García-Fructuoso *et al.*, 2006). Finalmente, um estudo mostrou eficácia no controle da dor em doentes com fibromialgia com o uso do pramipexol, agonista dopaminérgico D2/D3 (Holman and Myers, 2005).

Um desequilíbrio das informações sensitivas que chegam ao estriado também tenta explicar a influência do sistema dopaminérgico no processamento da dor. Os campos receptivos de aferências táteis para os gânglios da base são relativamente pequenos. No entanto, a desnervação dopaminérgica do estriado é acompanhada por uma expansão dos campos receptivos sensoriais, inclusive podendo ser ativados a partir de ambos os lados do corpo. Especula-se que este processo possa levar a um desbalanço, um desequilíbrio na percepção sensorial, resultando em alterações dos limiares e menor capacidade discriminativa sensitiva (Conte *et al.*, 2013). Isso poderia explicar o porquê dos estudos com imagem funcional encontrarem uma ativação reduzida no córtex sensório-motor durante a percepção sensitiva em doentes com DP (Cao *et al.*, 2011). O aumento do desequilíbrio dos receptores intraestriatais reduziria a ativação cortical esperada quando o estímulo sensorial é aplicado. Sendo assim, o tratamento com levodopa e a ECP poderiam reduzir o desbalanço e melhorar a percepção sensitiva. Com a progressão da doença, entretanto, estes déficits podem se agravar com a redução da inervação dopaminérgica no córtex e com a degeneração dos

receptores sensoriais periféricos (Nolano *et al.*, 2008; Reichling e Levine, 2011).

Alterações eletrofisiológicas intrínsecas aos gânglios da base poderiam tentar justificar, em parte, alterações sensitivas presentes na doença. Acredita-se que canais e circuitos neuronais nos gânglios da base sejam dispostos de forma somatotópica e espacialmente organizados. Os circuitos funcionariam seletivamente por meio de programas motores específicos, e apresentariam relações temporais e atividade elétrica distintas entre eles (Foffani *et al.*; Fogelson *et al.*, 2006). No estado “normal” em modelos animais, a atividade elétrica entre grupos neuronais vizinhos é relativamente independente, enquanto que, no estado hipodopaminérgico ou em modelo parkinsoniano em primatas, há correlação linear, sincronização entre os disparos neuronais, sugerindo uma perda dessa independência (Raz *et al.*, 2000). Potenciais de campo aferidos no núcleo subtalâmico em doentes com DP mostraram um aumento da atividade neuronal na chamada faixa beta (entre 13-35 Hz). O excesso da sincronização na faixa beta seria um dos fatores responsáveis pela bradicinesia vista nestes doentes. Tal hipótese é corroborada pelo fato da dopamina e da ECP dessincronizarem o excesso da atividade beta, e permitirem a realização do movimento (Brown *et al.*, 2001; Cassidy *et al.*, 2002; Kühn *et al.*, 2004; Foffani *et al.*, 2006). Interessantemente, a sincronização na faixa beta nos gânglios da base (NST e GPi) foi coerente com registros da atividade elétrica no córtex motor, sugerindo uma conexão estreita entre a atividade dos gânglios da base e o córtex (Eusebio *et al.*, 2012). As alterações elétricas no córtex motor são atenuadas após a ECP do NST (Li *et al.*, 2014). De qual maneira a estimulação profunda do NST altera a atividade cortical ainda é especulativa, mas a ativação antidrômica por meio das fibras eferentes aos gânglios da base seria uma possibilidade (Li *et al.*, 2014). Não há estudos que transpõem os resultados da atividade elétrica no STN e no córtex sobre os sintomas motores para as alterações da sensibilidade. Uma reorganização da atividade elétrica dos gânglios da base (dessincronização beta) e, eventualmente, de regiões corticais relacionadas à integração sensitiva seria uma explicação plausível para o papel da ECP no “ajuste” sensitivo visto nos doentes do presente estudo.

Além das alterações supraespinhais descritas, foram descritos agregados de corpos de Lewy dentro da lâmina I do corno dorsal da medula espinhal, contribuindo, presumivelmente, para o aumento da somação temporal de estímulos sensoriais e aumento da nocicepção nos indivíduos com DP (Braak *et al.*, 2007; Perrotta *et al.*, 2011).

Baseado nos trabalhos acima, fica evidente que a dor na DP não pode apenas ser explicada por alterações periféricas (rigidez, bradicinesia, alterações posturais) inerentes ao comprometimento motor da doença, e que a diminuição de dopamina nesses doentes afeta, diretamente, o processamento central da nocicepção e na modulação da dor. Tais dados justificariam a presença, em nosso estudo, de 24% dos doentes com dor no início da doença, e 53% com dor no hemicorpo menos acometido pelos sintomas motores da doença de Parkinson.

Áreas corticais envolvidas na nocicepção têm relação com o estriado, principalmente a ínsula e o córtex sensitivo secundário (SII). Os núcleos intralaminares do tálamo também apresentam projeções ao núcleo caudado e ao putâmen. Fibras eferentes da substância negra se conectam com a amígdala, córtex pré-frontal e do cíngulo, áreas envolvidas na integração motivacional-afetiva da dor (Burkey *et al.*, 1999). Além do estriado, a via mesolímbica dopaminérgica também tem relação cortical com áreas implicadas no processamento da dor, principalmente o giro do cíngulo anterior e o córtex insular agranular rostral (Peyron *et al.*, 2000).

Como consequência das interações das vias dopaminérgicas com as diversas áreas corticais descritas, a diminuição da dopamina no sistema nervoso central pode levar não só a mudanças nos limiares de percepção de sinais nociceptivos, como também afetar o processamento cognitivo e afetivo dessas informações (Jarcho *et al.*, 2012).

O presente estudo mostrou que, além de a ECP modular o aspecto discriminativo de dor, houve melhora da dimensão afetiva (aferida pela escala McGill-parte afetiva) e na interferência da dor nas atividades diárias, como caminhar, no humor, nas atividades gerais e dormir (aferida pelo o inventário breve da dor – IBD). Estes são dados originais e apontam para um efeito significativo da ECP não só no aspecto sensorial-discriminativo da dor (limiares

de nocicepção), mas, igualmente, em sua dimensão afetiva, consequentemente, levando a uma melhora da funcionalidade e da qualidade de vida.

6.1.3 Efeitos da ECP nos limiares sensitivos

Diferentes grupos têm relatado a presença de um limiar de dor menor e uma diminuição da tolerância à dor em doentes com DP (Maruo *et al.*, 2011; Ciampi de Andrade *et al.*; Dellapina *et al.*, 2012; Marques *et al.*, 2013). A administração de levodopa corrigiria tais alterações, aumentando significativamente o limiar de dor (limiar de dor ao quente e ao frio) e a tolerância à dor ao quente nestes doentes, apesar de ausência de efeito sobre os limiares sensitivos em indivíduos saudáveis (Ciampi de Andrade *et al.*; Dellapina *et al.*, 2012; Marques *et al.*, 2013).

Há um debate na literatura sobre o real efeito da dopamina e da ECP na mudança dos limiares sensitivos. O teste de sensibilidade quantitativo, conforme explicado anteriormente, envolve diversas etapas na detecção de limiares mecânicos, térmicos e vibratórios, processo o qual envolve, claramente, a atenção do doente. Nesse contexto, a administração de levodopa (e, provavelmente, a estimulação cerebral profunda) aumentariam a habilidade cognitiva atencional e motivacional, inclusive por ação nas vias mesolímbicas, melhorando a performance nos testes quantitativos-discriminatórios, e, consequentemente, podendo levar a interpretações equivocadas. O doente na condição “off”, pelo comprometimento motor da rigidez, bradicinesia e tremor, apresentaria maior distração, além de um aumento de aferências sensitivas decorrentes desses sintomas, o que, novamente, poderia interferir na interpretação dos testes. Sem dúvida, esses argumentos também são motivo de discussão, pois, como mostramos acima, diversos pontos da literatura apontam para uma participação direta da dopamina no processamento da nocicepção, seja em estudos pré-clínicos ou clínicos. Além disso, outros testes foram utilizados para aferir limiares sensitivos e participação da dopamina na nocicepção, como a estimulação

térmica com água fria (Brefel-Courbon *et al.*, 2005), estudos com potenciais evocados a laser (Schestatsky *et al.*, 2007), e estudo do reflexo de flexão nociceptivo (Gerdelat-Mas *et al.*, 2007a), que, teoricamente, não apresenta interferência cortical na interpretação.

A cirurgia (ECP) tem um claro efeito sobre os limiares sensitivos. Diversos estudos avaliaram os efeitos da ECP-NST sobre a sensibilidade nos doentes com DP utilizando o teste de sensibilidade quantitativo. A ECP aumenta o limiar de dor ao quente (LDQ) e reduz a atividade cerebral no córtex somatossensitivo após estímulo doloroso, enquanto não apresenta efeitos em doentes sem dor (Dellapina *et al.*, 2012). A ECP-NST modula, principalmente, os limiares das fibras finas sensitivas (Ciampi de Andrade *et al.*, 2012), melhorando a detecção e aumentando os limiares dolorosos. Marques *et al.* mostraram que a ECP aumenta o limiar de dor e de tolerância mecânicas (Marques *et al.*, 2013), enquanto que Gierthmühlen *et al.* não notaram alterações em limiares dolorosos, apenas melhora da detecção térmica (Gierthmühlen *et al.*, 2010). Os estudos, até o momento, com teste de sensibilidade quantitativo não são prospectivos. Eles avaliam, no mesmo dia, o doente em off-estimulação e on-estimulação, ou seja, avaliam o efeito agudo da estimulação cerebral em doentes já operados. Nosso estudo avaliou os limiares sensitivos de forma prospectiva, com o objeto de avaliar o real efeito da ECP a longo prazo, além de poder compará-la com o estado basal da sensibilidade do doente, antes da cirurgia. Mostrou-se que, comparados com o grupo-controle, os indivíduos com doença de Parkinson apresentam pior sensibilidade inócua a estímulos mecânicos, térmicos e vibratórios, além de menores límens térmicos e mecânico. Um ano após a cirurgia, os doentes apresentaram melhora da discriminação mecânica e térmica; além disso, houve aumento do limiar de dor ao frio, e, consequentemente, aumento dos límens (diferença entre o limiar de detecção e dor). Tais dados demonstram que os indivíduos com doença de Parkinson apresentam comprometimento do limiar de detecção tanto para fibras grossas (mecânica e vibratória) quanto para fibras finas (sensibilidade térmica), além de apresentarem menor limiar de dor. Essas alterações são corrigidas pela estimulação, com exceção da sensibilidade vibratória e do estímulo supralimiar mecânico. Interessantemente,

tais mudanças não tiveram correlação com a resposta à dopamina no pré-operatório e com melhora dos sintomas motores após a cirurgia ($p>0,02$), inferindo que os mecanismos de melhora sensitiva não se correlacionam diretamente com a melhora da rigidez, bradicinesia e tremor. Não houve diferença significativa entre os limiares dos grupos que apresentavam dor somente antes da cirurgia (grupo A), antes e após a cirurgia (grupo B), e o grupo sem dor, antes ou após a cirurgia (grupo C), exceto para os pacientes sem dor (grupo C), que apresentam melhor detecção a estímulos térmicos inócuos. De forma geral, os limiares tiveram alteração homogênea entre os grupos, independente se o doente apresentava ou não dor. A “correção” no processamento central da dor pela ECP e nas vias de nocicepção/neuromodulárias ocorre de forma linear, independente da presença de sintomas sensitivos. Tais dados podem ajudar na compreensão dos efeitos da estimulação cerebral sobre os sintomas não motores na doença de Parkinson, em especial, a dor.

Conforme discutido, acredita-se que ECP-NST module os gânglios da base, melhorando o “desbalanço” sensorial descrito anteriormente, e tenha influência em áreas corticais relacionadas à integração sensitiva, como a ínsula e o córtex parietal. Isto poderia explicar a importante melhora da dor central nos doentes com DP (Trost *et al.*, 2006; Kim *et al.*, 2008). Estudos com PET mostraram redução da ativação das áreas corticais relacionadas à sensibilidade após a ECP em doentes com DP que apresentavam dor central (Dellapina *et al.*, 2012). A ECP-NST poderia restaurar funcionalmente circuitos alterados dos gânglios da base por meio da inibição de vias glutamatérgicas excitatórias patológicas do NST (Benazzouz e Hallett, 2000). Os neuropeptídeos também estão envolvidos na modulação da via nigroestriatal dopaminérgica. A substância P está presente na via direta estriado-palidal, enquanto que a encefalina age na via indireta (Loher *et al.*, 2002; Kim *et al.*; Dellapina *et al.*, 2012). Um desbalanço entre a substância P e a encefalina nos gânglios da base poderia, em parte, explicar a diferente modulação da ECP em doentes com DP que apresentam ou não dor, embora o mecanismo de como tal modulação possa ocorrer ainda é incerto. O mecanismo pelo qual a ECP altera os limiares sensitivos térmicos também não é compreendido, embora

algumas hipóteses foram consideradas. A ECP poderia, indiretamente, ativar o córtex somatossensitivo, melhorando a discriminação sensitiva. Estudo com PET mostrou que, na condição on-estimulação, houve aumento da atividade cerebral nas regiões frontal direita, córtex temporal e parietal (Hilker *et al.*, 2004). Sendo assim, a ECP influenciaria não apenas os circuitos locais, nos gânglios da base, como também em locais distantes, como as regiões frontal, parietal e límbica (Hilker *et al.*, 2004). A melhora da discriminação sensitiva dos doentes também pode estar relacionada à melhora atencional/motivacional promovidas tanto pela dopamina como pela ECP. Por meio da parte afetiva do NST, a ECP poderia influenciar o núcleo accumbens, o qual está envolvido no comportamento emotivo e motivacional, e que também relaciona-se ao processamento central da dor. Assim, a ECP-NST poderia influenciar a percepção da dor nos doentes com DP, alterando o aspecto emocional desses (Le Jeune *et al.*, 2010). As alterações motivacionais poderiam explicar, em parte, os resultados, mas não totalmente, conforme discutido anteriormente. Além de diversos outros estudos terem mostrados, por meio de outras metodologias, melhora da sensibilidade após a administração de dopamina ou ECP (Brefel-Courbon *et al.*, 2005; Gerdelat-Mas *et al.*, 2007a; Schestatsky *et al.*, 2007), Ciampi *et al.* mostraram alterações nos limiares sensoriais mesmo entre diferentes grupos de doentes sob on-estimulação (doentes que mantinham dor após a cirurgia apresentavam menores limiares à dor experimental que os doentes sem dor após a cirurgia) (Ciampi de Andrade *et al.*, 2012), resultado que não justificaria a hipótese de melhora motivacional no estado “on”.

6.1.4 Nociceção vs Modulação

O mecanismo pelo qual há um comprometimento na detecção de limiares sensitivos e um menor limiar para a dor na doença de Parkinson não estão estabelecidos. Questiona-se se a dopamina participaria, efetivamente, das vias nociceptivas – transmissão dos estímulos sensitivos até as áreas corticais

discriminativas – ou se ela participaria da modulação desse estímulo sensitivos, principalmente por meio das vias descendentes modulatórias.

Os receptores sensitivos apresentam dois aspectos: i) exteroceptivo, importante aspecto discriminativo para reconhecimento de objetos e exploração do ambiente; ii) enteroceptivo, aspecto afetivo relacionado a funções autonômicas, homeostase e comportamento termorregulatório. A dor e a temperatura estão intimamente relacionadas anatomicamente e funcionalmente no sistema nervoso central – consistente com as suas importâncias em manter a integridade corporal – e estão integradas entre si (Craig *et al.*, 2000). Estudos de imagem favorecem a hipótese de que o processamento central da sensibilidade térmica estaria na região média/posterior da ínsula. A ativação da ínsula no PET-Scan correlaciona-se com a intensidade do estímulo sensitivo (mais especificamente, o estímulo frio). Isso demonstra que a sensibilidade térmica tem importante componente enteroceptivo (Craig *et al.*, 2000). Termorreceptores inervando a pele e os tecidos profundos contêm fibras aferentes primárias inócuas (A δ “frio” e C “quente”) que terminam na coluna posterior na medula espinhal, local no qual uma população única de neurônios na lâmina I são termoespecíficos e morfologicamente distintos. Tais neurônios, por sua vez, terminam no tálamo (núcleo ventromedial posterior), que contém neurônios termo e nociceptivos específicos, que, finalmente, enviam aferências à ínsula (Christensen and Perl, 1970; Dostrovsky e Hellon, 1978; Dostrovsky and Craig, 1996; Han *et al.*, 1998). Os neurônios periféricos com termorreceptores têm limiares próximos à temperatura normal da pele, e apresentam respostas lineares durante a diminuição da temperatura inócua, sendo que sua atividade está correlacionada com a sensação térmica discriminativa e é inibida pelo aquecimento simultâneo (Craig e Bushnell, 1994; Dostrovsky e Craig, 1996). A eliminação experimental específica da sensibilidade ao frio (por meio do bloqueio periférico de fibras A δ), mas não ao quente, faz com que estímulos frios inócuos sejam dolorosos (LaMotte e Thalhammer, 1982). Isso seria explicado por uma aumento da transmissão aferente das fibras nociceptivas (fibras C), relacionadas tanto ao frio quanto ao quente, secundárias a uma desinibição central na lâmina I (Craig e Bushnell, 1994). Frente a tais dados,

pode-se imaginar que doentes com redução da atividade das fibras sensitivas relacionadas ao frio ou disfunção de áreas no SNC relacionadas à sensibilidade térmica ao frio, e, portanto, com detecção ao estímulo frio inócuo alterado, apresentariam ativação da nocicepção precocemente (durante o resfriamento), em temperaturas geralmente inócuas, justamente por uma desinibição central dos potenciais das fibras nociceptivas tipo C. Consequentemente haveria uma redução do limen frio, variável que mede o intervalo detecção-nocicepção. Não se pode extrapolar tais experimentos para indivíduos com doença de Parkinson, mas é uma possível teoria para explicar, em parte, as alterações sensitivas presentes na doença. De qual maneira a ECP corrigiria tais alterações ainda não se sabe, como exemplificado anteriormente, mas acredita-se que o melhora do funcionamento nos gânglios da base causadas pela ECP reorganizaria a integração de vias sensitivas modulatórias, diretamente relacionadas à dopamina ou a outros neurotransmissores (serotonina e noradrenalina). Além disso, o reestabelecimento de conexões dos gânglios da base com áreas corticais, entre elas, a ínsula, poderia contribuir para a melhora da discriminação da sensibilidade (Hilker *et al.*, 2004; Dellapina *et al.*, 2012), como visto no presente trabalho.

Além da sensibilidade térmica e mecânica, estudos mostraram que a sensibilidade conduzida por fibras grossas e relacionadas à coluna dorsal na medula também podem estar comprometidas na DP. O presente estudo mostrou que, quando comparados com o grupo-controle, os doentes com DP apresentam maior limiar de detecção de sensibilidade vibratória, que não melhora após a cirurgia. Em geral, a maioria das investigações mostrou que os indivíduos com doença de Parkinson têm maiores limiares tanto para sensibilidade proprioceptiva quanto para sensibilidade cinética do membro. Examinando a sensibilidade a pequenas mudanças na posição do membro, movendo passivamente o antebraço, Maschke *et al.* mostraram que os doentes com DP necessitam de deslocamentos maiores do que os controles, indicando uma sensibilidade reduzida para a detecção da posição do membro (Maschke *et al.*, 2003). A capacidade dos doentes com DP em julgar a forma de uma objeto, a estereoagnosia, também mostrou-se reduzida, mesmo na fase inicial

da doença, em comparação com indivíduos normais (Konczak *et al.*, 2007, 2009). Estudos sobre os efeitos da medicação dopaminérgica na propriocepção apresentam resultados controversos. Alguns pesquisadores verificaram que os limiares de detecção proprioceptiva não melhoraram com a administração de levodopa (Jobst *et al.*, 1997; Maschke *et al.*, 2003), enquanto outro estudo mostrou melhora da função cinestésica nos doentes em on-medicação (Li *et al.*, 2010). Em doentes submetidos à ECP houve uma melhora de 20% da sensibilidade proprioceptiva 6 meses após a cirurgia (Wagle Shukla *et al.*, 2013).

6.1.5 Estimulação cerebral profunda, sintomas motores e não motores

A ECP-NST pode produzir um alívio da dor em até 80% dos doentes com DP, especialmente durante o período "off" (Tolosa *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2008), sendo que essa melhora na intensidade da dor não apresenta uma correlação direta com a melhora motora após a cirurgia (Wolz *et al.*, 2012; Marques *et al.*, 2013). O presente estudo mostrou que não só a dor como outros sintomas não motores não variam após a ECP da mesma maneira que o quadro motor, possivelmente por dividirem mecanismos diferentes no SNC (Cury *et al.*, 2014). As flutuações dos SNM na doença de Parkinson são heterogêneas e complexas. Não há, necessariamente, correlação entre as flutuações motoras e os SNM, ou seja, a concentração/atenção, depressão e ansiedade, não necessariamente, estão otimizadas quando o doente está em seu melhor estado motor (Storch *et al.*, 2013). Argumenta-se que muito das diferenças de resposta entre os sintomas motores e não motores se devam a diferentes vias e neurotransmissores envolvidos, estando as vias não dopaminérgicas mais implicadas na origem dos SNM (Ahlskog, 2007). De fato, diversos sintomas não motores não respondem à terapia dopaminérgica, principalmente os sintomas cognitivos e autonômicos. Por outro lado, há sintomas motores que também não respondem à terapia dopaminérgica de forma adequada, como alterações da marcha e da fala. Dessa forma, podemos ter sintomas na doença de Parkinson que respondem à terapia dopaminérgica

(e que, geralmente, respondem à estimulação cerebral), que são consequentes, fundamentalmente, à disfunção dos gânglios da base, em particular, a via nigroestriatal, e sintomas que não respondem à terapia dopaminérgica (e que, geralmente, também não respondem à estimulação cerebral), consequentes de alterações de outras neurotransmissores, outras vias e outras regiões do encéfalo (Antonini e Albin, 2013). Os sintomas “respondedores” à dopamina, por sua vez, não respondem de forma linear entre si. O desbalanço nigroestriatal, o “ruído” gerado pelas alterações metabólicas/neuronais no estriado, não é igual para cada um dos sintomas. Assim, doentes que, muitas vezes, possam estar com bom controle dos sintomas motores, não necessariamente estarão bem controlados de outros sintomas não motores, e ajustes adicionais da terapia dopaminérgica beneficiariam tais doentes.

Os sintomas não motores na doença de Parkinson são comuns e estão associados a uma redução significativa da qualidade de vida (Williams *et al.*, 2010). Além das alterações dolorosas e sensitivas não dolorosas, o presente estudo mostrou uma melhora de outros SNM, como o sono, fadiga, atenção, ansiedade, depressão e memória após a cirurgia. Witjas *et al.* mostraram uma melhora em todos os domínios de sintomas não motores após a ECP-NST em 54 doentes, avaliados pela escala de sintomas não motores (Witjas *et al.*, 2007). Em outros estudos, os resultados cognitivos e psiquiátricos demonstraram discrepâncias, sendo que as alterações neuropsiquiátricas após a ECP-NST ainda estão em debate (Ardouin *et al.*, 1999; Saint-Cyr *et al.*, 2000; Houeto *et al.*, 2002; Morrison *et al.*, 2004). O presente estudo avaliou os sintomas não motores com a escala de sintomas não motores da DP, que, embora seja abrangente, é limitada pois explora poucos pontos de cada sintoma específico, devendo esses resultados serem mais bem explorados em estudos mais específicos futuramente.

Poucos estudos avaliaram prospectivamente a dor antes e após a ECP-NST. Estudos prévios mostraram que a ECP-NST é mais efetiva no tratamento da dor distônica, seguida da dor musculoesquelética, dado corroborado pelo presente trabalho (Cury *et al.*, 2014). Não se notaram alterações significativas entre a dor central e neuropática após a cirurgia (Cury *et al.*, 2014). Em geral,

os estudos, até o momento, avaliaram apenas a intensidade da dor. Zibetti *et al.* relataram uma melhora de 77% na intensidade da dor 24 meses após a cirurgia, usando o item 17 da UPDRS parte II (“queixas sensitivas”) (Zibetti *et al.*, 2007). Dois estudos mostraram uma melhora de 80% e 40% em VAS após 12 e 24 meses, respectivamente (Kim *et al.*; Oshima *et al.*, 2012). O presente estudo mostrou uma melhora de 83% na escala visual analógica de dor (EVA). A EVA avalia a intensidade da dor apenas no momento da avaliação. Sabendo que a dor na DP flutua durante o dia (Silburn *et al.*, 2008; Seki *et al.*, 2013), uma única medida da EVA não caracteriza idealmente a dor nesses doentes. Assim, além da EVA, utilizou-se o inventário breve da dor, que permite a caracterização da intensidade da pior dor durante as últimas 24 horas. O estudo também mostrou uma melhora na intensidade dessa “pior dor” (melhora de 71%) após a cirurgia.

A dor musculoesquelética foi a síndrome dolorosa mais prevalente no presente estudo, o que está de acordo com dados de estudos recentes (Lee *et al.*, 2006; Silva *et al.*, 2008; Beiske *et al.*, 2009). Em um estudo com seguimento de 3 meses sobre os efeitos da estimulação cerebral profunda sobre a dor na DP, Kim *et al.* relataram que a dor distônica (100%) e a dor central (92%) eram proeminentemente responsivas à cirurgia, em comparação com a dor radicular/neuropática (63%) e dor musculoesquelética (61%) (Kim *et al.*, 2008). De acordo com a literatura, o presente estudo mostrou que a dor distônica foi o subtipo que mais melhorou (100%).

Até o momento, não há descrição da prevalência da síndrome dolorosa miofascial na doença de Parkinson (79,3% dos doentes com dor no presente estudo), além de não haver uma descrição dos principais músculos afetados pela doença. Tal conhecimento é fundamental pois tem relevância em programas de reabilitação, uma vez que os músculos mais frequentemente afetados são axiais, e apresentam papel importante na marcha e no equilíbrio. A síndrome da dor miofascial é, também, frequentemente, associada com dor referida e hiperalgesia secundária, o que pode colocar alguns desafios no seu diagnóstico (Nielsen, 1981; Riley *et al.*, 2007). Tais resultados salientam a necessidade de caracterizar, num mesmo doente, as diferentes síndromes de dor presentes, uma vez que elas respondem diferentemente à levodopa, ao

DBS e à reabilitação (Travell e Funt, 1985; Kraus e Fischer, 1991; Borg-Stein, 2006).

Poucos estudos avaliaram o surgimento de dor após a ECP-NST. Um estudo com seguimento de 6 meses após a cirurgia mostrou o surgimento de dor em 5 doentes (Kim *et al.*, 2008). Dois doentes do presente estudo desenvolveram dor após a cirurgia: um desenvolveu dor no membro superior esquerdo relacionado à distonia e outro osteoartrite no joelho esquerdo.

Não se sabe, até o momento, qual a categoria dos SNM responde melhor à ECP e se eles se eles são afetados da mesma forma pela estimulação. Do mesmo modo, não se sabe se há correlação entre as mudanças nos sintomas não motores e as alterações motoras. O presente estudo não mostrou correlação entre as mudanças em cada um dos sintomas não motores e alterações na intensidade da dor após a STN-DBS. Também não se encontrou qualquer correlação entre as alterações na intensidade da dor e na melhora motora após a cirurgia. Dois estudos também não encontraram correlações entre a gravidade dos sintomas motores, e os limiares de dor e sintomas sensitivos, sugerindo, provavelmente, que os mecanismos envolvidos nos sintomas motores e não motores sejam diferentes (Spielberger *et al.*, 2011; Wolz *et al.*, 2012).

A ECP-NST também está associada à melhora da qualidade de vida. Daniels *et al.* mostraram que a melhora da qualidade de vida seis meses após a ECP-NST foi significativamente correlacionada com a redução do tempo de “off” diário, com a melhora no UPDRS-III, e melhora no humor (Daniels *et al.*, 2011). Entretanto, os sintomas não motores não foram avaliados nestes doentes. O presente estudo mostrou que há uma correlação significativa entre a melhora da qualidade de vida e as mudanças na intensidade da dor, sintomas gastrointestinais e ansiedade um ano após a cirurgia. A regressão multivariada mostrou que a dor foi o principal fator determinante dessa correlação, seguido dos sintomas gastrointestinais.

A presença de um grupo-controle com os doentes com DP em lista de espera para a ECP-NST nos permitiria avaliar a real incidência da dor na doença de Parkinson e nos permitiria descrever a taxa de variação da dor, como as melhoras espontâneas e agravos esperados nessa população dentro

de um ano. No entanto, como a maioria dos doentes com dor crônica antes da cirurgia apresentou um alívio da dor muito importante após a intervenção, acreditamos que a maioria dos efeitos observados após o procedimento está diretamente relacionada com a estimulação cerebral profunda.

6.1.6 Novas perspectivas na avaliação da dor na doença de Parkinson

Embora a classificação da Ford forneça uma abordagem objetiva para o diagnóstico da dor relacionada à DP, uma caracterização específica das síndromes dolorosa associada deveria ser mais bem explorada. Por exemplo, dor central é definida como a presença de queimação, formigamento, que não se limitam ao território de raízes nervosas (Ford, 1998). Embora esta seja uma descrição clínica, pode ocorrer em alguns casos de DP, ela não é específica; ela não foi formalmente validada e pode levar doentes com outras síndromes de dor neuropática (como a síndrome do túnel do carpo ou outras neuropatias não radiculares) a preencherem os seus critérios atuais e serem erroneamente classificadas como dor central. Além disso, o termo "central" não parece ser correto, porque esse não faz alusão à dor neuropática central, que é uma entidade clínica diferente [critérios NeuPSIG]. É provável que a maioria das síndromes dolorosas relacionada à DP, se não todas, tenha mecanismos centrais (pela deficiência de dopamina e outros neurotransmissores), mas que não necessariamente preenchem os critérios atuais de dor neuropática central (Treede *et al.*, 2008).

A avaliação da dor na doença de Parkinson nos estudos, geralmente, é abordada por vários questionários, utilizados para avaliação geral de diversos tipos de dor (Chaudhuri *et al.*, 2006). Como não são específicos para a doença de Parkinson, pode-se perder informações importantes relacionadas à classificação e ao tratamento da síndrome dolorosa. A escala visual analógica (EVA) é a ferramenta mais utilizada em estudos com DP até o momento (Kim *et al.*; Oshima *et al.*, 2012; Sürücü *et al.*, 2013), mas não é adequada para avaliar a dor intermitente que, por exemplo, piora em períodos de off-medicação (Ford, 2010). Para evitar esse viés, utilizamos, em nosso estudo,

além da EVA, o Inventário Breve da Dor (IBD), que permite a quantificação da intensidade mais forte da dor nas últimas 24h, além da interferência da dor nas atividades diárias (Djaldetti *et al.*, 2007; Beiske *et al.*, 2009; Ciampi de Andrade *et al.*, 2012). O Questionário de Dor McGill (MPQ) (Voorhies *et al.*, 2007; Menezes Costa *et al.*, 2011; Ferreira *et al.*, 2013) permite a quantificação dos aspectos sensoriais discriminativos e afetivos da dor (Nebe and Ebersbach, 2009; (Ciampi de Andrade *et al.*, 2012). O presente estudo mostrou que a ECP-NST melhorou ambos os aspectos após a cirurgia (Cury *et al.*, 2014). Dos 41 doentes avaliados, apenas 2 (4,5%) apresentaram dor neuropática por meio do questionário Douleur Neuropathique (DN-4), que tem uma alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de dor neuropática (Santos *et al.*, 2010b). Não houve alteração da dor neuropática após a cirurgia. O PainDETECT é outra escala de triagem de dor neuropática que foi utilizada na DP (Gierthmühlen *et al.*, 2010). O Inventário de Sintomas de Dor Neuropática (ISDN) é utilizado no seguimento dos doentes com dor neuropática e permite a caracterização do tipo de sintoma (espontâneo, evocado ou dor paroxística) e, também, foi aplicado previamente na DP (Bouhassira *et al.*, 2004). A avaliação da dor em doentes com DP, conforme discutido, pode ser sujeita a diferentes vieses devido às flutuações relacionadas à DP e que podem influenciar na percepção dos sintomas dolorosos. Assim, a caracterização da dor na DP deve levar em consideração o estado motor, o tratamento (levodopa, ECP) e suas complicações (como as discinesias). Considerando a alta prevalência de dor crônica na população em geral (Breivik *et al.*, 2006), é importante saber se a dor presente, de fato, está relacionada à DP, caracterizando a temporalidade da dor e a sua relação com o *status* motor do doentes (Nègre-Pagès *et al.*, 2008). A presença de algumas síndromes dolorosas, tais como a dor neuropática e síndrome dolorosa miofascial podem ser facilmente diagnosticadas por ferramentas de triagem. Por exemplo, nosso estudo mostrou que 69% dos doentes com DP apresentavam dor que piorava durante o período "off" e 79% dos doentes que apresentavam dor tinham síndrome dolorosa miofascial associado. Atualmente, não há uma escala específica que avalie todas as particulares da dor na doença de Parkinson, e novos questionários e instrumentos de avaliação serão importantes no futuro. Outro

ponto importante está na abordagem terapêutica das síndromes dolorosas, que podem, de forma variada, responder ao tratamento dos sintomas motores (levodopa e estimulação cerebral profunda). As síndromes dolorosas que não respondem ou respondem parcialmente ao tratamento antiparkinsoniano devem ser abordadas considerando o mecanismo fisiopatológico da dor envolvida.

Baseado no exposto acima, propusemos, em conjunto com pesquisadores da Alemanha (Marburg) e França (Paris e Créteil), uma nova escala a ser utilizada na avaliação da dor na doença de Parkinson, que aborde, de forma específica, a relação da dor com o desenvolvimento e a temporalidade da doença, a resposta da dor ao uso de medicações dopaminérgicas, a associação às complicações motoras, e a classificação em diferentes síndromes (Apendice E), aceito para publicação na *Movement Disorders Clinical Practice*).

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

- A estimulação cerebral profunda crônica do núcleo subtalâmico em pacientes com doença de Parkinson, além de melhorar os sintomas motores da doença, está associada à redução da prevalência da dor, à melhora da intensidade da dor nos pacientes que permanecem sintomáticos após a cirurgia, à melhora dos sintomas afetivos relacionados à dor e à melhora da discriminação da sensibilidade térmica e mecânica. Os subtipos de dor musculoesquelética e distônica são as que mais apresentam alívio após a cirurgia.

- A ECP melhora outros sintomas não motores, como a atenção, a fadiga, o sono, a ansiedade, a depressão e alterações do trato gastrointestinal. Não há correlação entre as alterações dos sintomas não motores e dos sintomas motores, assim como as alterações nos sintomas não motores não correlacionam-se entre si.

- Há importante melhora da qualidade de vida um ano após a ECP, a qual se correlaciona, diretamente, com o alívio da dor, dos sintomas gastrointestinais, e da ansiedade.

8 ANEXOS

8.1 Anexo A - Ficha de avaliação do paciente

Avaliador: _____

Data da avaliação: ____/____/____

Nome: _____

Sexo: _____ Registro

HC: _____

Estado civil: _____ Data de nascimento: ____/____/____

Naturalidade/Procedência: _____

Telefone: _____

Escolaridade: _____

Profissão/Ocupação: _____

Renda familiar: _____

Co-morbidades: _____

Diagnóstico de DPI

Sinais cardinais	Bradicinesia []	Rigidez []	Tremor de repouso []	Instabilidade postural []
Sintoma mais proeminente no início				
Local e data de início dos sintomas				
Critérios de apoio diagnóstico	Início unilateral []	Tremor de repouso []	Doença progressiva []	Assimetria persistente []
	Resposta excelente a L-dopa []	Discinesia induzida por L-dopa []	Curso clínico ≥ 10 anos []	Resposta a L-dopa por ≥ 5 anos []
Características atípicas	Quedas precoces []	Demência/Alucinações precoces []		Paralisia supranuclear []
	Disautonomia precoce []	Lesão focal cerebral []		Uso de neurolépticos []
		Sintomas cerebelares []		

I) Avaliação pré-operatória

Medicações: data do início da
Levodopa _____

Medicações	
Equivalência a L-dopa	

Indicação cirúrgica:

Complicações motoras: data de início

início de OFF imprevisível

Flutuações motoras (wearing off, fenômeno on-off, on retardado, no-on,...)	
---	--

DISCINESIAS (Obeso *et al.*, 1989)

"ON" Discinesia	Sim []	Não []
Tipo de movimento	Coreia [] Distonia []	Outros
Distonia de período OFF	Sim []	Não []
Local mais proeminente	Axial [] Apendicular []	Direito [] Esquerdo []

Distonia (horas por dia/ %dia)	
-----------------------------------	--

Discinesia (horas por dia/ %dia)	
-------------------------------------	--

UPDRS-III:

ON _____ OFF _____

Melhora no Teste de Resposta a L-dopa _____

Escala de Hoehn & Yahr: _____

II) Avaliação clínica da dor

Local e início: _____

Lateralidade: _____

Relação com a DP:

☐ Dor diretamente relacionada à DP

☐ Dor indiretamente relacionada à DP

☐ Dor não relacionada à DP

Alívio com medicações dopaminérgicas

Subtipos de dor presentes: _____

Descrição da musculatura afetada: _____

Escala visual analógica: _____

8.2 Anexo B - Questionário de Qualidade de Vida SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

CÁLCULO DOS ESCORES DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA

Fase 1: Ponderação dos dados

Questão	Pontuação	
01	Se a resposta for	Pontuação
	1	5,0
	2	4,4
	3	3,4
	4	2,0
	5	1,0
02	Manter o mesmo valor	
03	Soma de todos os valores	
04	Soma de todos os valores	
05	Soma de todos os valores	
06	Se a resposta for	Pontuação
	1	5
	2	4
	3	3
	4	2
	5	1
07	Se a resposta for	Pontuação
	1	6,0
	2	5,4
	3	4,2
	4	3,1
	5	2,0
	6	1,0
08	<p>A resposta da questão 8 depende da nota da questão 7</p> <p>Se 7 = 1 e se 8 = 1, o valor da questão é (6)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 1, o valor da questão é (5)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 2, o valor da questão é (4)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (3)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 4, o valor da questão é (2)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (1)</p> <p>Se a questão 7 não for respondida, o escore da questão 8 passa a ser o seguinte:</p> <p>Se a resposta for (1), a pontuação será (6)</p> <p>Se a resposta for (2), a pontuação será (4,75)</p> <p>Se a resposta for (3), a pontuação será (3,5)</p> <p>Se a resposta for (4), a pontuação será (2,25)</p> <p>Se a resposta for (5), a pontuação será (1,0)</p>	

09	<p>Nesta questão, a pontuação para os itens a, d, e ,h, deverá seguir a seguinte orientação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (6)</p> <p>Se a resposta for 2, o valor será (5)</p> <p>Se a resposta for 3, o valor será (4)</p> <p>Se a resposta for 4, o valor será (3)</p> <p>Se a resposta for 5, o valor será (2)</p> <p>Se a resposta for 6, o valor será (1)</p> <p>Para os demais itens (b, c,f,g, i), o valor será mantido o mesmo</p>
10	Considerar o mesmo valor.
11	<p>Nesta questão os itens deverão ser somados, porém os itens b e d deverão seguir a seguinte pontuação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (5)</p> <p>Se a resposta for 2, o valor será (4)</p> <p>Se a resposta for 3, o valor será (3)</p> <p>Se a resposta for 4, o valor será (2)</p> <p>Se a resposta for 5, o valor será (1)</p>

Fase 2: Cálculo do Raw Scale

Nesta fase você irá transformar o valor das questões anteriores em notas de 8 domínios que variam de 0 (zero) a 100 (cem), onde 0 = pior e 100 = melhor para cada domínio. É chamado de raw scale porque o valor final não apresenta nenhuma unidade de medida.

Domínio:

- Capacidade funcional
- Limitação por aspectos físicos
- Dor
- Estado geral de saúde
- Vitalidade
- Aspectos sociais
- Aspectos emocionais
- Saúde mental

Para isso você deverá aplicar a seguinte fórmula para o cálculo de cada domínio:

Domínio:

$$\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{Limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

Na fórmula, os valores de limite inferior e variação (Score Range) são fixos e estão estipulados na tabela abaixo.

Domínio	Pontuação das questões correspondidas	Limite inferior	Variação
Capacidade funcional	03	10	20
Limitação por aspectos físicos	04	4	4
Dor	07 + 08	2	10
Estado geral de saúde	01 + 11	5	20
Vitalidade	09 (somente os itens a + e + g + i)	4	20
Aspectos sociais	06 + 10	2	8
Limitação por aspectos emocionais	05	3	3
Saúde mental	09 (somente os itens b + c + d + f + h)	5	25

Exemplos de cálculos:

- Capacidade funcional: (ver tabela)

Domínio: $\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$

Capacidade funcional: $\frac{21 - 10}{20} \times 100 = 55$

O valor para o domínio capacidade funcional é 55, em uma escala que varia de 0 a 100, onde o zero é o pior estado e cem é o melhor.

- Dor (ver tabela)

- Verificar a pontuação obtida nas questões 07 e 08; por exemplo: 5,4 e 4, portanto somando-se as duas, tem-se 9,4

- Aplicar fórmula:

Domínio: $\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$

Dor: $\frac{9,4 - 2}{10} \times 100 = 74$

O valor obtido para o domínio dor é 74, numa escala que varia de 0 a 100, onde zero é o pior estado e cem é o melhor.

Assim, você deverá fazer o cálculo para os outros domínios, obtendo oito notas no final, que serão mantidas separadamente, não se podendo somá-las e fazer uma média.

Obs.: A questão número 02 não faz parte do cálculo de nenhum domínio, sendo utilizada somente para se avaliar o quanto o indivíduo está melhor ou pior comparado a um ano atrás.

Se algum item não for respondido, você poderá considerar a questão se esta tiver sido respondida em 50% dos seus itens.

8.3 Anexo C - Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

(Marcolino, Mathias, Piccinini Filho *et al.*)

Este questionário ajudará o seu médico a saber como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um “X” a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na ÚLTIMA SEMANA. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário, as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito. Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

A 1) Eu me sinto tenso ou contraído:

- 3 () A maior parte do tempo
- 2 () Boa parte do tempo
- 1 () De vez em quando
- 0 () Nunca

D 2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:

- 3 () Já não sinto mais prazer em nada
- 2 () Só um pouco
- 1 () Não tanto quanto antes
- 0 () Sim, do mesmo jeito que antes

A 3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:

- 3 () Sim, e de um jeito muito forte
- 2 () Sim, mas não tão forte
- 1 () Um pouco, mas isso não me preocupa
- 0 () Não sinto nada disso

D 4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:

- 3 () Não consigo mais
- 2 () Atualmente bem menos
- 1 () Atualmente um pouco menos
- 0 () Do mesmo jeito que antes

A 5) Estou com a cabeça cheia de preocupações:

- 3 () A maior parte do tempo
- 2 () Boa parte do tempo
- 1 () De vez em quando
- 0 () Raramente

D 6) Eu me sinto alegre:

- 3 () Nunca
- 2 () Poucas vezes
- 1 () Muitas vezes
- 0 () A maior parte do tempo

A 7) Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:

- 3 () Nunca
- 2 () Poucas vezes
- 1 () Muitas vezes
- 0 () Sim, quase sempre

D 8) Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:

- 3 () Quase sempre
- 2 () Muitas vezes
- 1 () De vez em quando
- 0 () Nunca

A 9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:

- 3 () Quase sempre
- 2 () Muitas vezes
- 1 () De vez em quando
- 0 () Nunca

D 10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:

- 3 () Completamente
- 2 () Não estou mais me cuidando como deveria
- 1 () Talvez não tanto quanto antes
- 0 () Me cuido do mesmo jeito que antes

A 11) Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:

- 3 () Sim, demais
- 2 () Bastante
- 1 () Um pouco
- 0 () Não me sinto assim

D 12) Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:

- 3 () Quase nunca
- 2 () Bem menos do que antes
- 1 () Um pouco menos do que antes
- 0 () Do mesmo jeito que antes

A 13) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:

- 3 () A quase todo momento
- 2 () Várias vezes
- 1 () De vez em quando
- 0 () Não sinto isso

D 14) Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:

- 3 () Quase nunca
- 2 () Poucas vezes
- 1 () Várias vezes
- 0 () Quase sempre

8.4 Anexo D - Escala de Sintomas Não Motores da doença de Parkinson

Severamente (no último mês)	Frequentemente (na última semana)
(0) não	(1) raramente (nenhum sintoma na última semana)
(1) leve	(2) de vez em quando (1x por semana)
(2) moderado	(3) frequentemente (+ de 2 x na semana)
(3) grave	(4) muito frequentemente (+ de 3 x na semana)

1. dor de cabeça leve, tontura, fraqueza levantando ou sentando
{S} () {F} () SxF ()

2. caiu por fraqueza ou desequilíbrio
{S} () {F} () SxF ()
Score ()

3. adormeceu durante atividade (piscadelas/ cochilos)
{S} () {F} () SxF ()

4. cansaço ou falta de energia
{S} () {F} () SxF ()

5. dificuldades de se manter acordado/ adormecer
{S} () {F} () SxF ()

6. dificuldades para se movimentar (membros) e p/ iniciativa
{S} () {F} () SxF ()
sentar , levantar, agaixar (tem que se “forçar” fisicamente
para controlar os membros
Score ()

7. perda de interesse nas atividades corriqueiras
{S} () {F} () SxF ()

8. perda de interesse pelas coisas e por novas atividades
{S} () {F} () SxF ()

9. nervoso, preocupado, irritado sem motivo
{S} () {F} () SxF ()

10. sente tristeza ou depressão e demonstra sentimentos
{S} () {F} () SxF ()

11. alterações de humor / instabilidade
{S} () {F} () SxF ()

12. dificuldades de manter prazer nas atividades ou teve
perda total de prazer em alguma atividade que gostava
{S} () {F} () SxF ()
Score ()

13. alucinações visuais (ver coisas inexistentes)
{S} () {F} () SxF ()

14. delírios (acredita ou diz algo irreal)
{S} () {F} () SxF ()

15. dupla visão, distorção do ambiente
{S} () {F} () SxF ()
Score ()

16. dificuldade em manter a atenção/concentração durante atividades
{S} () {F} () SxF ()
17. esquece coisas que fez a pouco tempo atrás ou eventos importantes que ocorreram a poucos dias
{S} () {F} () SxF ()
18. esquece de fazer coisas inclusive de rotina
{S} () {F} () SxF ()
Score ()
19. boca seca
{S} () {F} () SxF ()
20. dificuldade para mastigar , deglutir, engolir
{S} () {F} () SxF ()
21. constipação, intestino preso (3x / semana)
{S} () {F} () SxF ()
Score ()
22. dificuldade para segurar a urina (urgência urinária)
{S} () {F} () SxF ()
23. não consegue manter intervalo de 2 horas para urinar
{S} () {F} () SxF ()
24. levanta regularmente a noite para urinar
{S} () {F} () SxF ()
Score ()
25. falta de interesse sexual
{S} () {F} () SxF ()
26. alguma disfunção sexual ou desconforto ou problemas no ato sexual
{S} () {F} () SxF ()
Score ()
27. sofre de angustia, desespero, pânico sem causa específica
{S} () {F} () SxF ()
28. mudança no paladar ou olfato
{S} () {F} () SxF ()
29. perda de peso sem dieta
{S} () {F} () SxF ()
30. transpiração excessiva não relativa ao clima (calor)
{S} () {F} () SxF ()
Score ()
- Total Score ()

8.5 Anexo E - Escala de dor de McGill forma reduzida

Padrão de dor McGill resumido (Ferreira et al., 2011)				
	fraca	moderada	forte	insuportável
Latejante				
Pontada				
Choque				
Agulhada				
Fina				
Fisgada				
Queimação				
Espalha				
Dolorida				
Cansativa				
Enjoada				
Sufocante				
Atormenta				
Apavorante				
Aborrecida				
Que incomoda				
Insuportável				

8.6 Anexo F - Inventário breve de dor

Inventário breve de dor (Daut, Cleeland et al, 1983)

1) Durante a vida, a maioria das pessoas apresenta dor de vez em quando (cefaléia, dor de dente). Você teve hoje, dor diferente dessas? 1.Sim 2.Não.....	
2) Marque sobre o diagrama, com um X, as áreas onde você sente dor, e onde a dor é mais intensa.
3)Circule o número que melhor descreve a pior dor que você sentiu nas últimas 24 horas. Sem dor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pior dor possível	
4) Circule o número que melhor descreve a dor mais fraca que você sentiu nas últimas 24 horas. Sem dor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pior dor possível	
5) Circule o número que melhor descreve a média de sua dor. Sem dor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pior dor possível	
6) Circule o número que mostra quanta dor ocorre agora. Sem dor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pior dor possível	
7) Que tratamentos ou medicações você está recebendo para dor?	
8) Nas últimas 24 horas, qual a intensidade de melhora proporcionada pelos tratamentos ou medicações. Circule a porcentagem que melhor demonstra o alívio que você obteve. Sem alívio 0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100% alívio completo	
9) Circule o número que descreve como, nas últimas 24 horas, a dor interferiu na sua:	
Atividade geral	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Não interferiu Interferiu completamente
Humor	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Não interferiu Interferiu completamente
Habilidade de caminhar	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Não interferiu Interferiu completamente
Trabalho	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Não interferiu Interferiu completamente
Relacionamento com outras pessoas	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Não interferiu Interferiu completamente
Sono	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Não interferiu Interferiu completamente
Apreciar a vida	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Não interferiu Interferiu completamente

8.7 Anexo G - Questionário para diagnóstico de dor neuropática – DN4

QUESTIONÁRIO PARA DIAGNÓSTICO DE DOR NEUROPÁTICA – DN4

Por favor, nas quatro perguntas abaixo, complete o questionário marcando uma resposta para cada número:

ENTREVISTA DO PACIENTE

Questão 1: A sua dor tem uma ou mais das seguintes características?

	Sim	Não
1- Queimação	☐	☐
2- Sensação de frio dolorosa	☐	☐
3- Choque elétrico	☐	☐

Questão 2: Há presença de um ou mais dos seguintes sintomas na mesma área da sua dor?

	Sim	Não
4- Formigamento	☐	☐
5- Alfinetada e agulhada	☐	☐
6- Adormecimento	☐	☐
7- Coceira	☐	☐

EXAME DO PACIENTE

Questão 3: A dor está localizada numa área onde o exame físico pode revelar uma ou mais das seguintes características?

	Sim	Não
8- Hipoestesia ao toque	☐	☐
9- Hipoestesia a picada de agulha	☐	☐

Questão 4: Na área dolorosa a dor pode ser causada ou aumentada por:

	Sim	Não
10- Escovação	☐	☐

8.8 Anexo H - Inventário de sintomas de dor neuropática

INVENTÁRIO DE SINTOMAS DE DOR NEUROPÁTICA

Data:

Nome:

Apelido:

Sexo:

Idade:

Você tem sofrido de dor devido a lesões ou doença do sistema nervoso. Esta dor pode ser de diversos tipos. Você pode ter dor espontânea, ex: dor na ausência de qualquer estímulo, que pode ser duradoura ou ocorrer em ataques breves. Você pode também ter dor provocada ou aumentada por leve toque, pressão, ou contacto com o frio na área dolorosa. Você pode sentir um ou mais tipos de dor. Este questionário foi desenvolvido para ajudar o seu médico a melhor avaliar e tratar diferentes tipos de dor que possa sentir.

Nós queremos saber se você sente dor espontânea, isto é dor sem qualquer estímulo. Para cada das seguintes questões, por favor seleccione o número que melhor descreve a sua **gravidade média da dor espontânea durante as últimas 24 horas**. Seleccione o número 0 se você não sentiu tal dor (circule um número apenas).

Q1. A sua dor dá a sensação de queimadura?

Não queima	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	A pior queimadura imaginável
---------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	------------------------------------

Q2. A sua dor dá a sensação de apertar?

[illegible]

Q3. A sua dor dá a sensação de pressão?

Sem pressão	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	A pior pressão imaginável
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	---------------------------------

Q4. Durante as últimas 24 horas, a sua dor espontânea tem estado presente:
Selecione a resposta que melhor descreve o seu caso

☐ Permanentemente
☐ Entre 8 e 12 horas
☐ Entre 4 e 7 horas
☐ Entre 1 e 3 horas
☐ Menos que 1 hora

Nós queremos saber se você teve ataques breves de dor. Para cada das seguintes questões, por favor seleccione o número que melhor descreve a **gravidade média dos seus ataques de dor durante as últimas 24 horas**. Seleccione o número 0 se você não sentiu tal dor (circule um número apenas).

Q5. A sua dor dá a sensação de choque eléctrico?

Sem choque elétrico	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	O pior choque elétrico imaginável
---------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------------

INVENTÁRIO DE SINTOMAS DE DOR NEUROPÁTICA

Q6. A sua dor dá a sensação de apunhalar?													
Sem	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	A pior punhalada imaginável	
Q7. <u>Durante as últimas 24 horas</u> , quantos destes ataques de dor teve? <i>Seleccione a resposta que melhor descreve o seu caso</i>													
												☐	
Mais de 20												☐	
Entre 11 e 20												☐	
Entre 6 e 10												☐	
Entre 1 e 5												☐	
Sem ataque de dor												☐	
<p><i>Nós queremos saber se você sente dor provocada ou aumentada por leve toque, pressão, contacto com frio na área onde dói. Para cada das seguintes questões, por favor seleccione o número que melhor descreve a gravidade média da dor provocada durante as últimas 24 horas. Seleccione o número 0 se você não sentiu tal dor (circule um número apenas).</i></p>													
Q8. A sua dor é provocada ou aumentada por um leve toque na área dolorosa?													
Sem	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	A pior dor imaginável	
Q9. A sua dor é provocada ou aumentada por pressão na área dolorosa?													
Sem	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	A pior dor imaginável	
Q10. A sua dor é provocada ou aumentada por contacto com algo frio na área dolorosa?													
Sem	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	A pior dor imaginável	
<p><i>Nós queremos saber se você sente sensações anormais na zona onde dói. Para cada das seguintes questões, por favor seleccione o número que melhor descreve a gravidade média das sensações anormais durante as últimas 24 horas. Seleccione o número 0 se você não sentiu tal dor (circule um número apenas).</i></p>													
Q11. Sente alfinetes e agulhas?													
Sem alfinetes	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Os piores alfinetes e agulhas imagináveis	
Q12. Sente dormente?													
Sem	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	O mais dormente imaginável	

8.9 Anexo I - Escala de Catastrofização da Dor

0 – nunca **1** – ligeiramente **2** – moderadamente **3** – bastante **4** – sempre

Quando estou com dores ...

- 1 ☐ Estou constantemente preocupado(a) em saber se a dor terá fim.
- 2 ☐ Sinto que não consigo continuar.
- 3 ☐ É terrível e penso que nunca mais vai melhorar.
- 4 ☐ É horrível e sinto que me ultrapassa completamente.
- 5 ☐ Sinto que já não aguento mais.
- 6 ☐ Fico com medo que a dor piore.
- 7 ☐ Estou sempre a pensar noutras situações dolorosas.
- 8 ☐ Quero ansiosamente que a dor desapareça.
- 9 ☐ Não consigo deixar de pensar nisso.
- 10 ☐ Estou sempre a pensar no quanto dói.
- 11 ☐ Estou sempre a pensar que quero muito que a dor passe.
- 12 ☐ Não há nada que eu possa fazer para reduzir a intensidade da dor.
- 13 ☐ Pergunto -me se poderá acontecer algo grave.

...Total

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

Adams RD, Vanbogaert L, Vandereecken H. Striato-nigral degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1964;23:584-608.

Agalliu I, San Luciano M, Mirelman A, Giladi N, Waro B, Aasly J, Inzelberg R, Hassin-Baer S, Friedman E, Ruiz-Martinez J, Marti-Masso JF, Orr-Urtreger A, Bressman S, Saunders-Pullman R. Higher frequency of certain cancers in LRRK2 G2019S mutation carriers with Parkinson disease: a pooled analysis. *JAMA Neurol*. 2015;72:58-65.

Ahlskog JE. Beating a dead horse: dopamine and Parkinson disease. *Neurology*. 2007;69:1701-11.

Ahmed T, Sabanov V, D'Hooge R, Balschun D. An N-methyl-D-aspartate-receptor dependent, late-phase long-term depression in middle-aged mice identifies no GluN2-subunit bias. *Neuroscience*. 2011;185:27-38.

Alesch F, Pinter MM, Hellscher RJ, Fertl L, Benabid AL, Koos WT. Stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus in tremor dominated Parkinson's disease and essential tremor. *Acta Neurochir*. 1995;136:75-81.

Alkhani A, Lozano AM. Pallidotomy for parkinson disease: a review of contemporary literature. *J Neurosurg*. 2001;94:43-9.

Altier N, Stewart J. Dopamine receptor antagonists in the nucleus accumbens attenuate analgesia induced by ventral tegmental area substance P or morphine and by nucleus accumbens amphetamine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;285:208-15.

Altier N, Stewart J. The role of dopamine in the nucleus accumbens in analgesia. *Life Sci*. 1999;65:2269-87.

Alvarez-Erviti L, Couch Y, Richardson J, Cooper JM, Wood MJA. Alpha-synuclein release by neurons activates the inflammatory response in a microglial cell line. *Neurosci Res*. 2011;69:337-42.

De Andrade DC, Ferreira KASL, Nishimura CM, Yeng LT, Batista AF, de Sá K, Araujo J, Stump PRNAG, Kaziyama HH, Galhardoni R, Fonoff ET, Ballester G, Zakka T, Bouhassira D, Teixeira MJ. Psychometric validation of the Portuguese version of the Neuropathic Pain Symptoms Inventory. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:107.

Antonini A, Albin RL. Dopaminergic treatment and nonmotor features of Parkinson disease: the horse lives. *Neurology*. 2013;80:784-5.

Ardouin C, Pillon B, Peiffer E, Bejjani P, Limousin P, Damier P, Arnulf I, Benabid AL, Agid Y, Pollak P. Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients. *Ann Neurol*. 1999;46:217–23.

Arnulf I, Bejjani BP, Garma L, Bonnet AM, Houeto JL, Damier P, Derenne JP, Agid Y. Improvement of sleep architecture in PD with subthalamic nucleus stimulation. *Neurology*. 2000;55:1732–4.

Ascherio A, Chen H. Caffeinated clues from epidemiology of Parkinson's disease. *Neurology*. 2003;61:S51–S54.

Autere JM, Moilanen JS, Myllylä VV, Majamaa K. Familial aggregation of Parkinson's disease in a Finnish population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69:107–9.

Aziz TZ, Peggs D, Sambrook MA, Crossman AR. Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the primate. *Mov Disord*. 1991;6:288–92.

Babinski J. Kinésie paradoxale. *Rev Neurol*. 1921;37:1266–70.

Baev KV. Disturbances of learning processes in the basal ganglia in the pathogenesis of Parkinson's disease: a novel theory. *Neurol Res*. 1995;17:38–48.

Bagetta V, Ghiglieri V, Sgobio C, Calabresi P, Picconi B. Synaptic dysfunction in Parkinson's disease. *Biochem Soc Trans*. 2010;38:493–7.

Baliki MN, Geha PY, Fields HL, Apkarian AV. Predicting value of pain and analgesia: nucleus accumbens response to noxious stimuli changes in the presence of chronic pain. *Neuron*. 2010;66:149–60.

Barbeau A. L-dopa therapy in Parkinson's disease: a critical review of nine years' experience. *Can Med Assoc J*. 1969;101:59–68.

Barbosa MT. *Prevalência da doença de Parkinson e outros tipos de parkinsonismo em idosos: estudo de Bambuí*. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2005.

Baron MS, Vitek JL, Bakay RA, Green J, Kaneoke Y, Hashimoto T, Turner RS, Woodard JL, Cole SA, McDonald WM, DeLong MR. Treatment of advanced Parkinson's disease by posterior GPi pallidotomy: 1-year results of a pilot study. *Ann Neurol*. 1996;40:355–66.

Battista AF, Wolff B. Levodopa and induced-pain response: A study of patients with parkinsonian and pain syndromes. *Arch Intern Med*. 1973;132:70–4.

Beiske AG, Loge JH, Rønningen A, Svensson E. Pain in Parkinson's disease: prevalence and characteristics. *Pain*. 2009;141:173–7.

Benabid AL. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Curr Opin Neurobiol.* 2003;13:696–706.

Benazzouz A, Hallett M. Mechanism of action of deep brain stimulation. *Neurology.* 2000;55:S13–S16.

Benninger DH, Thees S, Kollias SS, Bassetti CL, Waldvogel D. Morphological differences in Parkinson's disease with and without rest tremor. *J Neurol.* 2009;256:256–63.

Berger B, Gaspar P, Verney C. Dopaminergic innervation of the cerebral cortex: unexpected differences between rodents and primates. *Trends Neurosci.* 1991;14:21–7.

Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci.* 1973;20:415–55.

Bertler A, Rosengren E. Occurrence and distribution of dopamine in brain and other tissues. *Experientia.* 1959;15:10–1.

Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y. [The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status]. *Arg Neuropsiquiatr.* 1994;52:1–7.

Bertrand G, Jasper H, Wong A, Mathews G. Microelectrode recording during stereotactic surgery. *Clin Neurosurg.* 1969;16:328–55.

Birkmayer W, Hornykiewicz O. The effect of L-3, 4-dihydroxyphenylalanine (= DOPA) on akinesia in parkinsonism. 1961. *Wien Klin Wochenschr.* 2001;113:851–4.

Bohnen NI, Albin RL. The cholinergic system and Parkinson disease. *Behav Brain Res.* 2011;221:564–73.

Borg-Stein J. Treatment of fibromyalgia, myofascial pain, and related disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2006;17:491–510, viii.

Borsook D, Upadhyay J, Chudler EH, Becerra L. A key role of the basal ganglia in pain and analgesia-insights gained through human functional imaging. *Mol Pain.* 2010;6:27.

Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, Rostaing S, Lanteri-Minet M, Collin E, Grisart J, Boureau F. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain.* 2004;108:248–57.

Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol.* 2002;249(Suppl 3, III):1–5.

Braak H, Sastre M, Bohl JRE, de Vos RAI, Del Tredici K. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol.* 2007;113:421–9.

Braz JM, Nassar MA, Wood JN, Basbaum AI. Parallel “pain” pathways arise from subpopulations of primary afferent nociceptor. *Neuron.* 2005;47:787–93.

Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, Ory F, Quelven I, Chollet F, Montastruc JL, Rascol O. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord.* 2005;20:1557–63.

Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006;10:287–333.

Brissaud E. *Leçons sur les maladies nerveuses*. Ed. Henry Meige, Masson et Cie, Paris; 1895.

Broen MPG, Braaksma MM, Patijn J, Weber WEJ. Prevalence of pain in Parkinson's disease: a systematic review using the modified QUADAS tool. *Mov Disord.* 2012;27:480–4.

Broetz D, Eichner M, Gasser T, Weller M, Steinbach JP. Radicular and nonradicular back pain in Parkinson's disease: a controlled study. *Mov Disord.* 2007;22:853–6.

Brooks DJ. The early diagnosis of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1998;44:S10–S18.

Brown P, Marsden J, Defebvre L, Cassim F, Mazzone P, Oliviero A, Altibrandi MG, Di Lazzaro V, Limousin-Dowsey P, Fraix V, Odin P, Pollak P. Intermuscular coherence in Parkinson's disease: relationship to bradykinesia. *Neuroreport.* 2001;12:2577–81.

Bruyn GW, Bots GT, Staal A. Familial bilateral vascular calcification in the central nervous system. *Psychiatr Neurol Neurochir.* 1964;67:342–76.

Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JPG. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2008;64:485–91.

Burkey AR, Carstens E, Jasmin L. Dopamine reuptake inhibition in the rostral agranular insular cortex produces antinociception. *J Neurosci.* 1999;19:4169–79.

Calabresi P, Mercuri NB, Di Filippo M. Synaptic plasticity, dopamine and Parkinson's disease: one step ahead. *Brain J Neurol.* 2009;132, 285–287.

Campbell JC, Jeyamohan SB, Cruz PDL, Chen N, Shin D, Pilitsis JG. Place conditioning to apomorphine in rat models of Parkinson's disease: Differences by dose and side-effect expression. *Behav Brain Res.* 2014;275C:114–9.

Cao H, Xu X, Zhao Y, Long D, Zhang M. Altered brain activation and connectivity in early Parkinson disease tactile perception. *Am J Neuroradiol*. 2011;32:1969–74.

Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T, Waldeck B. On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. *Science*. 1958;127:471.

Cassidy M, Mazzone P, Oliviero A, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V, Brown P. Movement-related changes in synchronization in the human basal ganglia. *Brain J Neurol*. 2002;125:1235–46.

Castelli L, Rizzi L, Zibetti M, Angrisano S, Lanotte M, Lopiano L. Neuropsychological changes 1-year after subthalamic DBS in PD patients: A prospective controlled study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16:115–8.

Chade AR, Kasten M, Tanner CM. Nongenetic causes of Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2006;Suppl.:147–51.

Chahine LM, Ahmed A, Sun Z. Effects of STN DBS for Parkinson's disease on restless legs syndrome and other sleep-related measures. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17:208–11.

Charcot JM. *De la paralysie agitante. In oeuvres complètes (t 1) leçons sur les maladies du système nerveux*. A Delahaye, Paris; 1872. pp. 155–88.

Charcot JM. La médecine vibratoire: Application des vibrations rapides et continues a traitement de quelques maladies du système nerveux. *Prog Med*. 1892a;16:149–51.

Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006;5:235–45.

Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, Ondo W, Abe K, Macphee G, Macmahon D, Barone P, Rabey M, Forbes A, Breen K, Tluk S, Naidu Y, Olanow W, Williams AJ, Thomas S, Rye D, Tsuboi Y, Hand A, Schapira AH. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: results from an international pilot study. *Mov Disord*. 2007;22:1901–11.

Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Payo B, Tluk S, Ruessmann A, Odin P, Macphee G, Stocchi F, Ondo W, Sethi K, Schapira AH, Martinez Castrillo JC, Martinez-Martin P. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov Disord*. 2010;25:704–9.

Cheng HC, Ulane CM, Burke RE. Clinical progression in Parkinson disease and the neurobiology of axons. *Ann Neurol*. 2010;67:715–25.

Chevlen E, Davis PS, Rhiner M. From mechanisms to management: translating the neuropathic pain consensus recommendations into clinical practice. *J Am Acad Nurse Pract.* 2005;17:3–17; quiz 18.

Di Chiara G, Imperato A. Opposite effects of mu and kappa opiate agonists on dopamine release in the nucleus accumbens and in the dorsal caudate of freely moving rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1988;244:1067–80.

Christensen BN, Perl ER. Spinal neurons specifically excited by noxious or thermal stimuli: marginal zone of the dorsal horn. *J Neurophysiol.* 1970;33:293–307.

Chudler EH. Response properties of neurons in the caudate-putamen and globus pallidus to noxious and non-noxious thermal stimulation in anesthetized rats. *Brain Res.* 1998;812:283–8.

Chudler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain.* 1995;60:3–38.

Chudler EH, Sugiyama K, Dong WK. Multisensory convergence and integration in the neostriatum and globus pallidus of the rat. *Brain Res.* 1995;674:33–45.

Ciampi de Andrade D, Lefaucheur JP, Galhardoni R, Ferreira KSL, Brandão Paiva AR, Bor-Seng-Shu E, Alvarenga L, Myczkowski ML, Marcolin MA, de Siqueira SRDT, Fonoff E, Barbosa ER, Teixeira MJ. Subthalamic deep brain stimulation modulates small fiber-dependent sensory thresholds in Parkinson's disease. *Pain.* 2012;153:1107–13.

Clarke PB, Franklin KB. Infusions of 6-hydroxydopamine into the nucleus accumbens abolish the analgesic effect of amphetamine but not of morphine in the formalin test. *Brain Res.* 1992;580:106–10.

Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA.* 2014;311:1670–83.

Conte A, Khan N, Defazio G, Rothwell JC, Berardelli A. Pathophysiology of somatosensory abnormalities in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2013;9:687–97.

Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. Modification of Parkinsonism-chronic treatment with L-dopa. *N Engl J Med.* 1969;280:337–45.

Craig AD, Bushnell MC. The thermal grill illusion: unmasking the burn of cold pain. *Science.* 1994;265:252–5.

Craig AD, Chen K, Bandy D, Reiman EM. Thermosensory activation of insular cortex. *Nat Neurosci.* 2000;3:184–90.

Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA.* 1993;269:2386–91.

Cury RG, Galhardoni R, Fonoff ET, Dos Santos Ghilardi MG, Fonoff F, Arnaut D, Myczkowski ML, Marcolin MA, Bor-Seng-Shu E, Barbosa ER, Teixeira MJ, Ciampi de Andrade D. Effects of deep brain stimulation on pain and other nonmotor symptoms in Parkinson disease. *Neurology*. 2014;83:1403–9.

Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain J Neurol*. 1999;122(Pt 8):1437–48.

Daniel SE, Lees AJ. Parkinson's Disease Society Brain Bank, London: overview and research. *J Neural Transm*. 1993;Suppl. 39:165–72.

Daniele A, Albanese A, Contarino MF, Zinzi P, Barbier A, Gasparini F, Romito LMA, Bentivoglio AR, Scerrati M. Cognitive and behavioural effects of chronic stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:175–82.

Defazio G, Berardelli A, Fabbrini G, Martino D, Fincati E, Fiaschi A, Moretto G, Abbruzzese G, Marchese R, Bonuccelli U, Del Dotto P, Barone P, De Vivo E, Albanese A, Antonini A, Canesi M, Lopiano L, Zibetti M, Nappi G, Martignoni E, Lamberti P, Tinazzi M. Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study. *Arch Neurol*. 2008;65:1191–4.

Dellapina E, Gerdelat-Mas A, Ory-Magne F, Pourcel L, Galitzky M, Calvas F, Simonetta-Moreau M, Thalamas C, Payoux P, Brefel-Courbon C. Apomorphine effect on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord*. 2011;26:153–7.

Dellapina E, Ory-Magne F, Regragui W, Thalamas C, Lazorthes Y, Rascol O, Payoux P, Brefel-Courbon C. Effect of subthalamic deep brain stimulation on pain in Parkinson's disease. *Pain*. 2012;153:2267–73.

Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, Nelson LM. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol*. 2003;157:1015–22.

Dickson DW, Fujishiro H, DelleDonne A, Menke J, Ahmed Z, Klos KJ, Josephs KA, Frigerio R, Burnett M, Parisi JE, Ahlskog JE. Evidence that incidental Lewy body disease is pre-symptomatic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2008;115:437–44.

Ding Y, Won L, Britt JP, Lim SAO, McGehee DS, Kang UJ. Enhanced striatal cholinergic neuronal activity mediates L-DOPA-induced dyskinesia in parkinsonian mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:840–5.

Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z, Sprecher E, Melamed E, Yarnitsky D. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2004;62:2171–5.

Djaldetti R, Yust-Katz S, Kolianov V, Melamed E, Dabby R. The effect of duloxetine on primary pain symptoms in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol*. 2007;30:201–5.

Djaldetti R, Lev N, Melamed E. Lesions outside the CNS in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24:793–800.

Djaldetti R, Lorberboym M, Karmon Y, Treves TA, Ziv I, Melamed E. Residual striatal dopaminergic nerve terminals in very long-standing Parkinson's disease: a single photon emission computed tomography imaging study. *Mov Disord*. 2011;26:327–30.

Djindjian M. [Prevention of wound infections in neurosurgery]. *Neurochirurgie*. 1993;39:369–73.

Dostrovsky JO, Craig AD. Cooling-specific spinothalamic neurons in the monkey. *J Neurophysiol*. 1996;76:3656–65.

Dostrovsky JO, Hellon RF. The representation of facial temperature in the caudal trigeminal nucleus of the cat. *J Physiol*. 1978;277:29–47.

Double KL, Reyes S, Werry EL, Halliday GM. Selective cell death in neurodegeneration: why are some neurons spared in vulnerable regions? *Prog Neurobiol*. 2010;92:316–29.

Draganski B, Kherif F, Klöppel S, Cook PA, Alexander DC, Parker GJM, Deichmann R, Ashburner J, Frackowiak RSJ. Evidence for segregated and integrative connectivity patterns in the human Basal Ganglia. *J Neurosci*. 2008;28:7143–52.

Ducreux D, Attal N, Parker F, Bouhassira D. Mechanisms of central neuropathic pain: a combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia. *Brain J Neurol*. 2006;129:963–76.

Ehringer H, Hornykiewicz O. [Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system]. *Klin Wochenschr*. 1960;38:1236–9.

Ehrt U, Larsen JP, Aarsland D. Pain and its relationship to depression in Parkinson disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009;17:269–75.

Elbaz A, McDonnell SK, Maraganore DM, Strain KJ, Schaid DJ, Bower JH, Ahlskog JE, Rocca WA. Validity of family history data on PD: evidence for a family information bias. *Neurology*. 2003;61:11–7.

Elias S, Israel Z, Bergman H. Physiology of Parkinson's disease. In: Hallett M, Poewe W (eds.). *Therapeutics of Parkinson's disease and other movement disorders*. Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2008:25–36.

Esposito E, Di Matteo V, Benigno A, Pierucci M, Crescimanno G, Di Giovanni G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2007;205:295–312.

Eusebio A, Cagnan H, Brown P. Does suppression of oscillatory synchronisation mediate some of the therapeutic effects of DBS in patients with Parkinson's disease? *Front Integr Neurosci*. 2012;6:47.

Evans AH, Strafella AP, Weintraub D, Stacy M. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24:1561–70.

Fahn S, Bressman SB. Should levodopa therapy for parkinsonism be started early or late? Evidence against early treatment. *Can J Neurol Sci*. 1984;11:200-5.

Fall PA, Axelson O, Fredriksson M, Hansson G, Lindvall B, Olsson JE, Granérus AK. Age-standardized incidence and prevalence of Parkinson's disease in a Swedish community. *J Clin Epidemiol*. 1996;49:637–41.

Fasano A, Romito LM, Daniele A, Piano C, Zinno M, Bentivoglio AR, Albanese A. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain J Neurol*. 2010;133:2664–76.

Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet Neurol*. 2012;11:429–42.

Fava M. The role of the serotonergic and noradrenergic neurotransmitter systems in the treatment of psychological and physical symptoms of depression. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(Suppl 13):26–9.

Ferreria KASL, Dias-Bastos TRP, Ciampi de Andrade D, Silva AM, Appolinario JC, Teixeira MJ, Latorre MRDO. Prevalence of chronic pain in a developing country (BRAZIL): A Population-Based Study. (In press).

Ferreira KA, Teixeira MJ, Mendonza TR, Cleeland CS. Validation of brief pain inventory to Brazilian patients with pain. Support. *Care Cancer*. 2011;19:505–11.

Ferreira KASL, de Andrade DC, Teixeira MJ. Development and validation of a Brazilian version of the short-form McGill pain questionnaire (SF-MPQ). *Pain Manag Nurs*. 2013;14:210–9.

Fields HL. Understanding how opioids contribute to reward and analgesia. *Reg Anesth Pain Med*. 2007;32:242–6.

Finazzi-Agrò E, Peppe A, D'Amico A, Petta F, Mazzone P, Stanzione P, Micali F, Caltagirone C. Effects of subthalamic nucleus stimulation on urodynamic findings in patients with Parkinson's disease. *J Urol*. 2003;169:1388–91.

Fleetwood-Walker SM, Hope PJ, Mitchell R. Antinociceptive actions of descending dopaminergic tracts on cat and rat dorsal horn somatosensory neurones. *J Physiol*. 1988;399:335–48.

Floden D, Cooper SE, Griffith SD, Machado AG. Predicting quality of life outcomes after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology*. 2014 Oct 28;83(18):1627–33.

Foffani G, Ardolino G, Egidio M, Caputo E, Bossi B, Priori A. Subthalamic oscillatory activities at beta or higher frequency do not change after high-frequency DBS in Parkinson's disease. *Brain Res Bull*. 2006;69:123–30.

Fogelson N, Williams D, Tijssen M, van Bruggen G, Speelman H, Brown P. Different functional loops between cerebral cortex and the subthalamic area in Parkinson's disease. *Cereb Cortex*. 2006;16:64–75.

Foix MC, Nicolesco J. *Les noyaux gris centraux et la région mesencéphalo-sous-optique*. Masson, Paris; 1925.

Ford B. Pain in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 1998;N 5:63–72.

Ford B. Parkinson disease: Pain in Parkinson disease: the hidden epidemic. *Nat Rev Neurol*. 2009;5:242–3.

Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(Suppl 1):S98–S103.

Foulds PG, Diggle P, Mitchell JD, Parker A, Hasegawa M, Masuda-Suzukake M, Mann DMA, Allsop D. A longitudinal study on α -synuclein in blood plasma as a biomarker for Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2013;3:2540.

Franklin KB. Analgesia and abuse potential: an accidental association or a common substrate? *Pharmacol Biochem Behav*. 1998;59:993–1002.

Fronczek R, Overeem S, Lee SYY, Hegeman IM, van Pelt J, van Duinen SG, Lammers GJ, Swaab DF. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain J Neurol*. 2007;130:1577–85.

Gerdelat-Mas A, Simonetta-Moreau M, Thalamas C, Ory-Magne F, Slaoui T, Rascol O, Brefel-Courbon C. Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007a;78:1140–2.

Gerdelat-Mas A, Simonetta-Moreau M, Thalamas C, Ory-Magne F, Slaoui T, Rascol O, Brefel-Courbon C. Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007b;78:1140–2.

Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:745–52.

Gierthmühlen J, Arning P, Binder A, Herzog J, Deuschl G, Wasner G, Baron R. Influence of deep brain stimulation and levodopa on sensory signs in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25:1195–1202.

Giladi N, McDermott MP, Fahn S, Przedborski S, Jankovic J, Stern M, Tanner C, Parkinson Study Group. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology*. 2001;56:1712–21.

Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garron DC. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1986;1:45–9.

Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. "Frontal" cognitive function in patients with Parkinson's disease "on" and "off" levodopa. *Brain J Neurol*. 1988;111(Pt 2):299–321.

Gowers WR. *A manual of diseases of the nervous system*. J and A Churchill, London; 1888.

Gowers WR. Paralysis agitans. In: *A system of medicine* (ed. Allbutt A, Rolleston T), pp. 156–178. Macmillan, London; 1899.

Greenfield JG, Bosanquet FD. The brain-stem lesions in Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1953;16:213–26.

Greffard S, Verny M, Bonnet AM, Beinis JY, Gallinari C, Meaume S, Piette F, Hauw JJ, Duyckaerts C. Motor score of the Unified Parkinson Disease Rating Scale as a good predictor of Lewy body-associated neuronal loss in the substantia nigra. *Arch Neurol*. 2006;63:584–8.

Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2003;23:104–7.

Haber SN, Calzavara R. The cortico-basal ganglia integrative network: the role of the thalamus. *Brain Res Bull*. 2009;78:69–74.

Hagelberg N, Martikainen IK, Mansikka H, Hinkka S, Nägren K, Hietala J, Scheinin H, Pertovaara A. Dopamine D2 receptor binding in the human brain is associated with the response to painful stimulation and pain modulatory capacity. *Pain*. 2002;99:273–9.

Hagelberg N, Jääskeläinen SK, Martikainen IK, Mansikka H, Forssell H, Scheinin H, Hietala J, Pertovaara A. Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans: a review. *Eur J Pharmacol*. 2004;500:187–92.

Halim A, Baumgartner L, Binder DK. Effect of deep brain stimulation on autonomic dysfunction in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2011;18:804–6.

Hallett M, Deuschl G. Are we making progress in the understanding of tremor in Parkinson's disease? *Ann Neurol*. 2010;68:780–1.

Halliday G, Hely M, Reid W, Morris J. The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2008;115:409–15.

Halliday GM, Li YW, Blumbergs PC, Joh TH, Cotton RG, Howe PR, Blessing WW, Geffen LB. Neuropathology of immunohistochemically identified brainstem neurons in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1990;27:373–85.

Halliday, G.M., Ophof, A., Broe, M., Jensen, P.H., Kettle, E., Fedorow, H., Cartwright MI, Griffiths FM, Shepherd CE, Double KL. Alpha-synuclein redistributes to neuromelanin lipid in the substantia nigra early in Parkinson's disease. *Brain J Neurol.* 2005;128:2654–64.

Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, Kaplitt M, Lozano AM. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain J Neurol.* 2004;127:4–20.

Hammond C, Rouzaire-Dubois B, Féger J, Jackson A, Crossman AR. Anatomical and electrophysiological studies on the reciprocal projections between the subthalamic nucleus and nucleus tegmenti pedunculopontinus in the rat. *Neuroscience.* 1983;9:41–52.

Han ZS, Zhang ET, Craig AD. Nociceptive and thermoreceptive lamina I neurons are anatomically distinct. *Nat Neurosci.* 1998;1:218–25.

Harding AJ, Stimson E, Henderson JM, Halliday GM. Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease. *Brain J Neurol.* 2002;125:2431–45.

Helmich RC, Janssen MJR, Oyen WJG, Bloem BR, Toni I. Pallidal dysfunction drives a cerebellothalamic circuit into Parkinson tremor. *Ann Neurol.* 2011;69:269–81.

Hernán MA, Takkouche B, Caamaño-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2002;52:276–84.

Herzog J, Weiss PH, Assmus A, Wefer B, Seif C, Braun, PM, Pinsker MO, Herzog H, Volkmann J, Deuschl G, Fink GR. Improved sensory gating of urinary bladder afferents in Parkinson's disease following subthalamic stimulation. *Brain J Neurol.* 2008;131:132–45.

Hilker R, Voges J, Weisenbach S, Kalbe E, Burghaus L, Ghaemi M, Lehrke R, Koulousakis A, Herholz K, Sturm V, Heiss WD. Subthalamic nucleus stimulation restores glucose metabolism in associative and limbic cortices and in cerebellum: evidence from a FDG-PET study in advanced Parkinson's disease. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004;24:7–16.

Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967;17:427–42.

Hofman A, Collette HJ, Bartelds AI. Incidence and risk factors of Parkinson's disease in The Netherlands. *Neuroepidemiology*. 1989;8:296–9.

Holman AJ, Myers RR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2495–2505.

Honey CR, Stoessl AJ, Tsui JK, Schulzer M, Calne DB. Unilateral pallidotomy for reduction of parkinsonian pain. *J Neurosurg*. 1999;91:198–201.

Hoogendijk WJ, Pool CW, Troost D, van Zwieten E, Swaab DF. Image analyser-assisted morphometry of the locus coeruleus in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *Brain J Neurol*. 1995;118(Pt 1):131–43.

Hornykiewicz O. Dopamine miracle: from brain homogenate to dopamine replacement. *Mov Disord*. 2002;17:501–8.

Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, Pillon B, Gargiulo M, du Moncel ST, Bonnet AM, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Agid Y. Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:701–7.

Hu G, Bidel S, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee and tea consumption and the risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22:2242–8.

Ilansek R, Rosenfeld JV, Huxham FE. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Med J Aust*. 2002;177:142–6.

Iranzo A, Valldeoriola F, Santamaría J, Tolosa E, Rumià J. Sleep symptoms and polysomnographic architecture in advanced Parkinson's disease after chronic bilateral subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:661–4.

Jarcho JM, Mayer EA, Jiang ZK, Feier NA, London ED. Pain, affective symptoms, and cognitive deficits in patients with cerebral dopamine dysfunction. *Pain*. 2012;153:744–54.

Jellinger KA. Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Mol Chem Neuropathol Spons*. 1991;14:153–97.

Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Mov Disord*. 2012;27:8–30.

Jensen TS, Smith DF. Dopaminergic effects on tail-flick response in spinal rats. *Eur J Pharmacol*. 1982;79:129–33.

Jensen TS, Yaksh TL. Effects of an intrathecal dopamine agonist, apomorphine, on thermal and chemical evoked noxious responses in rats. *Brain Res*. 1984;296:285–93.

Le Jeune F, Péron J, Grandjean D, Drapier S, Haegelen C, Garin E, Millet B, Vérin M. Subthalamic nucleus stimulation affects limbic and associative circuits: a PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:1512–20.

Jobst EE, Melnick ME, Byl NN, Dowling GA, Aminoff MJ. Sensory perception in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1997;54:450–4.

Josep García-Fructuoso F, Ignacio Lao-Villadóniga J, Beyer K, Santos C. [Relationship between COMT gene genotypes and severity of fibromyalgia]. *Reumatol Clin*. 2006;2:168–72.

Juri C, Rodriguez-Oroz M, Obeso JA. The pathophysiological basis of sensory disturbances in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2010;289:60–5.

Katz J, Pennella-Vaughan J, Hetzel RD, Kanazi GE, Dworkin RH. A randomized, placebo-controlled trial of bupropion sustained release in chronic low back pain. *J Pain*. 2005;6:656–61.

Kilts C. In vivo neuroimaging correlates of the efficacy of paroxetine in the treatment of mood and anxiety disorders. *Psychopharmacol. Bull*. 2003;37(Suppl 1):19–28.

Kim HJ, Paek SH, Kim JY, Lee JY, Lim YH, Kim MR, Kim DG, Jeon BS. Chronic subthalamic deep brain stimulation improves pain in Parkinson disease. *J Neurol*. 2008;255:1889–94.

Kim HJ, Jeon BS, Lee JY, Paek SH, Kim DG. The benefit of subthalamic deep brain stimulation for pain in Parkinson disease: a 2-year follow-up study. *Neurosurgery*. 2012;70:18–23; discussion 23–24.

Kitchen ND, Lemieux L, Thomas DG. Accuracy in frame-based and frameless stereotaxy. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1993;61:195–206.

Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, Lang AE, Deuschl G. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*. 2006;21(Suppl 14):S290–S304.

Konczak J, Krawczewski K, Tuite P, Maschke M. The perception of passive motion in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2007;254:655–63.

Konczak J, Corcos DM, Horak F, Poizner H, Shapiro M, Tuite P, Volkmann J, Maschke M. Proprioception and motor control in Parkinson's disease. *J Mot Behav*. 2009;41:543–52.

Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Limousin PD, Benazzouz A, LeBas JF, Benabid AL, Pollak P. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2003;349:1925–34.

Kraus H, Fischer AA. Diagnosis and treatment of myofascial pain. *Mt Sinai J Med*. 1991;58:235–9.

Kühn AA, Williams D, Kupsch A, Limousin P, Hariz M, Schneider GH, Yarrow K, Brown P. Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain J Neurol*. 2004;127:735–46.

Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Rinne UK. Changing epidemiology of Parkinson's disease in southwestern Finland. *Neurology*. 1999;52:302–8.

Kurth MC, Adler CH, Hilaire MS, Singer C, Waters C, LeWitt P, Chernik DA, Dorfänger EE, Yoo K. Tolcapone improves motor function and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Tolcapone Fluctuator Study Group I. *Neurology*. 1997;48:81–7.

Kusumi M, Nakashima K, Harada H, Nakayama H, Takahashi K. Epidemiology of Parkinson's disease in Yonago City, Japan: comparison with a study carried out 12 years ago. *Neuroepidemiology*. 1996;15:201–7.

Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg*. 1992;76:53–61.

LaMotte RH, Thalhammer JG. Response properties of high-threshold cutaneous cold receptors in the primate. *Brain Res*. 1982;244:279–87.

Lang AE, Melamed E, Poewe W, Rascol O. Trial designs used to study neuroprotective therapy in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28:86–95.

Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*. 1983;219:979–80.

De Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5:525–35.

Lee JK, Tran T, Tansey MG. Neuroinflammation in Parkinson's disease. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2009;4:419–29.

Lee MA, Walker RW, Hildreth TJ, Prentice WM. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *Pain Symptom Manage*. 2006;32:462–9.

Lee SH, Kim SS, Tae WS, Lee SY, Choi JW, Koh SB, Kwon DY. Regional volume analysis of the Parkinson disease brain in early disease stage: gray matter, white matter, striatum, and thalamus. *Am J Neuroradiol*. 2011;32:682–7.

Leknes S, Tracey I. A common neurobiology for pain and pleasure. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:314–20.

Leone P, Pocock D, Wise RA. Morphine-dopamine interaction: ventral tegmental morphine increases nucleus accumbens dopamine release. *Pharmacol Biochem Behav*. 1991;39:469–72.

Lesage S, Patin E, Condroyer C, Leutenegger AL, Lohmann E, Giladi N, Bar-Shira A, Belarbi S, Hecham N, Pollak P, Ouvrard-Hernandez AM, Bardien S, Carr J, Benhassine T, Tomiyama H, Pirkevi C, Hamadouche T, Cazeneuve C, Basak AN, Hattori N, Dürr A, Tazir M, Orr-Urtreger A, Quintana-Murci L, Brice A; French Parkinson's Disease Genetics Study Group. Parkinson's disease-related LRRK2 G2019S mutation results from independent mutational events in humans. *Hum Mol Genet.* 2010;19:1998–2004.

Leyden J, Kleinig T. The role of the basal ganglia in data processing. *Med Hypotheses.* 2008;71:61–4.

Li K, Pickett K, Nestrasil I, Tuite P, Konczak J. The effect of dopamine replacement therapy on haptic sensitivity in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2010;257:1992–8.

Li Q, Qian ZM, Arbuthnott GW, Ke Y, Yung WH. Cortical effects of deep brain stimulation: implications for pathogenesis and treatment of Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2014;71:100–3.

Lim SY, Farrell MJ, Gibson SJ, Helme RD, Lang AE, Evans AH. Do dyskinesia and pain share common pathophysiological mechanisms in Parkinson's disease? *Mov Disord.* 2008;23:1689–95.

Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, Benabid AL. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 1998;339:1105–11.

Lin MT, Wu JJ, Chandra A, Tsay BL. Activation of striatal dopamine receptors induces pain inhibition in rats. *J Neural Transm.* 1981;51:213–22.

Liu QS, Qiao JT, Dafny N. D2 dopamine receptor involvement in spinal dopamine-produced antinociception. *Life Sci.* 1992;51:1485–92.

Lo RY, Tanner CM, Albers KB, Leimpeter AD, Fross RD, Bernstein AL, McGuire V, Quesenberry CP, Nelson LM, Van Den Eeden SK. Clinical features in early Parkinson disease and survival. *Arch Neurol.* 2009;66:1353–8.

Loher TJ, Burgunder JM, Weber S, Sommerhalder R, Krauss JK. Effect of chronic pallidal deep brain stimulation on off period dystonia and sensory symptoms in advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73:395–99.

Long-Smith CM, Sullivan AM, Nolan YM. The influence of microglia on the pathogenesis of Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2009;89:277–87.

Lozano AM, Mahant N. Deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease: mechanisms and consequences. *Parkinsonism Relat Disord.* 2004;10(Suppl 1):S49–S57.

Lozano AM, Dostrovsky J, Chen R, Ashby P. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: disrupting the disruption. *Lancet Neurol.* 2002;1:225–31.

Lv Z, Jiang H, Xu H, Song N, Xie J. Increased iron levels correlate with the selective nigral dopaminergic neuron degeneration in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 1996. 2011;118:361–9.

Lyons KE, Pahwa R. Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on sleep, daytime sleepiness, and early morning dystonia in patients with Parkinson disease. *J Neurosurg.* 2006;104:502–5.

Magnusson JE, Fisher K. The involvement of dopamine in nociception: the role of D(1) and D(2) receptors in the dorsolateral striatum. *Brain Res.* 2000;855:260–6.

Manyam BV. Paralysis agitans and levodopa in “Ayurveda”: ancient Indian medical treatise. *Mov Disord.* 1990;5:47–8.

Marinus J, Leentjens AFG, Visser M, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Evaluation of the hospital anxiety and depression scale in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 2002;25:318–24.

Markham CH, Diamond SG. Evidence to support early levodopa therapy in Parkinson disease. *Neurology.* 1981;31:125–31.

Márkus Z, Eördegh G, Paróczy Z, Benedek G, Nagy A. Modality distribution of sensory neurons in the feline caudate nucleus and the substantia nigra. *Acta Biol Hung.* 2008;59:269–79.

Marques A, Chassin O, Morand D, Pereira B, Debilly B, Derost P, Ulla M, Lemaire JJ, Durif F. Central pain modulation after subthalamic nucleus stimulation: a crossover randomized trial. *Neurology.* 2013;81:633–40.

Marras C, McDermott MP, Rochon PA, Tanner CM, Naglie G, Rudolph A, Lang AE, Parkinson Study Group. Survival in Parkinson disease: thirteen-year follow-up of the DATATOP cohort. *Neurology.* 2005;64:87–93.

Maruo T, Saitoh Y, Hosomi K, Kishima H, Shimokawa T, Hirata M, Goto T, Morris S, Harada Y, Yanagisawa T, Aly MM, Yoshimine T. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves temperature sensation in patients with Parkinson's disease. *Pain.* 2011;152:860–5.

Maschke M, Gomez CM, Tuite PJ, Konczak J. Dysfunction of the basal ganglia, but not the cerebellum, impairs kinaesthesia. *Brain J Neurol.* 2003;126:2312–22.

Mayeux R, Marder K, Cote LJ, Denaro J, Hemenegildo N, Mejia H, Tang MX, Lantigua R, Wilder D, Gurland B. The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan, 1988-1993. *Am J Epidemiol.* 1995;142:820–7.

Mellick GD, Gartner CE, Silburn PA, Battistutta D. Passive smoking and Parkinson disease. *Neurology.* 2006;67:179–80.

Menezes Costa, L da C, Maher CG, McAuley JH, Hancock MJ, de Melo Oliveira W, Azevedo DC, Freitas Pozzi LMA, Pereira ARS, Costa LOP. The Brazilian-Portuguese versions of the McGill Pain Questionnaire were reproducible, valid, and responsive in patients with musculoskeletal pain. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:903–12.

Mestre TA, Espay AJ, Marras C, Eckman MH, Pollak P, Lang AE. Subthalamic nucleus-deep brain stimulation for early motor complications in Parkinson's disease-the EARLYSTIM trial: early is not always better. *Mov Disord*. 2014 Dec;29(14):1751-6.

Michael JL, Sullivan SRB. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychol Assess*. 1995;7:524–32.

Le Moal M, Simon H. Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. *Physiol Rev*. 1991;71:155–234.

Monaca C, Ozsancak C, Jacquesson JM, Poirot I, Blond S, Destee A, Guieu JD, and Derambure P. Effects of bilateral subthalamic stimulation on sleep in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2004;251:214–8.

Morens DM, Davis JW, Grandinetti A, Ross GW, Popper JS, White LR. Epidemiologic observations on Parkinson's disease: incidence and mortality in a prospective study of middle-aged men. *Neurology*. 1996;46:1044–50.

Morgan MJ, Franklin KB. 6-Hydroxydopamine lesions of the ventral tegmentum abolish D-amphetamine and morphine analgesia in the formalin test but not in the tail flick test. *Brain Res*. 1990;519:144–9.

Morrison CE, Borod JC, Perrine K, Beric A, Brin MF, Rezai A, Kelly P, Sterio D, Germano I, Weisz D, Olanow CW. Neuropsychological functioning following bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19:165–81.

Muenter MD, Whisnant JP. Basal ganglia calcification, hypoparathyroidism, and extrapyramidal motor manifestations. *Neurology*. 1968;18:1075–83.

Mundiñano IC, Caballero MC, Ordóñez C, Hernandez M, DiCaudo C, Marcilla I, Erro ME, Tuñón MT, Luquin MR. Increased dopaminergic cells and protein aggregates in the olfactory bulb of patients with neurodegenerative disorders. *Acta Neuropathol*. (Berl.). 2011;122:61–74.

Munhoz RP, Werneck LC, Teive HAG. The differential diagnoses of parkinsonism: findings from a cohort of 1528 patients and a 10 years comparison in tertiary movement disorders clinics. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112:431–5.

Munro G. Dopamine D(1) and D(2) receptor agonism enhances antinociception mediated by the serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor duloxetine in the rat formalin test. *Eur J Pharmacol*. 2007;575:66–74.

- Mure H, Hirano S, Tang CC, Isaias IU, Antonini A, Ma Y, Dhawan V, Eidelberg D. Parkinson's disease tremor-related metabolic network: characterization, progression, and treatment effects. *NeuroImage*. 2011;54:1244–53.
- Mylius V, Engau I, Teepker M, Stiasny-Kolster K, Schepelmann K, Oertel WH, Lautenbacher S, Möller JC. Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:24–8.
- Mylius V, Brebbermann J, Dohmann H, Engau I, Oertel WH, Möller JC. Pain sensitivity and clinical progression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26:2220–5.
- Mylius V, Borckardt JJ, Lefaucheur JP. Noninvasive cortical modulation of experimental pain. *Pain*. 2012;153:1350–63.
- Mylne AQN, Griffiths C, Rooney C, Doyle P. Trends in Parkinson's disease related mortality in England and Wales, 1993-2006. *Eur J Neurol*. 2009;16:1010–6.
- Nahmias F, Debes C, de Andrade DC, Mhalla A, Bouhassira D. Diffuse analgesic effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers. *Pain*. 2009;147: 224–32.
- Nakamura K, Nemani VM, Azarbal F, Skibinski G, Levy JM, Egami K, Munishkina L, Zhang J, Gardner B, Wakabayashi J, Sesaki H, Cheng Y, Finkbeiner S, Nussbaum RL, Masliah E, Edwards RH. Direct membrane association drives mitochondrial fission by the Parkinson disease-associated protein alpha-synuclein. *J Biol Chem*. 2011;286:20710–26.
- Nebe A, Ebersbach G. Pain intensity on and off levodopa in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24:1233–7.
- Nègre-Pagès L, Regragui W, Bouhassira D, Grandjean H, Rascol O, DoPaMiP Study Group. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. *Mov Disord*. 2008a;23:1361–9.
- Nègre-Pagès L, Regragui W, Bouhassira D, Grandjean H, Rascol O, DoPaMiP Study Group. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. *Mov Disord*. 2008b;23:1361–9.
- Nehlig A, Daval JL, Debry G. Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. *Brain Res*. 1992;17:139–70.
- Ni Z, Pinto AD, Lang AE, Chen R. Involvement of the cerebellothalamocortical pathway in Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2010;68:816–24.
- Nielsen AJ. Case study: myofascial pain of the posterior shoulder relieved by spray and stretch. *J Orthop Sports Phys Ther*. 1981;3:21–6.

Nolano M, Provitera V, Estraneo A, Selim MM, Caporaso G, Stancanelli A, Saltalamacchia AM, Lanzillo B, Santoro L. Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation. *Brain J Neurol.* 2008;131:1903–11.

Obeso JA, Marin C, Rodriguez-Oroz C, Blesa J, Benitez-Temiño B, Mena-Segovia J, Rodríguez M, Olanow CW. The basal ganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations. *Ann Neurol.* 2008;64(Suppl 2):S30–S46.

Olanow CW, Fahn S, Muenter M, Klawans H, Hurtig H, Stern M, Shoulson I, Kurlan R, Grimes JD, Jankovic J. A multicenter double-blind placebo-controlled trial of pergolide as an adjunct to Sinemet in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1994;9:40–7.

Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology.* 2009;72:S1–S136.

Ondo WG, Sethi KD, Kricorian G. Selegiline orally disintegrating tablets in patients with Parkinson disease and “wearing off” symptoms. *Clin Neuropharmacol.* 2007;30:295–300.

Ordenstein L. *Sur la paralysie agitante et la sclérose en plaque généralisée.* E Martinet, Paris; 1972.

Oshima H, Katayama Y, Morishita T, Sumi K, Otaka T, Kobayashi K, Suzuki Y, Fukaya C, Yamamoto T. Subthalamic nucleus stimulation for attenuation of pain related to Parkinson disease. *J Neurosurg.* 2012;116:99–106.

Othman AA, Dutta S. Population pharmacokinetics of levodopa in subjects with advanced Parkinson's disease: levodopa-carbidopa intestinal gel infusion vs. oral tablets. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78:94–105.

Pahwa R, Wilkinson SB, Overman J, Lyons KE. Bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease: long-term follow up. *J Neurosurg.* 2003;99:71–7.

Parkinson J. *A essay on the shaking palsy.* Sherwwod, Neely and Jones. Pasternoster-Row, London; 1817.

Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2004;61:561–6.

Pavese N, Rivero-Bosch M, Lewis SJ, Whone AL, Brooks DJ. Progression of monoaminergic dysfunction in Parkinson's disease: a longitudinal 18F-dopa PET study. *NeuroImage.* 2011;56:1463–8.

Payami H, Larsen K, Bernard S, Nutt J. Increased risk of Parkinson's disease in parents and siblings of patients. *Ann Neurol.* 1994;36:659–61.

Pedersen KM, Marner L, Pakkenberg H, Pakkenberg B. No global loss of neocortical neurons in Parkinson's disease: a quantitative stereological study. *Mov Disord*. 2005;20:164–71.

Perrotta A, Sandrini G, Serrao M, Buscone S, Tassorelli C, Tinazzi M, Zangaglia R, Pacchetti C, Bartolo M, Pierelli F, Martignoni E. Facilitated temporal summation of pain at spinal level in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26:442–8.

Pertovaara A, Wei H. Dual influence of the striatum on neuropathic hypersensitivity. *Pain*. 2008;137:50–9.

Pertovaara A, Martikainen IK, Hagelberg N, Mansikka H, Någren K, Hietala J, Scheinin H. Striatal dopamine D2/D3 receptor availability correlates with individual response characteristics to pain. *Eur J Neurosci*. 2004;20:1587–92.

Peyron R, Laurent B, García-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin*. 2000;30:263–88.

Picarelli H, Teixeira MJ, de Andrade DC, Myczkowski ML, Luvisotto TB, Yeng LT, Fonoff ET, Pridmore S, Marcolin MA. Repetitive transcranial magnetic stimulation is efficacious as an add-on to pharmacological therapy in complex regional pain syndrome (CRPS) type I. *J Pain*. 2010;11:1203–10.

Pincus JH, Barry K. Influence of dietary protein on motor fluctuations in Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1987;44:270–2.

Poewe W. The Sydney multicentre study of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67:280–1.

Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997;276:2045–7.

Pontieri FE, Tanda G, Di Chiara G. Intravenous cocaine, morphine, and amphetamine preferentially increase extracellular dopamine in the “shell” as compared with the “core” of the rat nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:12304–8.

Porritt MJ, Batchelor PE, Hughes AJ, Kalnins R, Donnan GA, Howells DW. New dopaminergic neurons in Parkinson's disease striatum. *Lancet*. 2000;356:44–5.

Porro CA, Cavazzuti M, Baraldi P, Giuliani D, Panerai AE, Corazza R. CNS pattern of metabolic activity during tonic pain: evidence for modulation by beta-endorphin. *Eur J Neurosci*. 1999;11:874–88.

Prodoehl J, Yu H, Wasson P, Corcos DM, Vaillancourt DE. Effects of visual and auditory feedback on sensorimotor circuits in the basal ganglia. *J Neurophysiol*. 2008;99:3042–51.

Quittenbaum BH, Grahn B. Quality of life and pain in Parkinson's disease: a controlled cross-sectional study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004;10:129–36.

Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of parkinsonism: incidence, classification, and mortality. *Ann Neurol*. 1984;16:278–82.

Rajput AH, Sitte HH, Rajput A, Fenton ME, Pifl C, Hornykiewicz O. Globus pallidus dopamine and Parkinson motor subtypes: clinical and brain biochemical correlation. *Neurology*. 2008;70:1403–10.

Rakvåg TT, Klepstad P, Baar C, Kvam TM, Dale O, Kaasa S, Krokan HE, Skorpen F. The Val158Met polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene may influence morphine requirements in cancer pain patients. *Pain*. 2005;116:73–8.

Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342:1484–91.

Raz A, Vaadia E, Bergman H. Firing patterns and correlations of spontaneous discharge of pallidal neurons in the normal and the tremulous 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine vervet model of parkinsonism. *J Neurosci*. 2000;20:8559–71.

Reetz K, Gaser C, Klein C, Hagenah J, Büchel C, Gottschalk S, Pramstaller PP, Siebner HR, Binkofski F. Structural findings in the basal ganglia in genetically determined and idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24:99–103.

Reichling DB, Levine JD. Pain and death: neurodegenerative disease mechanisms in the nociceptor. *Ann Neurol*. 2011;69:13–21.

Reyes-Gibby CC, Shete S, Rakvåg T, Bhat SV, Skorpen F, Bruera E, Kaasa S, Klepstad P. Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: OPRM1 and COMT gene. *Pain*. 2007;130:25–30.

Richards CD, Taylor DC. Electrophysiological evidence for a somatotopic sensory projection to the striatum of the rat. *Neurosci Lett*. 1982;30:235–40.

Richebé P, Rivat C, Rivalan B, Maurette P, Simonnet G. [Low doses ketamine: antihyperalgesic drug, non-analgesic]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 2005;24:1349–59.

Richer P, Meige H. Etude morphologique sur la maladie de Parkinson. *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière*. 1895;8:361–71.

Riederer P, Gerlach M, Müller T, Reichmann H. Relating mode of action to clinical practice: dopaminergic agents in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13:466–79.

Riley JL 3rd, Myers CD, Currie TP, Mayoral O, Harris RG, Fisher JA, Gremillion HA, Robinson ME. Self-care behaviors associated with myofascial temporomandibular disorder pain. *J Orofac Pain*. 2007;21:194–202.

Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehncrona S, Kulisevsky J, Albanese A, Volkmann J, Hariz MI, Quinn NP, Speelman JD, Guridi J, Zamarbide I, Gironell A, Molet J, Pascual-Sedano B, Pidoux B, Bonnet AM, Agid Y, Xie J, Benabid AL, Lozano AM, Saint-Cyr J, Romito L, Contarino MF, Scerrati M, Fraix V, Van Blercom N. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain J Neurol*. 2005;128:2240–9.

Romito LM, Raja M, Daniele A, Contarino MF, Bentivoglio AR, Barbier A, Scerrati M, Albanese A. Transient mania with hypersexuality after surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002;17:1371–4.

Ross G W, Abbott RD, Petrovitch H, Tanner CM. Relationship between caffeine intake and parkinson disease. *JAMA*. 2000;284:1378–9.

Rothfuss O, Fischer H, Hasegawa T, Maisel M, Leitner P, Miesel F, Sharma M, Bornemann A, Berg D, Gasser T, Patenge N. Parkin protects mitochondrial genome integrity and supports mitochondrial DNA repair. *Hum Mol Genet*. 2009;18:3832–50.

Rudow G, O'Brien R, Savonenko AV, Resnick SM, Zonderman AB, Pletnikova O, Marsh L, Dawson TM, Crain BJ, West MJ, Troncoso JC. Morphometry of the human substantia nigra in ageing and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2008;115:461–70.

Russmann H, Vingerhoets F, Ghika J, Maeder P, Bogousslavsky J. Acute infarction limited to the lenticular nucleus: clinical, etiologic, and topographic features. *Arch Neurol*. 2003;60:351–5.

Saadé NE, Shbeir SA, Atweh SF, Jabbur SJ. Effects of cerebral cortical and striatal lesions on autotomy following peripheral neurectomy in rats. *Physiol Behav*. 1996;60:559–66.

Saadé NE, Atweh SF, Bahuth NB, Jabbur SJ. Augmentation of nociceptive reflexes and chronic deafferentation pain by chemical lesions of either dopaminergic terminals or midbrain dopaminergic neurons. *Brain Res*. 1997;751:1–12.

Saint-Cyr JA, Trépanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain*. 2000;123:2091–2108.

Sánchez-González MA, García-Cabezas MA, Rico B, Cavada C. The primate thalamus is a key target for brain dopamine. *J Neurosci*. 2005;25:6076–83.

Sano I, Gamo T, Kakimoto Y, Taniguchi K, Takesada M, Nishinuma K. Distribution of catechol compounds in human brain. *Biochim Biophys Acta*. 1959;32:586–7.

Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, Kaziyama VM, Ferreira KA, Souza I, Teixeira MJ, Bouhassira D, Baptista AF. Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. *J Pain*. 2010a;11:484–90.

Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, Kaziyama VM, Ferreira KA, Souza I, Teixeira MJ, Bouhassira D, Baptista AF. Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. *J Pain*. 2010b;11:484–90.

Sauvages de la Croix FB de. *Nosologia methodica Amstelodami*: Sumptibus Fratrum de Tournes; 1763.

Schaeffer E, Pilotto A, Berg D. Pharmacological strategies for the management of levodopa-induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2014;28:1155–84.

Schapira AHV, Obeso J. Timing of treatment initiation in Parkinson's disease: a need for reappraisal? *Ann Neurol*. 2006;59:559–62.

Schestatsky P, Kumru H, Valls-Solé J, Valldeoriola F, Marti MJ, Tolosa E, Chaves ML. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2007;69:2162–9.

Schoenberg BS, Osuntokun BO, Adeuja AO, Bademosi O, Nottidge V, Anderson DW, Haerer AF. Comparison of the prevalence of Parkinson's disease in black populations in the rural United States and in rural Nigeria: door-to-door community studies. *Neurology*. 1988;38:645–6.

Schroeder U, Kuehler A, Lange KW, Haslinger B, Tronnier VM, Krause M, Pfister R, Boecker H, Ceballos-Baumann AO. Subthalamic nucleus stimulation affects a frontotemporal network: a PET study. *Ann Neurol*. 2003;54:445–50.

Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol*. 1998;80:1–27.

Schwab RS, England AC, Poskanzer DC, Young RR. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA*. 1969;208:1168–70.

Scott DJ, Heitzeg MM, Koeppe RA, Stohler CS, Zubieta JK. Variations in the human pain stress experience mediated by ventral and dorsal basal ganglia dopamine activity. *J Neurosci*. 2006;26:10789–95.

Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta JK. Individual differences in reward responding explain placebo-induced expectations and effects. *Neuron*. 2007;55:325–36.

Seki M, Takahashi K, Uematsu D, Mihara B, Morita Y, Isozumi K, Ohta K, Muramatsu K, Shirai T, Nogawa S, Gotoh J, Yamaguchi K, Tomita Y, Yasutomi D, Nihei Y, Iwasawa S, Suzuki N. Clinical features and varieties of non-motor fluctuations in Parkinson's disease: a Japanese multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19:104–8.

Selikhova M, Williams DR, Kempster PA, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain J Neurol*. 2009;132:2947–57.

Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology*. 2001;57:1583–8.

Bor-Seng-Shu E, Almeida KJ, Andrade DC, Fonoff ET, Teixeira MJ, Barbosa ER. Echogenicity of the substantia nigra region in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70:153–4.

Silburn PA, Mellick GD, Vieira BI, Danta G, Boyle RS, Herawati L. Utility of a patient survey in identifying fluctuations in early stage Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2008;15:1235–9.

Silva EG, Viana MA, Quagliato EMAB. Pain in Parkinson's disease: analysis of 50 cases in a clinic of movement disorders. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66:26–9.

Silveira-Moriyama L, Carvalho MJ, Katzenschlager R, Petrie A, Ranvaud R, Barbosa ER, Lees AJ. The use of smell identification tests in the diagnosis of Parkinson's disease in Brazil. *Mov Disord*. 2008;23:2328–34.

Simon H, Le Moal M, Calas A. Efferents and afferents of the ventral tegmental-A10 region studied after local injection of [3H]leucine and horseradish peroxidase. *Brain Res*. 1979;178,17–40.

Slaoui T, Mas-Gerdelat A, Ory-Magne F, Rascol O, Brefel-Courbon C. [Levodopa modifies pain thresholds in Parkinson's disease patients]. *Rev Neurol*. 2007;163:66–71.

Snider SR, Fahn S, Isgreen WP, Cote LJ. Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology*. 1976;26:423–9.

Sommer U, Hummel T, Cormann K, Mueller A, Frasnelli J, Kropp J, Reichmann H. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord*. 2004;19:1196–1202.

Soulas T, Gurruchaga JM, Palfi S, Cesaro P, Nguyen JP, Fénelon G. Attempted and completed suicides after subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:952–4.

Souques MA. Des douleurs dans la paralysie agitante. *Rev Neurol*. 1921;629–33.

Spanagel R, Herz A, Shippenberg TS. Opposing tonically active endogenous opioid systems modulate the mesolimbic dopaminergic pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89:2046–50.

Spielberger S, Wolf E, Kress M, Seppi K, Poewe W. The influence of deep brain stimulation on pain perception in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26:1367–8; author reply 1368–1369.

Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997;388:839–40.

Ben-Sreti MM, Gonzalez JP, Sewell RD. Differential effects of SKF 38393 and LY 141865 on nociception and morphine analgesia. *Life Sci*. 1983;33(Suppl 1):665–8.

Steck H. [Extrapyramidal and diencephalic syndrome in the course of largactil and serpasil treatments]. *Ann Méd Psychol*. 1954;112:737–44.

Stemper B, Beric A, Welsch G, Haendl T, Sterio D, Hilz MJ. Deep brain stimulation improves orthostatic regulation of patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2006;67:1781–5.

Storch A, Schneider CB, Wolz M, Stürwald Y, Nebe A, Odin P, Mahler A, Fuchs G, Jost WH, Chaudhuri KR, Koch R, Reichmann H, Ebersbach G. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology*. 2013;80:800–9.

Sürücü O, Baumann-Vogel H, Uhl M, Imbach LL, Baumann CR. Subthalamic deep brain stimulation versus best medical therapy for L-dopa responsive pain in Parkinson's disease. *Pain*. 2013;154:1477–9.

Sylvius de la Boe F. *Opera medica*. Danielelem Elsevirium et Abrahamum Wolfgang, Amsterdam; 1680.

Takeda A, Baba T, Kikuchi A, Sugeno N, Hasegawa T, Itoyama Y, Ishioka T, Hirayama K, Mori E. [Pathophysiological process underlying Parkinson's disease: motor & non-motor symptoms]. *Clin Neurol*. 2009;49:888–9.

Tarsy D. Treatment of Parkinson disease: a 64-year-old man with motor complications of advanced Parkinson disease. *JAMA*. 2012;307:2305–14.

Tashev R, Belcheva S, Milenov K, Belcheva I. Antinociceptive effect of somatostatin microinjected into caudate putamen. *Peptides*. 2001;22:1079–83.

Tassorelli C, Armentero MT, Greco R, Fancellu R, Sandrini G, Nappi G, Blandini F. Behavioral responses and Fos activation following painful stimuli in a rodent model of Parkinson's disease. *Brain Res*. 2007;1176:53–61.

Teixeira MJ, Fonoff ET. Breve história da estereotaxia. *Rev Med (São Paulo)*. 2004; 83(1/2):50-53

Temel Y, Kessels A, Tan S, Topdag A, Boon P, Visser-Vandewalle V. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006;12:265–72.

Temel Y, Tan S, Visser-Vandewalle V, Sharp T. Parkinson's disease, DBS and suicide: a role for serotonin? *Brain J Neurol*. 2009;132:e126; author reply e127.

Thannickal TC, Lai YY, Siegel JM. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain J Neurol*. 2007;130:1586–95.

Tinazzi M, Del Vesco C, Fincati E, Ottaviani S, Smania N, Moretto G, Fiaschi A, Martino D, Defazio G. Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:822–5.

Tinazzi M, Del Vesco C, Defazio G, Fincati E, Smania N, Moretto G, Fiaschi A, Le Pera D, Valeriani M. Abnormal processing of the nociceptive input in Parkinson's disease: a study with CO₂ laser evoked potentials. *Pain*. 2008;136:117–24.

Tolosa E, Compta Y, Gaig C. The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13:S2–S7.

Trachani E, Constantoyannis C, Sirrou V, Kefalopoulou Z, Markaki E, Chroni E. Effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation on sweating function in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112:213–7.

Travell JG, Funt LA. Myofascial pain: diagnosis and treatment. A DM special interview. *Dent Manage*. 1985;25:44–53.

Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70:1630–5.

Trétiakoff C. Contribution à l'étude de l'anatomie du locus niger. *Rev Neurol*. 1921;37:592–608.

Troiano AR, de la Fuente-Fernandez R, Sossi V, Schulzer M, Mak E, Ruth TJ, Stoessl AJ. PET demonstrates reduced dopamine transporter expression in PD with dyskinesias. *Neurology*. 2009;72:1211–6.

Trost M, Su S, Su P, Yen RF, Tseng HM, Barnes A, Ma Y, Eidelberg D. Network modulation by the subthalamic nucleus in the treatment of Parkinson's disease. *NeuroImage*. 2006;31:301–7.

Twelves D, Perkins KSM, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18:19–31.

Tyler K. A history of Parkinson's disease. In: *Handbook of Parkinson's disease* (ed. Koller WC), pp. 1–34. Marcel Dekker, New York; 1992.

Uitti RJ, Ahlskog JE, Maraganore DM, Muentner MD, Atkinson EJ, Cha RH, O'Brien PC. Levodopa therapy and survival in idiopathic Parkinson's disease: Olmsted County project. *Neurology*. 1993;43:1918–26.

Ulanowska K, Piosik J, Gwizdek-Wiśniewska A, We Grzyn G. Formation of stacking complexes between caffeine (1,2,3-trimethylxanthine) and 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine may attenuate biological effects of this neurotoxin. *Bioorganic Chem*. 2005;33:402–13.

Vaillancourt DE, Spraker MB, Prodoehl J, Abraham I, Corcos DM, Zhou XJ, Comella CL, Little DM. High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease. *Neurology*. 2009;72:1378–84.

Valdeoriola, F., Pilleri, M., Tolosa, E., Molinuevo, J.L., Rumià, J., and Ferrer, E. (2002). Bilateral subthalamic stimulation monotherapy in advanced Parkinson's disease: long-term follow-up of patients. *Mov Disord*. 17, 125–132.

Voelker R. Parkinson disease guidelines aid diagnosis, management. *JAMA*. 2006;295:2126–8.

Volkman J. Surgery Parkinson's disease. In: Hallett M, Poewe W (eds.). *Therapeutics of Parkinson's disease and other movement disorders*. Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2008. 120-43.

von Economo C. Grippe-encephalitis und encephalitis lethargica. *Wiener klinische Wochenschrift*. 1919;32:393–6.

Voon V, Krack P, Lang AE, Lozano AM, Dujardin K, Schüpbach M, D'Ambrosia J, Thobois S, Tamma F, Herzog J, Speelman JD, Samanta J, Kubu C, Rossignol H, Poon YY, Saint-Cyr JA, Ardouin C, Moro E. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain J Neurol*. 2008;131:2720–8.

Voorhies RM, Jiang X, Thomas N. Predicting outcome in the surgical treatment of lumbar radiculopathy using the Pain Drawing Score, McGill Short Form Pain Questionnaire, and risk factors including psychosocial issues and axial joint pain. *Spine J*. 2007;7:516–24.

Wagle Shukla A, Moro E, Gunraj C, Lozano A, Hodaie M, Lang A, Chen R. Long-term subthalamic nucleus stimulation improves sensorimotor integration and proprioception. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:1020–8.

Wahner AD, Glatt CE, Bronstein JM, Ritz B. Glutathione S-transferase mu, omega, pi, and theta class variants and smoking in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2007;413:274–8.

Waters CH, Sethi KD, Hauser RA, Molho E, Bertoni JM, Zydys Selegiline. Study Group. Zydys selegiline reduces off time in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: a 3-month, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2004;19:426–32.

Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, Rothlind J, Sagher O, Reda D, Moy CS, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein J, Stoner G, Heemskerk J, Huang GD; CSP 468 Study Group. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301:63–73.

Westphal ACO. Über eine dem Bilde der cerebrospinalen grauen Degeneration ähnliche Erkrankung des centralen Nervensystems ohne anatomischen Befund, nebst einigen Bemerkungen über paradoxe Contraction. *Arch Psychiatr*. 1883;14:87–95, 767–73.

Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, Scott R, Ives N, Rick C, Daniels J, Patel S, Wheatley K. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:581–91.

Wills J, Jones J, Haggerty T, Duka V, Joyce JN, Sidhu A. Elevated tauopathy and alpha-synuclein pathology in postmortem Parkinson's disease brains with and without dementia. *Exp Neurol*. 2010;225:210–8.

Winner B, Jappelli R, Maji SK, Desplats PA, Boyer L, Aigner S, Hetzer C, Loher T, Vilar M, Campioni S, Tzitzilonis C, Soragni A, Jessberger S, Mira H, Consiglio A, Pham E, Masliah E, Gage FH, Riek R. In vivo demonstration that alpha-synuclein oligomers are toxic. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:4194–9.

Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, Poncet M, Chérif AA. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology*. 2002;59;408–13.

Witjas T, Kaphan E, Régis J, Jouve E, Chérif AA, Péragut JC, Azulay JP. Effects of chronic subthalamic stimulation on nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22;1729–34.

Wolters EC, Braak H. Parkinson's disease: premotor clinico-pathological correlations. *J Neural Transm Suppl*. 2006;309–19.

Wolz M, Hauschild J, Koy J, Fauser M, Klingelhöfer L, Schackert G, Reichmann H, Storch A. Immediate effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18:994–7.

Wood PB, Schweinhardt P, Jaeger E, Dagher A, Hakyemez H, Rabiner EA, Bushnell MC, Chizh BA. Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *Eur J Neurosci*. 2007;25:3576–82.

Wu B, Han L, Sun BM, Hu XW, Wang XP. Influence of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on cognitive function in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Bull*. 2014;30:153–61.

Xie W, Wan OW, Chung KKK. New insights into the role of mitochondrial dysfunction and protein aggregation in Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1802:935–41.

Xu K, Xu YH, Chen JF, Schwarzschild MA. Neuroprotection by caffeine: time course and role of its metabolites in the MPTP model of Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2010;167:475–81.

Yahr MD, Duvoisin RC, Schear MJ, Barrett RE, Hoehn MM. Treatment of parkinsonism with levodopa. *Arch Neurol*. 1969;21:343–54.

Yelnik J, Percheron G. Subthalamic neurons in primates: a quantitative and comparative analysis. *Neuroscience*. 1979;4:1717–43.

York MK, Dulay M, Macias A, Levin HS, Grossman R, Simpson R, Jankovic J. Cognitive declines following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:789–95.

Zesiewicz TA, Sullivan KL, Maldonado JL, Tatum WO, Hauser RA. Open-label pilot study of levetiracetam (Keppra) for the treatment of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20:1205–9.

Zhang ZX, Román GC. Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review. *Neuroepidemiology*. 1993;12:195–208.

Zhang ZX, Dong ZH, Román GC. Early descriptions of Parkinson disease in ancient China. *Arch Neurol*. 2006;63:782–4.

Zhou FM, Liang Y, Dani JA. Endogenous nicotinic cholinergic activity regulates dopamine release in the striatum. *Nat Neurosci*. 2001;4:1224–9.

Zibetti M, Torre E, Cinquepalmi A, Rosso M, Ducati A, Bergamasco B, Lanotte M, Lopiano L. Motor and nonmotor symptom follow-up in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Eur Neurol*. 2007;58:218–23.

Zibetti M, Merola A, Artusi CA, Rizzi L, Angrisano S, Reggio D, De Angelis C, Rizzone M, Lopiano L. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: a 7-year experience. *Eur J Neurol*. 2014;21:312–8.

Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett DM, Meyer CR, Koeppe RA, Stohler CS. Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science*. 2001;293:311–5.

10 APÊNDICES

10 APÊNDICES

10.1 Apêndice A - Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE

SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. **TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:** Avaliação Quantitativa em Pacientes Parkinsonianos Submetidos a Estimulação Cerebral Profunda: Avaliação dos Efeitos sobre os Sintomas Motores e Não Motores
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira **INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº** 17.968
CARGO/FUNÇÃO: Professor titular de Neurocirurgia
PESQUISADOR EXECUTANTE: Dr. Daniel Ciampi de Andrade **INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº** 108.232
CARGO/FUNÇÃO: medico do departamento de neurologia
UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão de Clínica Neurológica

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

Observação: o risco da pesquisa é mínimo, pois ela inclui somente a realização de testes de sensibilidade, de acuidade de olfato, de registro da voz e exame de ultrassonografia com Doppler transcraniano antes e três meses após a cirurgia. O procedimento cirúrgico em si é parte do tratamento rotineiro destes pacientes e possui seu risco inerente, independente da participação ou não no protocolo de pesquisa.

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : 3 anos

1 – Pacientes com doença de Parkinson apresentam problemas como rigidez e lentidão dos movimentos. Estes problemas respondem muito bem ao tratamento com remédios nas fases iniciais e intermediárias da doença. Com o avanço da doença, o controle da rigidez e dos tremores com as medicações se torna muito difícil. Além destes sintomas, outros podem aparecer,

causando “movimentos involuntários” chamados pelos médicos de discinesias. Há cerca de dez anos um novo tratamento vem sendo usado para o controle dos sintomas motores que normalmente não respondem aos remédios. Trata-se de uma cirurgia em que um pequeno fio é colocado em uma área do cérebro e conectado a um marca-passo. Esta técnica se chama estimulação cerebral profunda e é hoje realizada de forma corriqueira e faz parte das possibilidades de tratamento convencional da doença de Parkinson.

Apesar de conhecermos muito bem o efeito benéfico desta estimulação nos sintomas motores, como melhora da rigidez e a lentidão dos movimentos, os seus efeitos no controle de sintomas não motores da doença, como a dor, a sensibilidade, o olfato e a voz ainda são pouco conhecidos. Por exemplo, há informações de que a estimulação possa talvez diminuir a dor dos pacientes, e provavelmente exerça efeito sobre a sua voz, mas os detalhes desta ação ainda não são conhecidos de forma completa. Este estudo tem objetivo de avaliar as mudanças na sensibilidade da pele, na voz e no olfato (cheiro) dos pacientes que serão submetidos a este tratamento. Para isso serão realizados testes onde avaliaremos o tremor, rigidez dos músculos e a velocidade do movimento das mãos durante uma atividade. Em outra bateria de testes, pediremos ao paciente identificar alguns odores (cheiro), em seguida, avaliaremos a sensibilidade térmica (quente e frio) e por último será avaliado a sensibilidade de dor, além de um exame de ultrassom da cabeça do paciente para fazermos medidas de algumas partes do Cérebro.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros.

O participante será orientado para que fique sem tomar o medicamento para o Parkinson durante as 12 horas antecedendo o teste. As avaliações serão realizadas no período da manhã. Na primeira etapa, avaliaremos a sua sensibilidade da pele (palma da mão ao calor e ao frio) através de uma máquina capaz de esquentar uma placa de metal até 46°C e de esfriá-la até 5°C. Em seguida irá tomar uma dose do medicamento Prolopa baseada na dose diária que o senhor normalmente recebe. Após a resposta ao tratamento, repetiremos os mesmos testes. A duração de cada bateria de testes é de 25 minutos, e no total o paciente será avaliado por 50 minutos. Estas duas baterias (50 minutos no total) serão repetidas ainda mais uma vez três meses após a cirurgia (25 minutos). Os pacientes que não tolerarem ficar sem a medicação poderão solicitá-la a qualquer momento sem qualquer condição. Um leito da enfermaria de neurocirurgia funcional será sempre disponível para o pernoite dos pacientes que não tolerarem vir ao hospital sem ter tomado a medicação, de modo que poderão ficar no hospital desde a noite antecedendo o teste.

3 – Relações dos procedimentos rotineiros e como são realizados – coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço; exames de ultrassom encefálico (exame de 15 minutos, realizado uma única vez antes da cirurgia com o intuito de estudar o alvo da cirurgia de forma não invasiva).

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3;

Todos os testes descritos acima são realizados sem cortes ou intervenções invasivas e não geram riscos ao participante.

5 – Benefícios para o participante.

A pesquisa não trará benefícios diretos aos participantes. Na eventualidade de se detectar alterações da fonação ou da sensibilidade cutânea durante as avaliações, os pacientes serão encaminhados aos grupos de acompanhamento específicos no hospital.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar;

Todos os procedimentos serão aplicados de forma padronizada com todos os participantes.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Prof.Dr. Manoel Jacobsen Teixeira e o pesquisador executor é o Daniel Ciampi de Andrade que poderão ser encontrados no endereço na Divisão de Neurologia Funcional – no 2º andar no Instituto de Psiquiatria, onde ficarão a disposição as quintas-feiras pela manhã, das 8h00 a 11h00 horas, fone: 3069-0542. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovidio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442

8 – E-mail: cappelq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

9 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

12 – Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, onde as avaliações serão realizadas no período da manhã, a qual, a primeira etapa o paciente estará sem tomar o medicamento do Parkinson por 12 horas, será aplicado o teste para a avaliação do tremor, rigidez muscular e velocidade do movimento, em seguida avaliação da sensibilidade térmica (quente e frio) e sensibilidade de dor. Após essa primeira etapa o paciente receberá uma dose do medicamento prolopa para melhora dos sintomas clínicos e repetirá novamente todos teste. E por último será realizada uma avaliação da atenção, linguagem, memória e aprendizagem e avaliação do humor.

Eu discuti com o Dr. Manoel Jacobson Teixeira ou Daniel Ciampi de Andrade sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

10.2 Apêndice B - Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projeto de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 07/07/2010, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0105/10**, intitulado: "**AVALIAÇÃO QUANTITATIVA EM PACIENTES PARKINSONIANOS SUBMETIDOS A ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA: AVALIAÇÃO DOS EFEITOS SOBRE OS SINTOMAS MOTORES E NÃO MOTORES**" apresentado pelo Departamento de **NEUROLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Prof.Dr. Manoel Jacobsen Teixeira**

Pesquisador (a) Executante: **Dr. Daniel Ciampi de Andrade**

CAPPesq, 12 de Julho de 2010

PROF. DR. CLAUDIO LEONE
Vice-Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

10.3 Apêndice C - Effects of deep brain stimulation on pain and other nonmotor symptoms in Parkinson disease. Artigo original sobre a tese publicado na revista Neurology.

Effects of deep brain stimulation on pain and other nonmotor symptoms in Parkinson disease

Rubens G. Cury, MD
Ricardo Galhardoni
Erich T. Fonoff, MD,
PhD
Maria G. dos Santos
Ghilardi, MD
Fernanda Fonoff
Debora Arnaut
Martin L. Myczkowski
Marco A. Marcolin, MD
Edson Bor-Seng-Shu,
MD, PhD
Egberto R. Barbosa, MD,
PhD
Manoel J. Teixeira, MD,
PhD
Daniel Ciampi de
Andrade, MD, PhD

Correspondence to
Prof. Ciampi de Andrade:
ciampi@usp.br

ABSTRACT

Objective: To prospectively evaluate the effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS) on the different characteristics of pain and other nonmotor symptoms (NMS) in patients with Parkinson disease (PD).

Methods: Forty-four patients with PD and refractory motor symptoms were screened for STN-DBS. Patients were evaluated before and 1 year after surgery. The primary outcome was change in pain prevalence after surgery. Secondary outcome measures were changes in motor function (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), characteristics of pain and other NMS using specific scales and questionnaires, and quality of life.

Results: Forty-one patients completed the study. The prevalence of pain changed from 70% to 21% after surgery ($p < 0.001$). There were also significant improvements in pain intensity, NMS, and quality of life after STN-DBS ($p < 0.05$). Dystonic and musculoskeletal pain responded well to DBS, while central pain and neuropathic pain were not influenced by surgery. There was a strong correlation between the change in pain intensity and the improvement in quality of life ($r = 0.708$, $p < 0.005$). No correlation was found between pain improvement and preoperative response to levodopa or motor improvement during stimulation ($r = 0.247$, $p = 0.197$ and $r = 0.249$, $p = 0.193$, respectively) or with changes in other NMS.

Conclusions: STN-DBS decreased pain after surgery, but had different effects in different types of PD-related pain. Motor and nonmotor symptom improvements after STN-DBS did not correlate with pain relief.

Classification of evidence: This study provides Class IV evidence that in patients with idiopathic PD with refractory motor fluctuations, STN-DBS decreases the prevalence of pain and improves quality of life. *Neurology*® 2014;83:1403-1409

GLOSSARY

BPI = Brief Pain Inventory; **MPS** = myofascial pain syndrome; **NMS** = nonmotor symptom; **NMSS** = Non-Motor Symptoms Scale; **PD** = Parkinson disease; **STN-DBS** = subthalamic nucleus deep brain stimulation; **UPDRS-III** = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Part III; **VAS** = visual analog scale.

Nonmotor symptoms (NMS) in Parkinson disease (PD) are thought to be present from the early stages of the disease and are often more disabling and resistant to treatment than motor symptoms.¹ Pain has a prevalence of 40% to 85% in patients with PD^{2,3} and is associated with significant reductions in their health-related quality of life.⁴

Subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS) is an effective treatment for the motor symptoms of PD.⁵ Its effect on NMS has only become better acknowledged in recent years. It has been shown that STN-DBS can produce significant pain relief in more than 80% of patients with PD.⁶⁻⁸ However, the available studies have focused mainly on the effects of DBS in pain intensity.⁶⁻⁹ To date, the effects of DBS on the different aspects of pain and on the different pain syndromes present in PD have not been characterized, leaving several clinically relevant questions unanswered. It is also not known whether pain relief occurs as part of a more general

Supplemental data
at Neurology.org

From the Pain Center, Department of Neurology, School of Medicine (R.G.C., R.G., E.T.F., M.J.T., D.C.d.A.), Transcranial Magnetic Stimulation Laboratory, Psychiatry Institute (E.T.F., D.A., M.L.M., M.A.M., M.J.T.), Movement Disorders Center, Department of Neurology, School of Medicine (R.G.C., E.R.B., M.J.T.), and Neurosurgery Division, Department of Neurology, School of Medicine (E.T.F., M.G.d.S.G., F.F., E.B.-S.-S., M.J.T.), University of São Paulo; and Pain Center (R.G.C., M.J.T.), Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Brazil.
Go to Neurology.org for full disclosures. Funding information and disclosures deemed relevant by the authors, if any, are provided at the end of the article.

amelioration of NMS or whether it takes place in association with motor improvement. Similarly, it remains undetermined how changes in NMS affect the quality of life of patients with PD after surgery.

The aim of the present study was to assess pain before and 1 year after STN-DBS for PD using validated tools for its deeper characterization (i.e., pain dimensions and syndromes) as well as to explore the correlation between these changes and changes in motor symptoms, other NMS, and quality of life.

METHODS Patients and study design. Forty-four patients with idiopathic PD according to the UK Parkinson's Disease Society Brain Bank¹⁰ and Hoehn and Yahr score ≥ 2 were screened to undergo STN-DBS because of refractory motor fluctuations and dyskinesia. All participants underwent a neuropsychiatric evaluation to exclude major depression and cognitive impairment (Mattis Dementia Rating Scale score <130).¹¹

The patients were prospectively evaluated before and 12 months after surgery. A neurologist experienced in PD performed Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Part III (UPDRS-III) scorings and DBS programming in all participants. A blinded pain specialist who was unaware of the motor status of patients, their outcomes after surgery, and the DBS mode (on or off) performed the NMS evaluation, including pain and quality-of-life assessment.

Standard protocol approvals, registrations, and patient consents. This study was approved by our institution's ethics review board and registered in the clinical research database (0105/10). All patients were informed about the procedures in this protocol and gave informed consent to participate.

Motor assessment. Patients were classified on the Hoehn and Yahr scale during their "off" condition. The duration of the disease, the initiation of levodopa therapy, the daily levodopa equivalent dose, and the onset of motor complications of dopaminergic therapy were recorded.

Before surgery, patients underwent a motor score evaluation (UPDRS-III), which was determined under the off-medication condition and the best on-medication condition.¹² After surgery, UPDRS-III was performed in 2 conditions: on-stimulation/off-medication (on/off) condition, and after the DBS system had been switched off for 1 hour, off-stimulation/off-medication (off/off) condition.

Assessment of NMS and quality of life. NMS and quality of life were assessed by questionnaires that were filled out during the week before surgery and 1 year after the surgery, at which point the patients were under their regular medication with the stimulator turned "on."

Patients filled out the Hospital Anxiety and Depression Scale,¹³ Non-Motor Symptoms Scale (NMSS),¹⁴ and the 36-Item Short Form Health Survey Quality of Life Questionnaire¹⁵ (appendix e-1 on the *Neurology*[®] Web site at Neurology.org). Pain intensity was measured with a 100-mm visual analog scale (0 = no pain, 100 = worst pain)¹ and concerned patients' "pain in general." The onset of pain, localization, association of sensory symptoms with motor fluctuations, and quality of pain were recorded.

Pain and its relationship with the beginning of PD, as well as the presence of other pain etiologies, was classified according to

Nègre-Pagès et al.¹⁶ into "PD pain" (pain that was triggered or aggravated by PD) and "non-PD pain" (pain related to etiologies other than PD). PD pain can be further divided into (1) pain directly related to PD (i.e., not attributed to another health condition), or (2) pain indirectly related to PD (i.e., pain caused by another condition but aggravated by PD).

When present, pain was classified into 4 subtypes, according to the Ford¹⁷ modified classification: musculoskeletal, dystonic, radicular/neuropathic, and central. Central pain is often described as diffuse burning sensations and is not related to any lesions of the peripheral nervous system. Given the high prevalence of myofascial pain syndrome (MPS)¹⁸ observed in patients with musculoskeletal pain disorders in clinical practice, patients were systematically evaluated for the presence of MPS. A trained pain specialist blinded to the DBS status and surgical outcome examined the muscle groups more frequently affected by MPS in patients with PD who had muscular pain. To better characterize the pain, we assessed the following: (1) pain dimensions (Short Form of McGill Pain Questionnaire¹⁹); (2) pain intensity and impact of pain in daily activities (Brief Pain Inventory [BPI]²⁰); (3) presence of neuropathic pain (Douleur Neuropathique 4 Questionnaire²¹) and its symptom profile (Neuropathic Pain Symptom Inventory²²); and (4) catastrophizing (Pain Catastrophizing Scale²³) (appendix e-1).

Outcome measures. The primary outcome was the change in pain prevalence after surgery. Secondary outcome measures included the effects of surgery in motor function, in different types of PD-related pain and in other NMS, and changes in depression, anxiety, and quality of life scores. The relationships between these variables were then explored.

Statistical analyses. Results were expressed as average $\pm$ SD. Descriptive statistics were used in the clinical characterization of the sample, and the χ^2 test was used for association. Because the Kolmogorov-Smirnov test revealed that the values did not have a normal distribution, the effects of STN-DBS on motor and nonmotor scores were assessed using the Wilcoxon signed rank test. Spearman coefficients and multiple regression analyses were used to assess the variables' correlations. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$ and was then lowered according to the Bonferroni correction for multiple comparisons.

RESULTS Clinical data and motor symptoms. Forty-four patients were assessed for eligibility. Three patients were excluded from the study: 2 who did not want to participate in the study and one who died of myocardial infarction before the surgery. Forty-one patients (14 female, 60 ± 10.4 years) were included. The mean duration of the disease was 15 ± 7.6 years, and the Hoehn and Yahr off-medication score was 2.80 ± 0.64 . All patients had asymmetric motor symptoms, predominantly on the right side in 24 (58%), as the initial presentation. Preoperative UPDRS-III scores were 41.5 ± 11.2 in the off-medication and 16.0 ± 9.0 in the on-medication conditions (62% improvement). The dopaminergic therapy duration was 12.59 ± 6.77 years, and the onset of dopaminergic replacement therapy-related motor complications was 5.53 ± 4.43 years before surgery.

After STN-DBS, the UPDRS motor scores in the off/off condition were 44.97 ± 13.78 and

Pain intensity, VAS	60.31 ± 20.50
Pain duration, y	6.52 ± 6.50
Pain topography	
Head/neck	2 (6.8)
Back	8 (27.5)
Upper limbs	7 (24.1)
Lower limbs	6 (20.6)
>1 topography	6 (20.6)
Asymmetric pain	17 (58.6)
Pain directly related to PD	25 (86.2)
Pain indirectly related to PD	4 (13.8)
Non-PD pain	2 (6.9)
Myofascial pain	23 (79.3)
Lumbar muscles	10 (43.3)
Trapezium	9 (39.1)
Deltoid	3 (1.3)
Splenius	2 (8.6)
Scapular muscles	2 (8.6)
Paravertebral muscles	2 (8.6)
Gluteus	
Medium	2 (8.6)
Maximum	2 (8.6)
Triceps surae	1 (4.3)
Supraspinatus	1 (4.3)
Piriformis	1 (4.3)
Generalized	1 (4.3)

Abbreviations: PD = Parkinson disease; VAS = visual analog scale. Values are presented as mean ± SD or n (%).

23.51 ± 11.88 in the on/off condition ($p < 0.001$). The mean levodopa equivalent dose decreased from 1,092 ± 456 to 652 ± 363 mg/d after the surgery ($p < 0.001$).

NMS and quality of life. Twenty-nine patients (70.7%) presented with pain before surgery. Ten patients complained of pain at the diagnosis of PD, while 19 developed pain during the course of the disease. There were no significant baseline differences between patients with and without pain regarding demographic characteristics, motor and nonmotor symptoms, or quality-of-life scores.

Twenty-five patients (86.2%) had pain directly and 4 patients (13.8%) had pain indirectly related to PD. Two patients (6.9%) had concomitant PD pain and non-PD pain. Painful symptoms were asymmetrical in 17 patients (59%), but only in 8 of 17 (47%) were the painful symptoms present on the same side of the body on which the motor symptoms

were more severe. Musculoskeletal pain was the most prevalent pain syndrome (89.7%), followed by dystonic pain (53.8%). The most common site of pain was the lower back, followed by pain located in the upper limbs.

MPS affected 23 patients (79.3%) at baseline and decreased to 6 patients (20.6%, $p < 0.001$) 1 year after surgery. The main characteristics of the pain and affected muscles before surgery are shown in table 1.

After STN-DBS, 9 patients (21.9%) had pain under their usual pharmacologic treatment (69% improvement; χ^2 : 15.814, $p < 0.001$). In those who remained symptomatic, the decrease in pain intensity was observed (visual analog scale [VAS]: before = 80 ± 13.2; after = 42.2 ± 17.8; $p = 0.007$). The pain syndrome with the highest response to STN-DBS was dystonic pain ($p < 0.001$), followed by musculoskeletal pain ($p < 0.001$). Central pain and neuropathic pain were not influenced by treatment. There was a statistically significant improvement in the pain scales after surgery, except for the Neuropathic Pain Symptom Inventory and the Pain Catastrophizing Scale (table 2). Two patients developed pain after surgery. One presented with osteoarthritis in his left knee, and the other developed painful dystonic symptoms in his left arm.

There was a decrease in the NMSS total score after surgery (before = 114.80 ± 59.89; after = 62.68 ± 22.76; $p < 0.001$). The sleep/fatigue, mood/cognition, attention/memory, and miscellaneous domains showed improvements after surgery ($p < 0.05$). Quality of life improved after surgery ($p < 0.001$), including physical functioning, bodily pain, vitality, social functioning, and role-emotional domains. The Hospital Anxiety and Depression Scale also improved in both the anxiety ($p < 0.001$) and depression ($p = 0.003$) scores (table 3).

Correlation analyses. The change in pain intensity after surgery (VAS after–before) was tested for correlation with the following variables: (1) the changes in all 9 NMSS domains, (2) the change in quality of life (36-Item Short Form Health Survey after–before), (3) levodopa response before surgery (difference between UPDRS in the off- vs on-medication state), and (4) the motor response to STN-DBS (difference between UPDRS off/off and UPDRS on/off).

There was a strong correlation between the change in pain intensity and the improvement in the quality of life after surgery ($r = 0.708$, $p < 0.005$). No correlation was found between the change in pain intensity and each of the NMSS subscores, except for the miscellaneous domain, which includes pain ($r = 0.419$, $p = 0.037$). No correlation was found between the change in pain intensity after surgery

Table 2 Effects of STN-DBS on pain in Parkinson disease

Data	Baseline	STN-DBS 12 mo	p Value
Pain prevalence, patients	29/41 (70.7)	9/41 (21.9)	<0.001 ^a
Pain subtype			
Musculoskeletal	26/29 (89.7)	5/9 (55.5)	<0.001 ^a
Dystonic	14/29 (48.3)	1/9 (11.1)	<0.001 ^a
Central	2/29 (6.9)	1/9 (11.1)	NS
Radicular/neuropathic	2/29 (6.9)	2/9 (22.2)	NS
Pain worsened during off-medication periods	20/29 (69)	1/9 (11.1)	<0.001 ^a
VAS	60.31 ± 20.50	10.61 ± 20.44	<0.001 ^a
BPI, pain severity	6.50 ± 2.76	1.93 ± 3.06	<0.001 ^a
BPI, pain interference daily activity	4.75 ± 2.87	1.40 ± 2.46	<0.001 ^a
McGill sensitive	12.16 ± 9.47	3.23 ± 5.85	<0.001 ^a
McGill affective	6.17 ± 4.75	1.92 ± 3.68	<0.001 ^a
Neuropathic Pain Symptom Inventory	30.87 ± 16.09	23.62 ± 25.62	0.327
Pain Catastrophizing Scale	28.13 ± 14.83	19.00 ± 18.42	0.068

Abbreviations: BPI = Brief Pain Inventory; NS = not significant; STN-DBS = subthalamic nucleus deep brain stimulation; VAS = visual analog scale. Values are presented as n/n (%) or mean ± SD.

^aSignificance of the Wilcoxon test set at $p < 0.05$.

and either preoperative response to levodopa ($r = 0.242$, $p = 0.206$) or motor response to STN-DBS ($r = 0.110$, $p = 0.570$).

Finally, the change in quality of life was also tested for correlation with the changes in all 9 of the NMSS domains and with the anxiety and depression scores. Quality-of-life improvement correlated with improvement in the gastrointestinal tract function, which included improvements in salivation, constipation, and swallowing ($r = 0.387$, $p = 0.037$), and improvements in anxiety ($r = 0.372$, $p = 0.030$).

Multiple regression analysis was performed to assess the individual power of each clinical variable (pain reduction, gastrointestinal tract function, and anxiety improvement) in predicting the improvements in the quality of life after STN-DBS. The assumptions of normality of residuals and linearity were confirmed, as well as of homoscedasticity. These variables were able to statistically predict improvements in the quality of life ($p = 0.005$, adjusted $R^2 = 0.541$). The standardized β coefficients for pain reduction, improvement in gastrointestinal tract function, and improvements in anxiety were 0.667, 0.206, and 0.117, respectively, indicating that pain reduction was the factor that influenced the most quality-of-life changes 1 year after STN-DBS.

DISCUSSION Pain is a common problem among the general population, affecting approximately 20% of healthy adults.²⁴ Patients with PD may have preexisting chronic pain or may develop it throughout the course of the disease. The high prevalence of pain in

PD in our study is in accordance with other reports.^{4,16,25} The mechanisms underlying pain related to PD remain undetermined. It could have peripheral and central generators, including musculoskeletal²⁶ and abnormal spinal/basal ganglia sensory processing.^{27–30} While several studies have demonstrated a primary relationship between opioid and nociceptive modulation,³¹ opioid system activity has also been related to dopamine neurotransmission.^{32,33} Functional imaging studies have contributed to the current understanding of the role of the basal ganglia in the pain modulation. During off-medication condition, a PET study showed a significant signal increase of the insula, anterior cingulate, and prefrontal areas after experimental nociceptive stimulation in patients with PD compared to healthy subjects. Levodopa significantly corrected pain-induced activation in these areas.³⁴ The somatosensory cortices are usually responsible for the integration of the sensory-discriminative aspect of pain, while its affective dimensions are correlated with activity in the anterior cingulate gyrus and the insular cortex.³⁵ We have shown that, besides modulating the discriminative dimension of pain, STN-DBS was associated with an improvement in its affective dimension, as measured by the McGill Pain Questionnaire and with pain's interference in daily activities such as walking, mood, general activities, and sleep, as measured by the BPI. These are original data and point to a significant effect of DBS not only on the sensory-discriminative aspect of pain but equally in its affective dimension, which lead to a clear improvement in functioning.

NMS in PD are common and lead to a significant reduction in quality of life.³⁶ The present study showed an improvement after DBS of other NMS besides pain, such as sleep, fatigue, attention, mood, and memory. Few studies have evaluated pain prospectively before and after STN-DBS. In general, it has been shown that STN-DBS can produce significant pain relief in patients with PD.^{7,37,38} Two studies showed an improvement of 80% and 40% in VAS after 12 and 24 months, respectively.^{38,39} However, in all instances, the evaluation was restricted to measurements of pain intensity, with no other information on the effects of DBS on the different pain syndromes (e.g., neuropathic vs nonneuropathic), types of pain related to PD (e.g., musculoskeletal, dystonic, etc.), its dimension (e.g., sensory-discriminative, affective-motivational, cognitive-evaluative), or its impact in quality of life. The VAS only captures pain intensity at the time of the evaluation. Because pain fluctuates throughout the day, a single measurement of the VAS may miss subtleties such as pain fluctuation. We have used the BPI, which allows for the characterization of the maximal pain intensity during the last 24 hours. In fact, we have also demonstrated that a significant

Table 3 Effect of STN-DBS on nonmotor symptoms and quality of life in Parkinson disease

Data	Baseline	STN-DBS 12 mo	Change, %	p Value
Non-Motor Symptoms Scale				
Cardiovascular	6.24 ± 6.26	5.42 ± 6.67	13	0.322
Sleep/fatigue	24.42 ± 12.99	11.90 ± 12.54	51.2	<0.001 ^a
Mood/cognition	22.72 ± 17.89	10.03 ± 17.28	55.8	0.001 ^b
Perceptual problems	3.84 ± 7.88	1 ± 3.03	74	0.03 ^a
Attention/memory	11.12 ± 10.42	3.81 ± 6.37	65.7	0.001 ^b
Gastrointestinal tract	14.39 ± 9.38	9.78 ± 9.84	32	0.013 ^a
Urinary	13.42 ± 11.03	10.45 ± 11.90	22	0.063
Sexual function	4.96 ± 6.42	4.42 ± 6.09	10.8	0.888
Miscellaneous	13.93 ± 11.66	7 ± 7.98	49.7	0.001 ^b
Total score	114.80 ± 59.89	62.68 ± 22.76	45	<0.001 ^b
Hospital Anxiety Scale	9.17 ± 4.51	5.42 ± 4.33	41.1	<0.001 ^a
Hospital Depression Scale	7.11 ± 4.13	4.22 ± 3.90	40.7	0.003 ^a
SF-36 Quality of Life Questionnaire				
Physical functioning	37.42 ± 25.99	67 ± 28.47	79	<0.001 ^c
Role, physical	20.71 ± 35.08	43.57 ± 42.59	110	0.17
Bodily pain	45.11 ± 31.88	75.88 ± 30.53	68.2	<0.001 ^c
General health	60.97 ± 22.57	72.54 ± 20.62	18.9	0.031 ^a
Vitality	51.28 ± 18.24	73.85 ± 18.15	44	<0.001 ^c
Social functioning	47.85 ± 30.98	77.91 ± 21.43	62.8	<0.001 ^c
Role, emotional	45.71 ± 43.60	72.37 ± 21.43	47.8	<0.001 ^c
Mental health	59.88 ± 20.99	79.77 ± 13.15	33.2	0.007 ^a
Total score	368.97 ± 153.52	562.72 ± 137.56	52.7	<0.001 ^c

Abbreviations: SF-36 = 36-Item Short Form Health Survey; STN-DBS = subthalamic nucleus deep brain stimulation. Values are presented as mean ± SD.

Significance of the Wilcoxon test at ^a $p < 0.05$ and at ^b $p < 0.005$ (nonmotor symptoms) or ^c $p < 0.006$ (SF-36 Quality of Life Questionnaire) for Bonferroni correction for multiple comparisons.

improvement in “worst pain” occurs in these patients after surgery. The assessment of pain and other NMS was performed under the regular STN-DBS and medication treatment in order to avoid attention bias related to off states.

To date, no description exists on the high prevalence of MPS (a type of musculoskeletal pain) in PD (79.3% of patients with pain), and the description of the main muscles affected by this condition may have relevance for rehabilitation programs, because the muscles most often functionally disturbed are axially located and have major roles in postural adjustment during gait and posture. These results highlight the need to further characterize the different pain syndromes present in PD, because they respond differently to levodopa, to DBS, and rehabilitation.¹⁸

It is currently unknown which category of NMS responds better to DBS. In addition, it remains undetermined whether different NMS are affected by DBS in the same way and whether there is some correlation with the motor changes seen after surgery. We have

shown that there was no correlation between changes in each of the NMS and changes in pain intensity after STN-DBS. We also could not find any correlation between pain and motor improvement under STN-DBS after surgery. Two studies also failed to find correlations between severity of motor symptoms and pain thresholds and sensory symptoms, suggesting possibly different physiologic mechanisms between these symptom complexes, which are both improved by DBS.⁴⁰

We found a significant correlation between improvement in quality of life and changes in pain intensity, gastrointestinal symptoms, and anxiety 1 year after surgery. A multivariate regression showed that pain was the major determinant of this correlation, followed by gastrointestinal symptoms. In addition, there was no correlation between changes in NMS other than pain and motor improvement after DBS, which also suggests that the changes seen after DBS in other NMS do not share the same mechanisms as motor symptoms.

Our study was not controlled. The presence of a control group with patients on a waiting list for DBS would allow us to assess the actual incidence of new pain in PD and to describe the rate of pain fluctuations, such as the spontaneous ameliorations and aggravations expected from this population in a 1-year period. However, because most patients had chronic pain before surgery and we found a very robust pain relief effect after the intervention, we believe that most of the effects observed after the procedure are directly related to brain stimulation. At present, it is well established that the indications of DBS in patients with PD are based on the presence of motor complications refractory to medical treatment. However, our findings provide new insights into the mechanisms by which DBS improves NMS, suggesting that, in addition to the severity of the motor symptoms, the presence of NMS might be taken into account as a therapeutic decision, especially the presence of pain, because it has a high rate of response after surgery and is a major determinant of improvement in quality of life after the procedure. Because pain relief does not correlate with response to levodopa before surgery or with motor improvement after DBS, it remains to be determined which patients will have the best benefit in pain control after surgery.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

R.G. Cury and D. Ciampi de Andrade contributed to design and conceptualization of the study, data collection, data analysis and interpretation, and writing and revising the manuscript. R. Galhardoni and M.G. dos Santos Ghilardi contributed to conception and revision of the manuscript. F. Fonoff, M.L. Myczkowski, D. Arnaut, and M.A. Marcolin contributed to conception and interpretation of the data of the manuscript (mainly blind neuropsychologic evaluation). E.T. Fonoff, E. Bor-Seng-Shu, E.R. Barbosa, and M.J. Teixeira contributed to conception, interpretation of the data, and revision of the manuscript.

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank the patients, who have endured the discomforts of off-medication periods so that we could better understand their disease condition and treatments made to correct it.

STUDY FUNDING

Supported by FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) 2010/19392, and Pain Center Research Fund from the Department of Neurology, University of São Paulo, Brazil.

DISCLOSURE

The authors report no disclosures relevant to the manuscript. Go to Neurology.org for full disclosures.

Received February 19, 2014. Accepted in final form July 25, 2014.

REFERENCES

1. Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet Neurol* 2012;11:429–442.
2. Beiske AG, Loge JH, Ronningen A, Svensson E. Pain in Parkinson's disease: prevalence and characteristics. *Pain* 2009;141:173–177.

3. Broen MPG, Braaksma MM, Patijn J, Weber WEJ. Prevalence of pain in Parkinson's disease: a systematic review using the modified QUADAS tool. *Mov Disord* 2012;27:480–484.
4. Quittenbaum BH, Grahm B. Quality of life and pain in Parkinson's disease: a controlled cross-sectional study. *Parkinsonism Relat Disord* 2004;10:129–136.
5. Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925–1934.
6. Wirtas T, Kaphan E, Azulay JP, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002;59:408–413.
7. Kim HJ, Paek SH, Kim JY, et al. Chronic subthalamic deep brain stimulation improves pain in Parkinson disease. *J Neurol* 2008;255:1889–1894.
8. Tolosa E, Compta Y, Gaig C. The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13: S2–S7.
9. Dellapina E, Ory-Magne F, Regragui W, et al. Effect of subthalamic deep brain stimulation on pain in Parkinson's disease. *Pain* 2012;153:2267–2273.
10. Daniel SE, Lees AJ. Parkinson's Disease Society Brain Bank, London: overview and research. *J Neural Transm Suppl* 1993;39(suppl 1):S165–S172.
11. Matteau E, Dupré N, Langlois M, et al. Mattis Dementia Rating Scale 2: screening for MCI and dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2011;26:389–398.
12. Lang AE, Houeto JL, Krack P, et al. Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov Disord* 2006;21(suppl 14): S171–S196.
13. Marinus J, Leentjens AFG, Visser M, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Evaluation of the Hospital Anxiety and Depression Scale in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:318–324.
14. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, et al. The metric properties of a novel Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson's disease: results from an international pilot study. *Mov Disord* 2007;22:1901–1911.
15. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I: conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473–483.
16. Nègre-Pagès L, Regragui W, Bouhassira D, Grandjean H, Rascol O. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. *Mov Disord* 2008;23: 1361–1369.
17. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998;5: 63–72.
18. Borg-Stein J. Treatment of fibromyalgia, myofascial pain, and related disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2006; 17:491–510.
19. Ferreira KASL, de Andrade DC, Teixeira MJ. Development and validation of a Brazilian version of the Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ). *Pain Manag Nurs* 2013;14:210–219.
20. Ferreira KA, Teixeira MJ, Mendonza TR, Cleland CS. Validation of Brief Pain Inventory to Brazilian patients with pain. *Support Care Cancer* 2011;19:505–511.
21. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114:29–36.
22. De Andrade DC, Ferreira KASL, Nishimura CM, et al. Psychometric validation of the Portuguese version of the

- Neuropathic Pain Symptoms Inventory. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:107.
23. Michael JL, Sullivan SRB. The Pain Catastrophizing Scale: development and validation. *Psychol Assess* 1995;7:524-532.
 24. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287-333.
 25. Broetz D, Eichner M, Gasser T, Weller M, Steinbach JP. Radicular and nonradicular back pain in Parkinson's disease: a controlled study. *Mov Disord* 2007;22:853-856.
 26. Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garron DC. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1986;1:45-49.
 27. Chudler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain* 1995;60:3-38.
 28. Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z, Sprecher E, Melamed E, Yarnitsky D. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2004;62:2171-2175.
 29. Ciampi de Andrade D, Lefaucheur JP, Galhardoni R, et al. Subthalamic deep brain stimulation modulates small fiber-dependent sensory thresholds in Parkinson's disease. *Pain* 2012;153:1107-1113.
 30. Gerdelat-Mas A, Simonetta-Moreau M, Thalamas C, et al. Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1140-1142.
 31. Parenti C, Turnaturi R, Aricò G, et al. The multitarget opioid ligand LP1's effects in persistent pain and in primary cell neuronal cultures. *Neuropharmacology* 2013;71:70-82.
 32. Di Chiara G, Imperato A. Opposite effects of mu and kappa opiate agonists on dopamine release in the nucleus accumbens and in the dorsal caudate of freely moving rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;244:1067-1080.
 33. Leone P, Pocock D, Wise RA. Morphine-dopamine interaction: ventral tegmental morphine increases nucleus accumbens dopamine release. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;39:469-472.
 34. Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 2005;20:1557-1563.
 35. Ogino Y, Nemoto H, Inui K, Saito S, Kakigi R, Goto F. Inner experience of pain: imagination of pain while viewing images showing painful events forms subjective pain representation in human brain. *Cereb Cortex* 2007;17:1139-1146.
 36. Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG Trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 2010;9:581-591.
 37. Gierthmühlen J, Arning P, Binder A, et al. Influence of deep brain stimulation and levodopa on sensory signs in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:1195-1202.
 38. Oshima H, Katayama Y, Morishita T, et al. Subthalamic nucleus stimulation for attenuation of pain related to Parkinson disease. *J Neurosurg* 2012;116:99-106.
 39. Kim HJ, Jeon BS, Lee JY, Park SH, Kim DG. The benefit of subthalamic deep brain stimulation for pain in Parkinson disease: a 2-year follow-up study. *Neurosurgery* 2012;70:18-23.
 40. Spielberger S, Wolf E, Kress M, Seppi K, Poewe W. The influence of deep brain stimulation on pain perception in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:1367-1368.

Submit Your Best Research

Gain wide exposure for your work—submit your best abstracts for the Scientific Program at the 2015 AAN Annual Meeting in Washington, DC, April 18–25, 2015. Submissions are being accepted in all areas of interest and the deadline to submit is October 27, 2014, at 11:59 p.m. CT. Visit AAN.com/view/15Abstracts today!

Target Your Job Search

Your goal is precise, your time is precious. So give it your best shot. The AAN's Neurology Career Center is the largest *neurology-specific* job site tailored to in-demand neurology professionals like you.

Visit www.aan.com/careers and create your free profile today.

Neurology®

Effects of deep brain stimulation on pain and other nonmotor symptoms in Parkinson disease

Rubens G. Cury, Ricardo Galhardoni, Erich T. Fonoff, et al.

Neurology 2014;83;1403-1409 Published Online before print September 12, 2014

DOI 10.1212/WNL.0000000000000887

This information is current as of September 12, 2014

Updated Information & Services	including high resolution figures, can be found at: http://www.neurology.org/content/83/16/1403.full.html
Supplementary Material	Supplementary material can be found at: http://www.neurology.org/content/suppl/2014/09/12/WNL.0000000000000887.DC1.html http://www.neurology.org/content/suppl/2014/12/01/WNL.0000000000000887.DC2.html
References	This article cites 40 articles, 6 of which you can access for free at: http://www.neurology.org/content/83/16/1403.full.html#ref-list-1
Subspecialty Collections	This article, along with others on similar topics, appears in the following collection(s): All Pain http://www.neurology.org/cgi/collection/all_pain Parkinson's disease/Parkinsonism http://www.neurology.org/cgi/collection/parkinsons_disease_parkinsonism Surgery/Stimulation http://www.neurology.org/cgi/collection/surgery-stimulation
Permissions & Licensing	Information about reproducing this article in parts (figures, tables) or in its entirety can be found online at: http://www.neurology.org/misc/about.xhtml#permissions
Reprints	Information about ordering reprints can be found online: http://www.neurology.org/misc/addir.xhtml#reprintsus

Neurology® is the official journal of the American Academy of Neurology. Published continuously since 1951, it is now a weekly with 48 issues per year. Copyright © 2014 American Academy of Neurology. All rights reserved. Print ISSN: 0028-3878. Online ISSN: 1526-632X.

10.4 Apêndice D - Sensory Abnormalities and Pain in Parkinson Disease and its Modulation by Treatment of Motor Symptoms. Artigo de revisão do tema, em revisão na revista European Journal of Neurology.

Sensory Abnormalities and Pain in Parkinson Disease and its Modulation by Treatment of Motor Symptoms

R. G. Cury^{1,2,4}, R. Galhardoni¹, E. T. Fonoff^{1,3,5}, S. Perez Lloret⁶, M. G. dos Santos Ghilardi⁵, E. R. Barbosa⁴, M. J. Teixeira^{1,2,3,4,5}, D. Ciampi de Andrade^{1,2,3}.

¹Pain Center, Department of Neurology, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

²Pain Center, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, São Paulo, Brazil

³Transcranial Magnetic Stimulation Laboratory, Psychiatry Institute, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

⁴Movement Disorders Group, Department of Neurology, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

⁵Neurosurgery Division, Department of Neurology, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

⁶Laboratory of Clinical Pharmacology and Epidemiology, Catholic University, Buenos Aires, Argentina

Running head: Sensory perception and pain in Parkinson disease

Corresponding author:

Prof. Daniel Ciampi de Andrade

Divisão de Clínica Neurocirúrgica do Hospital das Clínicas da FMUSP

Secretaria da Neurologia, Instituto Central

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 5º andar, sala 5084 – Cerqueira César

05403-900 – São Paulo – SP - Brazil

+55 11 26 61 71 52

ciampi@usp.br

Manuscript category: Review

Funding Source: Pain Center of the Department of Neurology, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

Disclosure

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Databases

A comprehensive literature search was performed using the PubMed, EMBASE and Google Scholar databases and included studies published before November 2014. The manuscripts identified were reviewed for relevance, and reference lists of the retrieved articles were crosschecked for additional important studies. We selected studies investigating sensory changes and pain in Parkinson disease and the effects of levodopa administration or deep brain stimulation on these symptoms.

What does this study add?

This review summarizes the current knowledge on sensory and pain symptoms in Parkinson disease and how the motor treatment (pharmacological and neuromodulatory) affects the sensory thresholds and pain in these patients.

Abstract

Background and Objective: Pain and sensory abnormalities are present in a large proportion of Parkinson disease (PD) patients and have a significant negative impact in quality of life. It remains undetermined whether pain occurs secondary to motor impairment and to which extent it can be relieved by improvement of motor symptoms. The aim of this review was to examine the current knowledge on the mechanisms behind sensory changes and pain in PD and to assess the modulatory effects of motor treatment on these sensory abnormalities.

Databases and Data Treatment: A comprehensive literature search was performed. We selected studies investigating sensory changes and pain in PD and the effects of levodopa administration and deep brain stimulation (DBS) on these symptoms.

Results: PD patients have altered sensory and pain thresholds in the off medication state. Both levodopa and DBS improve motor symptoms (i.e.: bradykinesia, tremor) and change sensory abnormalities towards normal levels. However, there is no direct correlation between sensory/pain changes and

motor improvement, suggesting that motor and non-motor symptoms do not necessarily share the same mechanisms. Whether dopamine and DBS have a real antinociceptive effect or simply a modulatory effect in pain perception remain uncertain.

Conclusions: These data may provide useful insights into a mechanism-based approach to pain in PD, pointing out the role of the dopaminergic system in pain perception and the importance of the characterization of different pain syndromes related to PD before specific treatment can be instituted.

Introduction

The cardinal signs of Parkinson disease (PD) result from the decreased dopaminergic input from the *substantia nigra* to the *striatum*, leading to tremor, bradykinesia and rigidity (Samii *et al.*, 2004). Motor abnormalities in PD are the result of alterations in the cortico-striato-thalamo-cortical circuits, which are normally modulated by dopamine among other neurotransmitters and neuropeptides (Jankovic, 2008). However, PD pathology is not restricted to nigrostriatal pathways. A large body of evidence suggests that brainstem nuclei, diencephalic and cortical areas are also affected (Braak *et al.*, 2002) as well as extra-encephalic structures such as the spinal cord and the autonomic enteric plexus (Braak *et al.*, 2002; Gold *et al.*, 2013). Extranigral pathology is considered to constitute the anatomical basis for the occurrence of non-motor symptoms (NMS) in PD. NMS are prevalent (Hely *et al.*, 2005) and include autonomic dysfunction, sleep disorders, depression, anxiety, dementia, olfactory disturbances and pain (Chaudhuri and Odin, 2010; Chaudhuri and Schapira, 2009; Hely *et al.*, 2005; Kim *et al.*, 2009; Park and Stacy, 2009). NMS are thought to be present from the early stages of the disease and are increasingly recognized as a major cause of disability (Fasano *et al.*, 2012). Pain has a prevalence of 40-85% in PD patients (Beiske *et al.*, 2009; Broen *et al.*, 2012) and is associated with significant reductions in patients' health-related quality of life compared with matched controls (Quittenbaum and Grahn, 2004). The exact mechanisms responsible for pain in PD remain largely unknown, but it has been recognized that it cannot be fully explained by the intensity of the motor symptoms fluctuations (Chudler and Dong, 1995; Spielberger *et al.*, 2011). It is clear that the motor *status* (dyskinesia, rigidity, dystonia) can cause or aggravate pain in these patients (Beiske *et al.*, 2009). Motor symptoms can be controlled by changes in medication regimen or by deep brain stimulation. However, a significant proportion of patients remain with pain despite motor improvement. There is growing evidence that brain pathology outside the dopaminergic circuits can play a role in the genesis of non-motor symptoms of the disease, and pain in particular. Also, NMS may not readily respond to changes in dopaminergic treatment, and seem to be related to sensory changes caused by the disease itself. The aim of this review was to assess to which

extent treatment of motor symptoms of PD (dopaminergic and neuromodulatory) influence sensory abnormalities and pain present in this disease. This characterization is of paramount importance in order to propose a pragmatic approach to treat pain in PD, which would take into account the effects of motor *status* and the characterization of the main pain syndromes related to PD. For example, pain syndromes that are directly related to the motor *status* such as dystonic pain should be managed by interventions aimed at motor control (Cury *et al.*, 2014; Kassubek *et al.*, 2014), such as adjustments in dopaminergic medication or DBS. On the other hand, symptoms not directly related to motor *status* (e.g.: central pain, peripheral neuropathic pain) are managed by different interventions such as the use of drugs acting pain and central sensitization pathways (Djaldetti *et al.*, 2007).

Pain syndromes in PD

A survey evaluating the patient's perception of their most troublesome symptoms found that pain ranked high in all stages of the disease. In early-stage PD, pain was rated as the most bothersome NMS (Chaudhuri *et al.*, 2010). Pain in PD tends to affect the side of the body that was initially or more severely affected by the motor symptoms (Perrotta *et al.*, 2011). Pain and its relationship with the beginning of PD, as well as the presence of other pain etiologies, were classified according to Negres-Pages *et al.* into 'PD-pain' (pain that was caused or aggravated by PD) and 'non-PD-pain' (pain related to a cause other than PD and not aggravated by PD) (Nègre-Pagès *et al.*, 2008). PD-pain should be suspected when pain is worse on the body side most affected by PD, when there is a temporal relationship between the progressive course of PD and pain aggravation and when dopaminergic drugs relieve it. In some instances, pain starts a few years before motor symptoms, frequently on the side more affected by bradykinesia, being commonly located on the shoulder or lower back (Lozano *et al.*, 2002). Examples of PD-pain include "wearing-off" (progressive loss of levodopa effect duration seen with disease progression, usually present in early morning or in nocturnal periods) and pain associated with motor fluctuations (e.g.: early morning dystonia, peak-dose dyskinesia). Finally, pain intensity may also fluctuate during the day, but with no correlation with the motor *status*, such as in the case of neuropathic (central or peripheral), visceral and muscular pain syndromes, as well as in other pain syndromes such as restless legs syndrome (Tinazzi *et al.*, 2006). These oscillations may be related to the fluctuations of dopamine availability in non-motor circuits and can be relieved by levodopa administration even in the absence of significant motor improvement (Lim *et al.*, 2008; Tinazzi *et al.*, 2006). In fact, it has been shown that patients may present non-motor "off's", in which NMS such as anxiety and depression peak in the absence of worsening motor *status* (Storch *et al.*, 2013).

PD-pain is classically classified into the following five categories: musculoskeletal, radicular/neuropathic, dystonia-related, akathitic discomfort/pain and central pain (Ford, 1998). The most common pain syndromes are musculoskeletal and dystonic (Ford, 2009). Central pain is often

described as a diffuse burning sensation and is not related to a lesion in the peripheral nervous system. This rather unusual type of pain involves different parts of the body (e.g., facial, abdominal or genital pain) and is frequently associated with autonomic symptoms, such as visceral sensations and dysphoria (Ford, 1998). While this is a clinical description that occurs in some PD cases, the current definition is not specific. Moreover, the term ‘central’ is unfortunate because it alludes to central neuropathic pain, which is a different clinical entity and has a different definition (Jensen *et al.*, 2011). It is likely that most, if not all, pain syndromes directly related to PD have central mechanisms, but they do not necessarily fulfill the current criteria for central neuropathic pain (Treede *et al.*, 2008). We prefer to use in the text the term “central parkinsonian pain” rather than “central pain” to avoid such confusion and misinterpretation.

The role of the basal ganglia in pain modulation

Two main dopaminergic (DA) pathways are well recognized. The nigrostriatal DA pathway projects from the substantia nigra to dorsal striatal structures, including the *globus pallidus*, putamen and caudate nucleus. This pathway, which is pathologically affected in patients with PD, has a well-established function in sensorimotor integration and control (Berger *et al.*, 1991). The mesocorticolimbic DA pathway is comprised of neurons that project from the ventral tegmental area of the midbrain to subcortical structures, such as the nucleus accumbens, the thalamus and the amygdala (Le Moal and Simon, 1991; Sánchez-González *et al.*, 2005). Distinct projections from the ventral tegmental area also innervate cortical regions, including the motor areas, prefrontal cortex and the anterior cingulate cortex (Schultz, 1998; Simon *et al.*, 1979). As a consequence, there is a substantial overlap between the dopaminergic system and brain regions implicated in pain processing and perturbations in dopaminergic tonus in these areas could lead to motor and sensory abnormalities (Braz *et al.*, 2005; Chudler, 1998; Porro *et al.*, 1999; Saadé *et al.*, 1996, 1997; Tashev *et al.*, 2001). The dopaminergic system and the descending modulatory pathways are shown in figure 1. This information has clinical implications and illustrates why dopamine supplementation in PD may act specifically on the sensory system, regardless of its effects on motor

pathways. The administration of levodopa ameliorates motor symptoms and changes sensory thresholds, but these effects are weakly correlated, as will be shown below.

The functional organization of basal ganglia (BG) is characterized by several interconnected anatomical structures and multiple parallel networks (Draganski *et al.*, 2008). Multisensory afferents reach common areas in the BG (Chudler *et al.*, 1995; Márkus *et al.*, 2008) that serve as an important integrating point for the organization of behavioral responses to external and internal stimuli (Márkus *et al.*, 2008). The BG receives input from cortical and sub-cortical brain regions that contribute to the BG-thalamic-cortical loops (Baev, 1995). Cortical regions involved in these feedback loops are also known to have important roles in pain processing and modulation. These areas include the frontal and parietal lobes, insular and hippocampal regions (Haber and Calzavara, 2009; Borsook *et al.*, 2010). How this integration takes place is not well understood, but BG circuits are in a unique position to integrate cortical information to increase the speed and accuracy of data processing tasks (Borsook *et al.*, 2010; Leyden and Kleinig, 2008; Prodoehl *et al.*, 2008). Several lines of research proposed neuromodulatory interventions in these areas to relieve chronic pain or change pain thresholds in healthy volunteers and patients (Leone *et al.*, 1991; Picarelli *et al.*, 2010; Mylius *et al.*, 2012).

While there is a considerable amount of evidence for a role of spinal dopamine in antinociception (Jensen and Smith, 1982; Jensen and Yaksh, 1984; Fleetwood-Walker *et al.*, 1988; Liu *et al.*, 1992), many studies have demonstrated that supraspinal dopamine networks are crucial for pain control (Ben-Sreti *et al.*, 1983; Altier and Stewart, 1998; Magnusson and Fisher, 2000; Hagelberg *et al.*, 2002; Pertovaara *et al.*, 2004; Martikainen *et al.*, 2005; Scott *et al.*, 2006, 2007) (Figure 1). A series of preclinical studies showed that dopamine produces pain-relieving effects under tonic stimuli, suggesting that these supraspinal mediated antihyperalgesic effects depend on the brain reward system. Using the formalin test, it was shown that dopamine agonists, as well as local infusions of morphine and DiMe-C7 (substance P analog) in the dopamine-rich ventral tegmental area, all produce antihyperalgesic effects (Altier and Stewart, 1998). Microinjections of dopamine agonists in the rostral

agranular insular cortex and the anterior cingulate cortex also triggered antihyperalgesic effects in a neuropathic pain model (Coffeen *et al.*, 2008; López-Avila *et al.*, 2004). Exogenous opioids (Di Chiara and Imperato, 1988; Spanagel *et al.*, 1992) and opioid agonists (Spanagel *et al.*, 1992) promote dopamine release within 10-30 minutes of their administration in rats, with peak effects observed after approximately 60 minutes. This time course suggests that the dopamine and opioid systems may work together in pain processing, with the opioid system responding rapidly to noxious stimuli and subsequently promoting dopamine release as part of the action of the descending pain modulatory system. Taken together, these pharmacological trials provide indirect evidence for interactions between dopamine and nociceptive systems. PET studies in healthy subjects (Hagelberg *et al.*, 2002; Martikainen *et al.*, 2005; Pertovaara *et al.*, 2004; Scott *et al.*, 2006, 2007) suggested an increase in the release of the dopamine after thermal and chemical induced painful stimulation. The studies with PET published so far demonstrate that increased dopamine activity is associated with less subjective pain (and conversely, that reduced dopamine activity is linked to greater subjective pain). These results are consistent with the hypothesis of supraspinal antinociceptive effects of dopamine. Interestingly, Becker *et al.* showed that effects on the motivation to endure or to avoid nociceptive stimulation would be more in line with dopamine's well-established role in the motivation to obtain reward. Thus, dopamine might either inhibit or facilitate the perception of nociceptive stimuli to bias an organism towards endurance or avoidance depending on the relative importance of the nociceptive input. This is an important point to be considered and raises the issue of the actual role of dopamine in painful perception. While the involvement of dopamine in modulation of pain experiences seems indisputable, its involvement in nociception (the transmission of nociceptive input from the periphery to the brain, and the initial steps of cortical processing) is subject to active debate (Becker *et al.*, 2013).

Central and peripheral processing of pain in PD

It has originally been postulated that pain in PD would be “musculogenic” mainly related to prolonged contractions sustained by abnormally rigid muscles

and/or postural abnormalities found in PD (Goetz *et al.*, 1986; Snider *et al.*, 1976). However, this model is simplistic and fails to account for the occurrence of all of the different pain syndromes seen in PD. First, there are patients with severe rigidity who do not have pain. Goetz and colleagues (Goetz *et al.*, 1986) found that the severity of PD symptoms did not differ between those with and without pain. Second, pain can begin before motor symptoms in a significant proportion of patients (Lozano *et al.*, 2002). Third, it has been reported that long-term improvement in rigidity following unilateral pallidotomy did not change painful symptoms present bilaterally before surgery despite motor improvement (Honey *et al.*, 1999). Thus, pain in PD cannot be fully explained by the intensity of motor symptoms such as rigidity, tremor and dystonia (Chudler and Dong, 1995; Ford, 2010). Quantitative measurements of pain sensation and neuroimaging studies have reported reduced pain thresholds and abnormal cortical activation in PD (Djaldetti *et al.*, 2004; Gerdelat-Mas *et al.*, 2007; Mylius *et al.*, 2009). When compared with healthy subjects, the nociceptive flexion reflex (NFR), electrical pain threshold (EPT), cold pain threshold (CPT) and heat pain threshold (HPT) were lower in PD patients (Spanagel *et al.*, 1992; Chudler, 1998; Mylius *et al.*, 2009), suggesting disruptive central functioning of pain integration pathways in PD. Dopamine and deep brain stimulation (DBS) change pain perception by increasing pain detection thresholds, and dopamine withdrawal results in widespread activation of the sensory cortex in response to painful stimuli and in alterations in the processing of sensory inputs in PD (Battista AF and Wolff B, 1973; Gerdelat-Mas *et al.*, 2007). An original model has been recently proposed to explain primary central parkinsonian pain in PD (Juri *et al.*, 2010). It proposes that dopamine depletion leads to an intrastriatal amplification of sensory inputs from cortico-striatal projections. Consistent with this model, the amplitude of the laser-evoked potentials (LEPs) were greater in PD patients with primary central parkinsonian pain than in PD patients without pain or in controls (Schestatsky *et al.*, 2007). This difference was observed during the off condition, while the LEP amplitude returned to normal values during the “on” period. The abnormalities were more marked in the most affected side. Possible explanations for LEP amplitude increase are sensitization of primary afferent pathways, a defect in descending nociceptive

inhibitory control, or higher attention toward the stimulated limb (Garcia-Larrea *et al.*, 2002). The decrement of LEP amplitude caused by levodopa intake in PD patients with pain is not a definitive proof for the involvement of dopamine in pain perception, as suggested by previous studies (Chudler and Dong, 1995; Scott *et al.*, 2007), because similar effects have been described for analgesic drugs, or even placebo (Wager *et al.*, 2006).

“Neural noise” has been put forward to explain sensory deficits in PD. Receptive fields of tactile and proprioceptive inputs to basal ganglia are relatively small. However, dopaminergic denervation of the striatum is accompanied by expansion of sensory receptive fields, to the extent that they can be activated from both sides of the body. It has been speculated that this process may introduce “noise” into sensory perception, resulting in increased thresholds and reduced discriminative capacities for different sensory modalities (Conte *et al.*, 2013). This might be the reason why functional imaging studies found reduced activation of the sensorimotor cortex during perceptual discrimination tasks in PD patients (Cao *et al.*, 2011). Increased noise would reduce the overall increase in activation that would be expected when sensory information reaches BG of PD patients. It has been hypothesized that levodopa treatment and DBS would reduce “noise” in this system, leading to better discrimination of signals (thresholds). Also, PD is marked by excessive synchronous activity in the beta (8–35 Hz) band throughout the cortico-basal ganglia network. Put in a simple way, beta-range cortical oscillations would “contaminate” the basal ganglia oscillatory activity and prevent its desynchronization, which is necessary for voluntary movement to occur. The current view that beta hypersynchrony is a pathophysiological marker of PD motor signs is supported by correlations between improved mobility and attenuated beta hypersynchrony after therapeutic doses of medication (dopamine) or DBS (Kuhn *et al.*, 2004, 2006; Ray *et al.*, 2008). STN-DBS is also related to spatially-specific suppression of beta synchrony in the motor cortex (Whitmer *et al.*, 2012). It is still not fully known how these effects could explain the sensory changes in PD patients, but it is believed that the dopamine administration and DBS would override the altered (hypersynchronous) electrical activity of the STN and allow information to flow due to a decrease in intrastriatal “noise”.

Besides abnormalities in pain processing at the central level, it is also possible that pain in PD depends on peripheral nervous system injury such as nociceptor neurodegeneration (Reichling and Levine, 2011). Histological evaluation of skin biopsies in patients with PD has revealed a significant reduction in epidermal nerve fibers and Meissner corpuscles (Nolano *et al.*, 2008) and in unmyelinated nerve fiber density (Kanda *et al.*, 1996). Nolano *et al.* (Nolano *et al.*, 2008) suggested, after analyzing skin biopsies in patients with PD and observing reduced free and encapsulated nerve endings, that peripheral deafferentation in PD could at least partly account for the impairment in sensory function. Although PD is associated with degeneration of some peripheral cutaneous receptors, and can affect dopaminergic projections to the cortex, the fact that many sensory changes occur early in the course of the disease, when the extent of pathology is limited, supports a primary role for the basal ganglia in mediating these changes.

Effects of dopamine replacement on sensory thresholds and pain in PD

A series of studies using quantitative sensory testing (QST) evaluated the changes in sensory thresholds in PD patients under levodopa therapy or deep brain stimulation (on-medication and on-stimulation respectively) and after several hours of treatment withdrawal (off-medication).

It has been reported that PD with pain would present lower heat pain thresholds (HPT) compared to pain-free patients (Djaldetti *et al.*, 2004). The administration of levodopa significantly raised pain threshold in PD patients but has no effects on healthy subjects (Brefel-Courbon *et al.*, 2005). Cold pain thresholds (CPT) were significantly lower in PD patients in the off-medication condition compared with healthy controls. The administration of levodopa significantly increased CPT (Brefel-Courbon *et al.*, 2005), mechanical pain and tolerance thresholds (Marques *et al.*, 2013) as well HPT and heat pain tolerance in PD (Slaoui *et al.*, 2007). The RIII threshold was significantly lower in PD patients than in healthy subjects in the off-medication condition (Gerdelat-Mas *et al.*, 2007), which was significantly increased after administration of levodopa. Studies on the effects of dopamine replacement therapy on sensory symptoms in PD patients and their main results are listed in table 1. Care must be taken when interpreting QST

results in PD patients. There is an overall problem in the literature when differentiating a genuine change in sensory/pain thresholds from a global change in the cognitive ability (and motivational drive) during the tests that analyze such symptoms. The patients tend to be more attentive and compliant when their clinical *status* is improved (on-medication and on-stimulation). Moreover, the motor symptoms such as rigidity, akinesia and tremor induce continuous sensory input, which may render difficult for the patient to concentrate on superimposed sensory stimuli such as a thermal probe or a mechanical liminal stimulus. In addition, the use of the method of limits to determine thermal thresholds is influenced by the patient's reaction time. PD patients have asymmetric bradykinesia, which can influence the results in an unpredictable manner. This approach has been used in some reports (Gierthmühlen, J. *et al.*, 2010; Marques *et al.*, 2013). One technical solution is to use the forced choice method, in which different temperatures are presented to the patients, who are required to say whether they perceived it. This method is not influenced by the motor *status* and may provide more coherent results (Ciampi de Andrade *et al.*, 2012).

The role of pain modulation by dopamine is also supported by data from functional imaging studies. In the off condition, there was a significant increase in pain-induced activation in the right insula and prefrontal and left anterior cingulate cortices in neuroimaging studies in PD patients compared to the control group. Levodopa significantly reduced pain-induced activation in these areas in PD (Brefel-Courbon *et al.*, 2005).

Laser-evoked potentials (LEP) recordings revealed significantly reduced N₂P₂ amplitudes bilaterally in treated patients with hemiparkinsonism compared with controls (Tinazzi *et al.*, 2008). Acute levodopa administration to pain-free PD patients did not change N₂/P₂ amplitudes. However, PD Patients with central pain parkinsonism showed higher LEP amplitudes when compared to pain-free patients and healthy controls, suggesting that the presence of pain may disturb the central pain processing mechanisms and its relationship with autonomic responses (Schestatsky *et al.*, 2007).

Very few studies assessed the effects of dopaminergic drugs other than levodopa on sensory thresholds. Apomorphine did not significantly modify

subjective and objective pain thresholds in PD patients compared with placebo (Dellapina *et al.*, 2011). Moreover, subjective and objective pain thresholds were not significantly different after treatment with apomorphine and placebo, thereby raising the possibility that monoamine systems other than dopaminergic systems are involved in pain modulation. Interestingly, acute pain evoked in rats by thermal stimulation and tonic pain evoked by formalin injection were decreased by intraventricular or striatal microinjection of the DA agonist apomorphine, whereas microinjection of the DA antagonist haloperidol lead to an increase in nociceptive responses (Magnusson and Fisher, 2000). The same pattern of attenuated nociceptive response is produced with striatal microinjection of the D2-like DA receptor agonist quinpirole, and exacerbated nociception with the antagonist eticlopride, but not with D1-like DA-receptor-selective agonists or antagonists (Lin *et al.*, 1981; Magnusson and Fisher, 2000). These observations suggest that stimulation of D2-like DA receptors in the striatum inhibits nociception behaviors in response to acute and tonic pain. Studies on the effects of dopaminergic medication on proprioception have yielded controversial results. Some investigators found that increased detection thresholds for arm position sense, arm motion sense or weight perception were not improved by levodopa (Jobst *et al.*, 1997; Maschke *et al.*, 2003), while others showed that dopaminergic therapy improved haptic and kinaesthetic function in patients with mild to moderate PD (Li *et al.*, 2010). Additional studies showed that the worsening of proprioception and sensory aspects of postural instability in patients PD was more evident in patients in the dopaminergic treatment “on” state than in the “off” state (Mongeon *et al.*, 2009). Taken together, these studies suggest that PD patients have abnormal sensory detection and pain thresholds, and these sensory changes are modulated after the administration of dopamine irrespective of motor improvement. Whether the dopamine has a real antinociceptive effect or only a pain modulation effect remains uncertain. The dopamine influences in proprioception is still unknown.

Effects of DBS on sensory thresholds and pain syndromes in PD patients

Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (STN-DBS) is an effective treatment for the motor symptoms of PD (Krack *et al.*, 2003; Lin *et al.*, 1981). Its

effects on non-motor symptoms have become more widely acknowledged in recent years. It has been shown that STN-DBS could produce significant pain relief in more than 80% of PD patients, particularly during off periods (Tolosa *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2008). However, a direct correlation between pain improvement and motor control after DBS has not been reported (Marques *et al.*, 2013; Wolz *et al.*, 2012). On the other hand, surgery (DBS) has a clear effect in sensory thresholds.

Several studies have evaluated the effect of STN-DBS on sensory perception in PD patients using quantitative sensory testing. DBS significantly increased subjective HPT and reduced pain-induced cerebral activity in the somatosensory cortex in PD patients with pain, while it had no effect in pain-free patients (Dellapina *et al.*, 2012). It has been shown that STN-DBS modulates preferentially small fiber-dependent sensory thresholds and has no effect on vibration detection threshold (Ciampi de Andrade *et al.*, 2012) while may significantly increase mechanical pain and tolerance thresholds (Marques *et al.*, 2013). Table 2 summarizes the main studies regarding DBS and pain.

There is evidence suggesting that DBS may provide different analgesic effects depending on the type of PD-pain syndromes. Kim *et al.* showed that dystonic pain was the most responsive (100%) to STN-DBS, followed by central (54%), musculoskeletal (27%), and neuropathic radicular pain (17%) (Kim *et al.*, 2008). Longitudinal studies on the long-term effects of DBS on pain in PD patients are scarce. One study showed that no new pain developed in 14 PD patients who were followed for 12 months after DBS (Loher *et al.*, 2002). Another group showed new pain in 5 PD patients during a six-month follow up of 16 PD patients after surgery (Oshima *et al.*, 2012). The pain occurring de novo was mainly musculoskeletal in nature.

STN-DBS is thought to modulate BG circuitry and cortical regions related to sensory integration. This could explain the high rate of improvement of central parkinsonian pain in PD patients (Trost *et al.*, 2006; Kim *et al.*, 2008). Positron emission tomography (PET) study showed that STN-DBS significantly reduced pain-induced activation in the right somatosensory cortex in PD patients with central parkinsonian pain. Conversely, in pain-free PD patients, STN-DBS did not induce any significant modification (Dellapina *et al.*, 2012). STN-DBS could

restore defective functioning of the basal ganglia motor circuitry by inhibiting pathological excitatory glutamatergic outputs of the STN (Benazzouz and Hallett, 2000). Neuropeptides are also involved in the modulation of dopaminergic nigrostriatal input. Substance P is present in the direct striato-pallidal pathway, while enkephalin acts in the indirect striato-pallidal pathway (Loher *et al.*, 2002; Kim *et al.*, 2012; Dellapina *et al.*, 2012). An imbalance in substance P and enkephalin input in patients with pain could in part explain the different sensory modulation of the BG under DBS in pain and pain-free PD patients. Although, the target of STN-DBS is downstream, the enkephalin-GABAergic projections and axon collaterals of the excitatory STN-Globus pallidus internal connection could feed back to the globus pallidus external, which is itself under GABAergic/enkephalergic inhibitory control. It is unknown whether such collaterals could have any influence on the enkephalin containing striatopallidal nerve endings. The physiological mechanisms by which STN-DBS improves thermal thresholds in PD remain unclear; however, several hypotheses have been put forward. STN stimulation may indirectly lead to the activation of the somatosensory cortex and thereby improve sensory discrimination. A study with FDG-PET was conducted to determine the impact of STN-DBS on the regional cerebral metabolic rate of glucose (rCMRGlc) in eight patients with advanced PD before surgery as well as in the DBS on- and off-conditions. In the on-condition, clusters of significantly increased rCMRGlc were found in lower thalamic nuclei reaching down to the midbrain area and remote from the stimulation site in the right frontal cortex, temporal cortex and parietal cortex (Hilker *et al.*, 2004). This finding is compatible with other studies showing similar parietal changes with STN stimulation (Altier and Stewart, 1999; Le Jeune *et al.*, 2010). Thus, STN-DBS may influence not only the frontal but also the parietal cortex, and a contribution of STN to sensory function, as well as to its roles in associative, limbic, and BG circuits, has been confirmed (Hilker *et al.*, 2004). This metabolic change may result in an altered temperature sensation that is associated with parietal and BG circuits.

In addition to its effects in the sensitive-discriminative aspects of pain, DBS could have a positive effect on the affective-motivational dimension of chronic pain. Through the limbic component of the STN, DBS could influence the

activity of the nucleus accumbens, which is involved in the modulation of emotional and motivational-affective behavior, and which takes part in robust pain-modulatory systems. Thus, STN-DBS could modify pain perception in PD by enhancing tolerance of the patients through modifying the emotional aspects of pain (Le Jeune *et al.*, 2010).

The effects of stimulation to other targets such as the globus pallidus and thalamus on sensory symptoms have been much less frequently investigated. Unilateral DBS has been reported to improve contralateral off-period dystonia (100% reduction), pain (74%), cramps (88%), and dysesthesias (100%) one year after surgery (Loher *et al.*, 2002). There was also a less pronounced amelioration of ipsilateral off-period dystonia and sensory symptoms. With bilateral pallidal DBS, scores for dystonia were improved by 86%, for pain by 90%, for cramps by 90%, and for dysesthesia by 88%. Ablative procedures are still frequently used surgical procedures used in PD to control motor symptoms. Laitinen and colleagues reported that 63% of their patients had some degree of “dystonia/pain” before pallidotomy and only 32% had some pain after surgery (Laitinen *et al.*, 1992). Also, “pain and discomfort scores” were improved in 10 of 12 patients at six months after pallidotomy (Baron *et al.*, 1996). A prospective analysis of the long-term effect of ablative surgery in twenty-one PD patients who had PD-related pain showed a significant reduction in overall pain scores at 6 weeks and 1 year following the procedure (Honey *et al.*, 1999).

Conclusions and Future Directions

Pain is a common NMS in patients with PD and is associated with poor quality of life.

Several lines of evidence indicate that patients with PD exhibit deficits in perception of tactile, painful and thermal inputs. The sensory abnormalities may be seen early in the course of disease and were, therefore, originally thought to result from dopaminergic deficit in the basal ganglia. Sensory disturbances present in PD are modulated by motor treatment, but these effects do not directly correlate with motor improvement itself, probably reflecting a direct effect of levodopa/DBS in somatosensory loops (Chudler and Dong, 1995; Spielberger *et al.*, 2011) and/or a better performance secondary to an

improvement in cognitive drive and motivation during “on” state (Becker *et al.*, 2013). In this line, DBS has a strong modulator effect on sensory thresholds and pain relief in PD, which is a major determinant of improvement in quality of life after the procedure (Cury *et al.*, 2014). However, since pain relief did not correlate with motor improvement after DBS, it suggests that not all PD-related pain syndromes are due to motor slowness and increase in tonus, being probably related to effects of motor treatment interventions on non-motor pathways. Therefore, it is crucial to well characterize the pain syndromes that respond to motor treatment adjustment and which do not, in order to propose a pragmatic and linear management of these patients (Figure 2).

Finally, different pain syndromes are associated with PD and their pathophysiology remains only partially known. Specific questionnaires designed for pain assessment in PD could help distinguish between its different pain syndromes and thus be employed to screen for pain in PD, guide its assessment and monitor its mechanism-based treatment.

Author contributions:

RG, MGSG, SPL, ETF, ERB and MJT: Organization of the research project, review and critique of manuscript. RGC and DCA: Conception, design and execution of the project.

Table 1. Effects of dopamine therapy on sensory thresholds in Parkinson disease

Legend: WS, warm sensation; WDT, warm detection threshold; CDT, cold detection threshold; HPT, heat pain threshold; CPT, cold pain threshold; VAS, Visual analog scale.

Table 2. Effects of deep brain stimulation on pain in Parkinson disease

Legend: UPDRS-III, Unified Parkinson’s Disease Rating Score; WS, warm sensation; VDT, vibration detection threshold; MDT, mechanical detection threshold; MPT, mechanical pain threshold; MPTo, mechanical pain tolerance; WDT, warm detection threshold; CDT, cold detection threshold; HPT, heat pain threshold; HPTo, heat pain tolerance; CPT, cold pain threshold; VAS, visual analog scale; NMS, Non-motor symptoms; MQP, McGill Pain Questionnaire;

BPI, Brief Pain Inventory; NPSI, Neuropathic Pain Symptom Inventory; PCS, Pain Catastrophizing Scale; NMSS, Non-Motor Symptoms Scale; NR, Not Reported; NP, Not Prospective.

Figure 1. Basal ganglia basic circuitry, pain descending modulatory system and neurotransmitter projections to cortical, subcortical and spinal cord structures.

Legend: Dopaminergic pathways (blue), including nigrostriatal DA system projects from the substantia nigra pars compacta to dorsal striatal structures, globus pallidus, putamen, and caudate nucleus; and the mesocorticolimbic DA pathway, which is comprised of neurons that project from the ventral tegmental area of the midbrain to subcortical structures, such as the nucleus accumbens, thalamus, amygdala, and cortical structures, such as the motor, prefrontal, and the anterior cingulate cortices. The hypothalamic A11 nucleus provides dopamine-mediated inhibitory projections to nociceptive transmission in the spinal cord. Rostrocaudal pain modulatory pathways (red, green and orange) include cortical and subcortical projections to the brainstem (red) [PAG, locus coeruleus and rostral ventromedial medulla], noradrenergic (green) and serotonergic (orange) projections to the spinal cord. There is a substantial overlap between dopaminergic brain regions and those that are most commonly implicated in pain processing. Abbreviations: mc = motor cortex; mpfc = medial prefrontal cortex; acc = anterior cingulate cortex; t = thalamus; gp = globus pallidus; sn = substantia nigra; amy = amygdala; vta = ventral tegmental area; hy = hypothalamic nuclei; cn = caudate nucleus; p = putamen; ic = insula cortex; nac = nucleus accumbens; A11 = hypothalamic nuclei; pag = periaqueductal grey; lc = locus coeruleus; rvm = rostral ventromedial medulla; DA = dopamine, NA = noradrenaline, 5-HT = serotonin, DRG = dorsal root ganglia, PN = projection neuron.

Figure 2. Proposal for clinical approach to patients with Parkinson disease and pain.

10.5 Apêndice E - Pain in Parkinson's disease: current concepts and a new diagnostic algorithm. Artigo aceito para publicação na *Movement Disorders Clinical Practice*.

Pain in Parkinson's disease: current concepts and a new diagnostic algorithm

Veit Mylius, MD,^{1,2} Daniel Ciampi de Andrade, MD,³ Rubens Gisbert Cury, MD,³ Michael Teepker, MD,¹ Uwe Ehrt, MD,⁴ Karla Maria Eggert, MD,¹ Serafin Beer, MD,² Jürg Kesselring, MD,² Maria Stamelou, MD,^{1,5} Wolfgang H Oertel, MD,¹ Jens Carsten Möller, MD,⁶ Jean-Pascal Lefaucheur, MD, PhD^{7,8}

¹Department of Neurology, Philipps University, Marburg, Germany

²Department of Neurology, Center for Neurorehabilitation, Valens, Switzerland

³Pain Center, Department of Neurology, University of São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

⁴Psychiatric Clinic, Fachklinikum Bernburg, Germany

⁵Movement Disorders Clinic, Second Department of Neurology, University of Athens, Athens, Greece

⁶Parkinson center, Center for Neurological Rehabilitation, Zihlschlacht, Switzerland

⁷EA 4391, Faculté de Médecine, Université Paris Est Créteil, Créteil, France

⁸Service de Physiologie – Explorations Fonctionnelles, Hôpital Henri Mondor, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Créteil, France

Corresponding author: PD Dr. Veit Mylius, Department of Neurology, Philipps University, Marburg, Germany, and Center for Neurorehabilitation, 7317 Valens, Switzerland; Phone: 0041813031406 E-mail: mylius@med.uni-marburg.de

Word count: abstract: 149 text: 3670 references: 82

Running title: Pain in Parkinson's disease

Key words: Parkinson's disease, Pain, Diagnosis, Questionnaire

Financial disclosure: We confirm that none of the contributing authors declare conflicts of interest.

Founding sources: V. Mylius received a Research Grant of the Prof. Schmidtman Foundation in Marburg, Germany.

ABSTRACT

Pain is a significant burden for patients with Parkinson's disease (PD) with a high impact on quality of life. The present text aims at summarizing epidemiological, pathophysiological, clinical, and neurophysiological data regarding pain in PD. In this domain, a procedure of systematic assessment is still lacking for the syndromic diagnosis and should take into account pain characteristics, effects of dopaminergic treatment, motor fluctuations, and non PD-associated pain. We propose an original questionnaire addressing an algorithm suitable for daily clinical practice. The questionnaire is based on a three-step approach addressing first the relationship between pain and PD (including temporal relationship with the course of the disease, association with motor fluctuations, and impact of antiparkinsonian treatment), before classifying pain into one of three main syndromes, i.e. musculoskeletal pain, psychomotor restlessness pain, and neuropathic pain. The validation of the clinical use of this questionnaire will be the goal of a forthcoming work.

Pain is classified among the non-motor symptoms of Parkinson's disease (PD),^{1, 2} and has a major negative impact on the quality of life of many patients with PD.^{3, 4} Despite a large body of evidence on its high prevalence, this symptom is frequently underestimated, probably due to the lack of objective assessment tools for its diagnosis and classification. The aim of the present review was to analyse the current data on the prevalence, pathophysiology, clinical scales, and methods of assessment of pain in PD in order to propose a new algorithm for its syndromic diagnosis.

Prevalence of pain in PD patients, according to pain characteristics

Depending on the population assessed (inpatients vs. outpatients) and the criteria employed to define the presence of pain, its prevalence ranges from 40 to 83 % of PD patients.⁵⁻⁹ In a case-control study, pain was present in at least

one quarter of PD patients before any treatment⁶ and in almost 40 per cent of the patients early in the course of the disease.¹⁰ In a recent cohort study, pain has been considered a premotor symptom.¹¹ Pain occurrence further increases with disease progression, particularly associated with the development of therapy-dependent motor fluctuations.⁹

Most studies distinguish between PD-related pain, pain related to PD treatment, pain indirectly associated with PD, and pain unrelated to PD.^{7, 8} According to the classification proposed by Ford,¹² PD-related pain can be further subdivided into different subtypes, including musculoskeletal pain, dystonia-associated pain, radicular or peripheral pain, central pain, and akathisia (Appendix 1). Using this classification, pain was assessed in a British series of inpatients and in French and Norwegian series of outpatients.^{5, 7, 8} In the British study, PD-related pain was considered as responsive to dopaminergic treatment, prominent on the body side most affected by PD and with no specific aetiology other than PD.⁷ In this study, most PD patients reported at least two concomitant pain syndromes (85%), including PD-related pain in 63% of patients and non-PD-related pain in 64% of patients, while pain related to PD treatment and pain indirectly associated with PD were reported only seldom (8 and 1%, respectively). The authors further claimed that non-PD-related pain was more severe and constant over time compared to PD-related pain, while no interaction between both pain types was found.

A second study, performed in French outpatients, distinguished between non-PD- and PD-related pain, including pain syndromes directly or indirectly caused by PD.⁸ In this series, 60% of patients suffered from chronic pain, which was related to the disease in 60% and unrelated in 40%. Finally, in the Norwegian study, 83% of patients had PD-related pain, 70% with musculoskeletal pain, 40% with dystonic pain, 20% with radicular or peripheral neuropathic pain, and 10% with central neuropathic pain.⁵

Chronic pain may contribute to the development or aggravation of previous depressive symptoms, as described in the elderly population in general.¹³ Only a few studies have addressed this issue. In another Norwegian series of 227 PD patients, 67% had pain and patients with pain had more severe depression.¹⁴ They also had more severe motor impairment, lower cognitive

performance, and longer disease duration. The finding of an association between depression and pain in PD was replicated.^{15, 16} However, the direction of causality between pain and depression cannot be determined with certainty.

Pathophysiology of pain in PD

The basal ganglia and connected structures play a pivotal role in the pathophysiology of pain in PD.¹⁷ The classical pathophysiological model of PD motor symptoms, consists of a reduced activation of the D1 receptor-mediated direct striato-pallidal pathway and a reduced inhibition of the D2 receptor-mediated indirect striato-pallidal pathway resulting from dopaminergic neuron loss within the pars compacta of the substantia nigra.¹⁸ This model explains a reduced activation of the thalamo-cortical motor drive and the beneficial effects of dopaminergic treatment or deep brain stimulation (DBS) of the internal pallidum (GPi) or subthalamic nucleus (STN).¹⁹ However, the influence of dopamine depletion on the emergence of non-motor parkinsonian symptoms, such as attentional deficit, cognitive decline, depression, dysautonomia or pain, likely involves additional pathways described in the so-called "three-loop model".^{20, 21} Various dysfunctional motor, cognitive, and limbic networks have connections between basal ganglia and cortical regions, which potentially play an important role in pain processing. According to studies in rodents, connections with the insular cortex play a crucial role in D1 receptor mediated descending inhibition of pain²², whereas anti-nociceptive capacity is determined by D2 receptor availability within the striatum and the right medial temporal cortex of healthy volunteers.²³ A careful evaluation of the characteristics of a pain syndrome in its sensory, motor, cognitive, and autonomic components in each patient may provide further information on the underlying pathophysiology. An original model has recently been proposed in order to explain primary central pain in PD, which may also apply to other types of PD-related pain.²⁴ This model assumed that dopamine depletion leads to an intrastriatal amplification of sensory inputs from cortico-striatal projections. Consistent with this model, the amplitude of laser-evoked potentials (LEPs), reflecting cortical processing of nociceptive stimuli, was greater during the off-period in PD

patients with primary central pain than in PD patients without pain or controls.²⁵ However, LEP amplitude returned to normal values during the on-period, supporting a dopaminergic modulation of primary central pain. This study also showed a reduced habituation of the laser-evoked sympathetic skin responses, suggesting an overreaction of the autonomic nervous system to nociceptive stimuli in PD patients with primary central pain.

Other mechanisms were proposed for dyskinesia-associated pain.²⁶ The analgesic effect of levodopa is more pronounced in fluctuators with dyskinesia than in stable responders, as revealed by pain threshold increase compared to the off-period in dyskinetic patients. Limbic and associative brain structures, which are overactivated in dyskinetic patients, could be involved, as well as the reward system.²⁶ In particular, the mesolimbic pain inhibitory system is thought to play a role, through dopaminergic projections from the ventral tegmental area to the nucleus accumbens.

Pathological changes in PD also include Lewy body aggregation within the lamina I of the dorsal horn presumably contributing to increased temporal summation of sensory stimuli and to enhanced nociception at the spinal level in PD patients.²⁷⁻³⁰ Finally, there could also be alterations in the peripheral nervous system due to alpha-synuclein accumulation within the sensory afferents³¹ or to an interaction of levodopa medication with cobalamin metabolism.^{32, 33} These alterations contribute the occurrence of peripheral neuropathies in PD, possibly at the origin of neuropathic pain in the limbs.^{32, 33}

Musculoskeletal pain shares with other causes of PD-related pain some sensitivity to dopaminergic treatment. Rigidity or abnormal posture may affect muscles and joints, favouring musculoskeletal disorders, such as osteoarthritis. This condition may also be associated with peripheral neuropathic pain, especially radicular pain, as shown in a group of PD patients with mechanical low back pain.³⁴ In contrast to what is observed in PD patients with central pain, LEP amplitude can be decreased in PD patients with pain due to peripheral nerve fibre lesion. In parallel, nociceptive spinal reflexes can be enhanced through a reduced descending inhibitory control of pain and this may contribute to the occurrence of referred pain and secondary hyperalgesia.³⁵

Experimentally-induced pain

Various methodological approaches have been employed to experimentally provoke pain in PD patients. The first studies were performed in on-drug conditions and one study showed that levodopa could modulate heat pain sensitivity.³⁶ More recent studies include off-drug conditions, i.e. 12-hour (overnight) dopaminergic medication withdrawal, although this condition cannot be considered completely free of dopaminergic influence. Sensitivity to nociceptive stimuli is increased during the off-state^{28-30, 37-39} and decreased during the on-state.³¹ The increase in provoked pain correlates to the intensity of spontaneous pain and to the body side most affected by PD in some studies^{38, 39} but not in others, likely due to a heterogeneous recruitment of patients.

Patients at an early stage of the disease also tend to have increased responses to nociceptive stimuli (e.g., enhanced spinal nociceptive reflexes) but unaltered pain sensory discrimination (e.g., subjective estimation of provoked pain).³⁹ Enhanced sensitivity to nociceptive stimuli was attributed to functional changes at spinal level²⁷ and within the pain matrix, mainly the medial pain pathway, as shown by positron emission tomography (PET).^{28, 29, 37} These changes are reversed by dopaminergic treatment, showing a major role of dopamine depletion. In contrast, PD patients did not differ from controls regarding modulation of experimentally provoked pain through opioidergic, serotonergic, and adrenergic mechanisms, involved in descending nociceptive inhibitory controls^{29, 40}.

Pain assessment

In PD patients, pain can be assessed by various questionnaires, including the Unified PD Rating Scale (UPDRS), e.g. item 17 of UPDRS part II (sensory complaints).⁴¹⁻⁴³ However, these questionnaires cannot distinguish between different pain syndromes encountered in PD and do not provide information to support their classification and treatment. No specific scales or questionnaires have been developed to characterize pain in PD and a few studies have

employed the whole battery of questionnaires currently used to assess chronic pain syndromes. The visual analogue scale (VAS) is the most frequently used tool in PD studies to date,⁴⁴⁻⁴⁷ but it may be inappropriate to assess intermittent pain, such as pain that worsens during off-periods.¹² The short form of the Brief Pain Inventory (BPI) allows for the quantification of pain intensity and pain interference in daily activities. It has also been used in PD.^{5, 48, 49} The McGill Pain Questionnaire (MPQ), in its short form,⁵⁰⁻⁵² allows for the quantification of the sensory-discriminative, affective and evaluative aspects of pain.^{48, 49, 53} In a recent study, for example, it has been shown that STN-DBS improved sensory and affective aspects of pain after surgery measured by the MPQ in PD patients.⁵⁴ The same study showed that among 41 patients with PD, only 2 (4.5%) had neuropathic pain when the *Douleur Neuropathique* questionnaire (DN-4), which has a relatively high sensitivity and specificity for the diagnosis of neuropathic pain,⁵⁵ was employed.⁵⁴ Interestingly, in this study, while STN-DBS decreased pain in general in PD, its effect was more robust to control musculoskeletal than neuropathic pain symptoms. PainDETECT⁵⁶ is another neuropathic pain screening tool that has been used in PD.⁵⁷ Finally, the Neuropathic Pain Symptoms Inventory (NPSI)^{58, 59} is used in the follow-up of neuropathic pain and enables the characterization of clusters of symptoms (i.e., spontaneous, evoked, or paroxysmal pain) and was also applied in PD.⁵⁴ The assessment of pain in PD patients may be subject to different bias due to PD-related fluctuations that can influence the perception and report of pain symptoms. Thus, the characterization of pain in PD must take into account the motor *status*, the treatment (levodopa, DBS) and its complications (e.g. dyskinesia, paroxysmal off stage). Thus, considering the high prevalence of chronic pain among the general population,⁶⁰ it is important to know whether or not the pain is temporally related to PD. The timing of occurrence and the patient's motor and non-motor *status* provide evidence for an association with PD.⁸ The presence of pain syndromes such as neuropathic pain and myofascial pain syndrome can be readily diagnosed by screening tools or at the bedside. For instance, a recent study showed that 69% of PD patients reported pain that worsened during off-periods and 79% had myofascial pain syndrome.⁵⁴ This is associated with referred pain and secondary hyperalgesia, spatially distant from

the affected muscles and can pose diagnostic challenges.⁶¹. Based on the available data, there are no current pain scales or questionnaires that allow for the characterization of pain in PD taking into account all specific particularities. Thus, we aimed at developing an algorithm addressing the respective pain syndromes associated or not-associated with PD according to the temporal relationship with the disease, the association with motor fluctuations and the influence of antiparkinsonian treatment. Pain syndromes that are not related to PD or its treatment should be considered according to the underlying pathophysiological mechanisms of pain.

Development of a new approach

Different classifications have been employed for the distinction between PD-related and PD-unrelated pain syndromes, but motor fluctuations and the response to dopaminergic medication were not usually taken into account, except in the most recent approaches,^{2, 62} We here provide an original questionnaire for pain assessment in PD. It can be used in addition or as an alternative to the questionnaire currently being developed by the non-motor study group of the MDS^{63, 64}.

Our approach is based on a three step approach: **1)** First, establish a relationship with PD on the basis of a temporal association between the onset of pain and PD symptoms, while other causes of pain are excluded; **2)** Second, determine whether pain depends on motor fluctuations; **3)** Third, determine whether pain depends on the antiparkinsonian treatment. At the end of this three-step approach, pain could be classified as a PD-related or non-PD-related pain. Finally, concerning PD-related pain, the type of pain is categorized as one of three main syndromes, i.e. musculoskeletal pain, psychomotor restlessness pain, and neuropathic pain. The proposed algorithm was converted into a pain questionnaire named Marburg-Sao Paulo-Créteil Questionnaire for Pain in Parkinson's disease (MSPC-PPD Questionnaire) (Appendix 2) (Figure 1).

I. It may be challenging in some instances to differentiate PD-related from PD-unrelated pain but PD-related pain can be considered when pain symptoms show a temporal relationship with the onset of PD symptoms and the clinical course of the disease, while no other aetiology can be detected. However, since pain may present as a non-motor symptom preceding motor symptoms, any other symptoms possibly indicating early PD need to be assessed.⁶

II. It is important to determine whether pain occurring in a PD patient is related to motor fluctuations or not. Pain can depend on motor fluctuations present at low, intermediate or high dopaminergic levels, i.e. usually related to hypo- or hyperkinesia (in off- or on-condition).

In off-condition (low dopaminergic level), pain can be associated with **wearing-off** and/or **end-of-dose akinesia** (early morning or nocturnal akinesia and/or akinesia related with medication intake), **paroxysmal off-stage** (unrelated to medication intake), or **off-dystonia** (often in the early morning). This sub-classification mainly derives from previous observations^{9, 26} underlining the influence of motor fluctuations on pain intensity, particularly for musculoskeletal and dystonia-associated pain.⁹

In on-condition (high dopaminergic level) mainly **choreatic dyskinesia** is present. Choreatic dyskinesia is usually perceived as a non-painful symptom, but dyskinetic movements may become painful in case of additional pathological conditions (e.g. osteoarthritis). Conversely, pain relief can occur along with dyskinesia in some patients,^{9, 65} as revealed by increased pain thresholds. Choreatic dyskinesia includes peak-on, plateau and biphasic dyskinesia, with the latter occurring at intermediate dopaminergic levels. On-dyskinesia, i.e., especially biphasic dyskinesia, can also manifest as painful dystonia in some cases. Rarely, both choreatic and dystonic biphasic dyskinesia may occur simultaneously. The influence of choreatic dyskinesia on pain sensitivity was further studied in stable responders and fluctuators.²⁶ Fluctuators with choreatic dyskinesia (peak-on or plateau dyskinesia) exhibited a levodopa-dependent increase in cold pain and tolerance thresholds, which was not observed in stable responders. The authors postulated that pain and

choreatic dyskinesia may share common mechanisms and that central sensitization leads to greater analgesic and motivational responses.

III. The fluctuation with the dopaminergic state may give an additional hint for an association between pain and PD in more advanced cases. Thus, the effects of any antiparkinsonian treatment on pain should be systematically included in the diagnostic algorithm, as recently proposed.⁶²

IV. According to the three main issues mentioned above (temporal relationship with the course of the disease, the change with motor fluctuations, and the impact of antiparkinsonian treatment), pain features can be classified as PD-related or non-PD related. Then, three main PD-related pain syndromes can be distinguished, i.e. musculoskeletal pain, psychomotor restlessness pain, and neuropathic pain.

Musculoskeletal pain is caused by PD-related rigidity and related to the presence of joint, tendon or muscle soreness. It includes low back pain and frozen shoulder pain. An associated myofascial pain syndrome is frequent in this context, leading to referred pain distant from the affected muscle and an area of secondary mechanical hyperalgesia (increased pain to pinprick) that has no dermatomal distribution. The muscles more frequently involved are axial, e.g., scapular and pelvic girdle muscles.⁵⁴ Musculoskeletal pain may be aggravated or not by motor off-periods and usually responds well to the treatment of motor symptoms by drugs or DBS. The so-called “coat hanger headache”, a neck pain associated with a tension type headache is also considered as a type of musculoskeletal pain since it usually presents with similar symptoms. It results from orthostatic hypotension (either primary or secondary to treatment) and it is more common in patients with atypical parkinsonian syndromes and severe autonomic dysfunction but it may occur also in later stages in PD patients.⁶⁶

Psychomotor restlessness pain comprises various pain syndromes that occur in case of motor or emotional restlessness, including leg motor restlessness, non-motor off-fluctuation related pain, and the dopamine agonist withdrawal syndrome (DAWS)⁶⁷. In this context, patients are usually experiencing various

neuropsychiatric complications of levodopa or dopaminergic agonist withdrawal. Therefore, pain symptoms rarely occur in isolation, being rather part of a broader clinical picture, in which tachycardia, excessive sweating, anxiety, depression, and motor restlessness occur all together. Pain can be diffuse or located around the mouth, abdomen or pelvic floor ⁶⁸, and may migrate from one location to another in relatively short periods of time. This may reveal as a non-motor off-fluctuation that can be relieved by levodopa or dopamine agonist adjustment. The terms "motor restlessness" was chosen according to a recent study suggesting that leg motor restlessness rather than restless legs syndrome occurs early in PD patients and may correspond to the formerly used termed akathisia.⁶⁹ We doubt, however, that there is an independent form of akathisia in PD, but rather believe that the reported cases of akathisia in PD are due to leg motor restless, non-motor off-fluctuations and DAWS.

The pain syndromes associated with these clinical presentations, especially DAWS, are difficult to differentiate from primary central pain. One of the key features of DAWS is the clear association between dopamine agonist administration and symptom improvement. Conversely, central pain only responds poorly to dopaminergic treatment.

Neuropathic pain is secondary to a lesion or disease of the somatosensory system, either peripheral or central, and refers to specific questionnaires. Pain is located in a body region where negative (thermal hypoesthesia, mechanical hypoesthesia) or positive (dynamic mechanical allodynia, hyperpathia, cold allodynia) sensory symptoms exist, due to the somatosensory lesion or disease. Neuropathic features of pain include burning, electric shock-like, and pins-and-needles sensations.

V. Pain syndromes unrelated to PD are not depending on the course of the disease or its treatment. They should be also divided into nociceptive and neuropathic pain by using a neuropathic pain questionnaire (e.g. PainDETECT or DN-4).^{55, 56} This facilitates the diagnosis of an underlying pain syndrome not attributable to PD. For example, osteoarthritis is likely to be the most relevant pain syndrome in the elderly, which may occur regardless of PD.⁷ The

determination of a specific cause of non-PD related pain syndrome may lead to dedicated consultations for further diagnosis and treatment.

VI. Associated non-motor factors, such as mood and cognitive alterations, should be evaluated clinically, using respective scales (e.g. Non-Motor Symptoms Questionnaire and the Non-Motor Symptoms Scale (NMSS), Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS), or The Montreal Cognitive Assessment (MoCA)).^{41, 70-72}

Treatment – General Principles

One of the advantages of an accurate classification of the pain syndrome in PD is to facilitate its treatment. For pain associated with motor fluctuations, treatment should consist of an adequate management of these fluctuations.⁷³ For pain occurring during wearing-off, long-lasting levodopa formulations should be administered in case of early morning akinesia and nocturnal akinesia, whereas COMT inhibitors and shortening of dosing intervals should relieve pain associated with end-of-dose akinesia. Regarding pain due to off-dystonia, the probably most painful form of dyskinesia, the treatment should be based on long-lasting levodopa formulations in the evening and readily soluble levodopa formulations in the morning. Finally, once-daily application of a transdermal patch of Rotigotine, a dopamine agonist, was shown to produce significant pain relief related with early morning motor function and sleep quality improvement.^{74, 75}

Beyond pharmacological treatments, DBS can be proposed in patients with advanced PD to treat motor symptoms, which are not controlled by oral pharmacotherapy (i.e. patients with paroxysmal off phases),^{76, 77} especially using the STN target.⁷⁸ It has been shown that STN-DBS could also produce a significant reduction of spontaneous pain intensity in 40% to over 80% of PD patients up to 24 months after surgery.^{44, 46} Pain relief induced by DBS is independent from the motor effect.^{45, 79} In fact, the correlation between pain relief and motor improvement after DBS probably varies with the type of pain syndrome. For example, STN-DBS was reported to preferentially ameliorate

dystonic pain in the off-drug condition.^{80, 81} The reduction of pain intensity by DBS was also correlated with the improvement in quality of life.⁵⁴ For pain symptoms that are not associated with motor fluctuations or persist after dopaminergic adjustments, the therapeutic approach should be based on the underlying mechanism, either musculoskeletal or neuropathic, for example. Regarding musculoskeletal pain, various rehabilitation programs can be relevant for improving the function of axial muscles, which play the major role in postural adjustment during gait and are the most commonly affected.⁵⁴ In case of neuropathic pain, the principles of treatment should be the same as for other conditions of neuropathic pain (for review see ⁸²). For example, duloxetine hydrochloride, a selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor indicated for neuropathic pain syndrome, was found to be effective in central pain of PD patients.⁴⁹ Therapeutic strategies can also be based on the reinforcement of descending inhibitory controls of pain.

Conclusion

We suggest a modification of Ford's classification regarding the types of pain occurring in PD patients, especially to take into account the different pain syndromes associated with the different types of motor fluctuations. The impact of dopaminergic therapy on pain should also be considered for diagnostic classification. Our proposed questionnaire allows the characteristics of each pain type to be determined according to its relationship with the disease and its treatment. The reliability and validity of this questionnaire will be further evaluated in a prospective clinical study.

Acknowledgments: NA

Authors roles

Research project:

A. Conception: VM, DCDA, JCM, JPL

B. Organization: VM, DCDA, JCM, JPL

C. Execution: VM, DCDA, RGC, KME, WHO, MS, JCM, JPL

Manuscript draft:

A. Writing of the first draft: VM, DCDA, JCM, JPL

B. Review and Critique: VM, DCDA, RGC, MT, WE, KME, SB, JK, MS, WHO, CM, JPL

10.6 Apêndice F - Letter to editor: An 8-Year Follow-up on the Effect of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation on Pain in Parkinson Disease. Aceita para publicação no *JAMA Neurology*.

Letter to editor: An 8-Year Follow-up on the Effect of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation on Pain in Parkinson Disease

Rubens Gisbert Cury, MD¹; Egberto Reis Barbosa, MD, PhD¹; Daniel Ciampi de Andrade, MD, PhD²

¹Movement Disorders Group, Department of Neurology, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

²Pain Center, Department of Neurology, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

Corresponding author:

Prof. Daniel Ciampi de Andrade

Divisão de Clínica Neurocirúrgica do Hospital das Clínicas da FMUSP

Secretaria da Neurologia, Instituto Central

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 5º andar, sala 5084 – Cerqueira César
05403-900 – São Paulo – SP - Brazil

+55 11 26 61 71 52

ciampi@usp.br

Authors contributions:

RGC: conception and design, drafting the manuscript

ERB: critical revision of the manuscript

DCA: conception and design, critical revision of the manuscript

Conflict of interest disclosures: None

Word count: 398

We read with interest the article by Jung *et al*¹ reporting the effects of subthalamic deep brain stimulation (STN DBS) on pain characteristics in patients with Parkinson disease (PD) after an 8-year follow-up. These findings provide new insights into the mechanisms by which DBS improves pain and its long-term effects.

Despite the beneficial long-term effects of STN DBS on pain in PD patients, some considerations should be pointed out. Although the overall pain intensity improved, pain prevalence increased from 67% to 83%, and new-onset pain developed in most of the patients during the 8-year follow-up period. Common reasons associated with chronic pain incidence in the general population (i.e.: diabetic neuropathy, osteoarthritis) were largely ignored in the paper. Nevertheless, the number of patients reporting fluctuations in pain with motor symptoms (fluctuating pain) decreased significantly after surgery, suggesting that DBS could improve motor fluctuations and pain by different mechanisms.² In addition, while dystonic pain responded well to DBS (usually presenting during off-periods), others syndromes such as neuropathic and musculoskeletal pain did not seem to do so. The authors conclude that musculoskeletal pain does not respond to DBS. We found strikingly different data² one year after DBS in a group of 41 PD patients prospectively assessed for the effects of DBS in non-motor symptoms. These differences probably resulted from a lack of validation and specificity of current classifications of pain in PD. There is currently no validated pain classification system for PD pain that takes into account the various aspects of pain,³ its impact on daily activities,⁴ the presence of neuropathic pain as it is presently defined,⁵ or standardized information on the presence of pain fluctuation according to motor symptom swings. Also, secondary hyperalgesia in areas of referred pain from myofascial trigger points are frequently overlooked² and may lead to the overdiagnosis of “central pain”, which itself does not have formal diagnostic criteria or validated definition.

It is unlikely that a single intervention will relieve all types of pain that PD patients may present with, so it is imperative to better define and classify the different pain syndromes related to PD. We believe the time has come to consider that improving the classification of pain in PD patients is a major unmet need in the care of these patients and it would constitute the backbone of future evidence-based trials of its treatment.

Acknowledgment

Funding Source: None

Disclosure: The authors declare that there is no conflict of interests regarding this paper

D Ciampi de Andrade had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis

R G Cury had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis

E R Barbosa had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis

10.7 Apêndice G - Rating Scales for Pain in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations by the Movement Disorders Society Committee on Rating Scales for Parkinson's Disease. Artigo submetido à Movement Disorders. Acknowledgements session.

Rating Scales for Pain in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations by the Movement Disorders Society Committee on Rating Scales for Parkinson's Disease.

Santiago Perez-Lloret

Daniel Ciampi de Andrade

Kelly E. Lyons

Carmen Rodríguez-Blázquez

Ray Chaudhuri

Guenther Deuschl

Girgio Cruccu

Cristina Sampaio

Running title: Critical Appraisal of Pain Scales in PD

Counts: Abstract=250, Text=4200, References=66, Tables=3

Abstract

Background: Pain is a frequent feature of Parkinson's Disease (PD). We aimed at critically appraising the clinimetric properties of existing pain scales or questionnaires and to give recommendations for their use in PD.

Methods: The general characteristics and clinimetric properties of pain scales used in PD were systematically evaluated. A scale was classified as "recommended" if, in addition to being used in PD, it showed adequate clinimetrics and had been used by other investigators apart from the original developers; as "suggested" if it has been used in PD and fulfilled only one other criterion; and as "listed" if it had been used in PD but did not meet the other criteria. Evaluations were restricted to scales rating pain intensity or for syndromic classification (i.e. neuropathic or nociceptive).

Results: Eleven out of the 33 scales initially considered fulfilled inclusion criteria. Among the scales rating pain intensity, the “Brief Pain Inventory short form”, “McGill Pain Questionnaire short and long forms”, “Neuropathic Pain Symptoms Inventory”, “11-point Numeric Rating Scale”, “10-cm Visual Analog Scale”, and “Pain-O-Meter” were “recommended”; while the “King PD Pain Scale” was “suggested”. Among scales for pain syndromic classification, the “DN4” was “recommended”; the “Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs” and “Pain-DETECT” were “suggested”; and the “King PD Pain Scale” was “listed”.

Conclusions: Pain syndrome in PD may be classified by the “DN4” scale, while a number of scales can be used for rating pain intensity. The use of PD-specific scales, such as the “Kings PD Pain Scale” might offer a useful alternative, but further research is needed.

Keywords: Parkinson Disease; Pain; Rating Scales, Clinimetrics; Epidemiology; Clinical Trials.

Introduction

Parkinson disease (PD) has been classically predominantly regarded as a movement disorder, although many non-motor symptoms were originally described by James Parkinson in the 19th century.¹ Nonetheless, our vision of the disease has considerably evolved during the last decades, and non-motor symptoms and their management are now recognized as important unmet needs in PD.²

Pain is a frequent non-motor symptom in PD, contributing significantly to disability and reduced health-related quality of life.³ It affects about 67.6% (range= 40-85%) of PD patients,⁴ versus 15-30% of the general population.^{5,6} The most frequent pain syndromes in PD are musculoskeletal pain, neuropathic radicular pain, dystonia-related pain, akathitic discomfort, and primary central parkinsonian pain.⁷

Pain is a percept, with sensory-discriminative (i.e. quality, intensity, temporal pattern and location), affective-motivational and cognitive dimensions. From the

temporal perspective, it can be classified into “acute” or chronic (i.e. lasting more than three months). Chronic pain is frequently subdivided into different pain syndromes, the two most frequent examples being “nociceptive” and “neuropathic” pain.⁸ While assessment of pain can be simple and straightforward in acute cases following trauma or surgery, long-lasting pain may be more challenging to assess and treat.⁹ Comprehensive assessment includes complete pain history, physical examination and possibly specific diagnostic tests. Tools such as scales and questionnaires offer inexpensive and convenient ways to characterize pain in clinical practice. Each of these tools have specific characteristics, and can be used to screen for, to assess, to characterize and to rate the intensity of different pain syndromes, as well as their different dimensions and interference in daily living.

The objective of this review was to appraise critically the general characteristics and clinimetric properties of pain scales or questionnaires and to give recommendation for their use in PD.

Methods.

Administrative Organization and Critique Process

The Movement Disorder Society Committee on Rating Scales for PD Steering Committee invited the chairperson (SPLL) to form a Writing Committee and review rating scales for pain in PD (DCA, KL, RC, GD, GC). The committee included seven specialists in movement disorders, pain and clinimetrics from America and Europe. Committee members began by listing all available scales for pain assessment. Then, the scales for further assessment were selected based on the criteria described below. Finally, each member was charged with assessing specific scales, by using a standardized evaluation form. These forms were then re-evaluated by the expert in clinimetrics (CRB). Finally, members reviewed results for all scales, and conclusions and recommendations were proposed. The final report was reviewed and approved by the Movement Disorder Society Rating Scales Committee.

Literature Search Strategy & Selection of Scales

A systematic search was conducted by PUBMED between 1960 and 2013 using the combined MeSH search terms “PAIN” and “PARKINSON’S DISEASE” written in English, Spanish, French, German and Portuguese. The references of the papers retrieved were also systematically searched for other pain rating scales. A similar search strategy was then used to search for studies involving each particular scale. Only data on the original scale were considered, i.e. data gathered with scales’ translations to other languages were not considered.

To be selected, a scale had to have been used in PD and to either rate pain intensity or allow pain syndromic classification (i.e. nociceptive or neuropathic).

Evaluation of Clinimetric Properties

We focused on assessments of pain intensity and syndromic classification. Assessment of symptom localization, which is usually done with a body map, has never been validated. Other pain dimensions, such as cognitive, affective or sensory ones have not been assessed in PD by any of these scales, and thus are not a focus of this review. The evaluation was performed according to the methodology approved by the Movement Disorders Society Rating Scale Committee.¹⁰

Conclusions

A scale was rated as “recommended” if it was used in PD, was considered reliable, valid, and sensitive (i.e. all these section were rated as “adequate” or “adequate but incompletely assessed”), and was used by investigators other than the original developers. Scales rated as “suggested” were used in PD and either succeeded clinimetric evaluation or were used by investigators other than the original developers. Finally, “listed” scales were those used in PD but not meeting any other criteria.

Results

Thirty-three scales were initially considered for possible inclusion in this review (Appendix A, Supplemental online material). Only 11 scales met inclusion criteria and were thus further evaluated (Table 1). A summary of the general characteristics and clinimetrics is presented for each scale in the following paragraphs. Detailed evaluations are available in the Appendix B (Supplemental online material).

Brief pain inventory (BPI) short form

Description of the scale. The scale allows for the evaluation of the presence of pain other than everyday pain such as minor headaches, sprains, and toothaches; pain intensity and interference with activities of daily living (multiple 11-point scales ranging from 0-to-10); pain localization (body map); and relief from treatments (11-point scale ranging from 0-to-10).¹¹ Overall pain intensity or interference sub scores can be obtained by averaging the respective items. The scale is self-administered, time frame is 24 hours and time to complete the scale is 5-10 min.

Clinimetric Properties (Table 2). Assessments focused on pain intensity ratings. They were considered as adequately reliable based on results showing good internal consistency,^{12,13} and test-retest reliability.¹⁴⁻¹⁶ Validity was successfully established by comparing BPI scores with the Roland-Morris Disability Questionnaire, the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index Pain, stiffness and physical conditions scores, VAS scores and with SF-36 Bodily Pain score in cancer and non-cancer patients.^{13,15,17,18} Additionally, the BPI could discriminate between patients with or without improvements after analgesic therapies,^{13,15} thus suggesting adequate responsiveness. The scale has been used but not validated in PD.¹⁹⁻²³ However, adequate responsiveness was observed in a trial with duloxetine.²¹

Strengths and weaknesses. The BPI is frequently used in clinical practice and research because of its simplicity and shortness. It is available in many languages, and clinimetrics have been adequately assessed. Interference scores may be confounded by other impairments inherent to PD.

Douleur Neuropathique 4 (DN4)

Description of the Scale. The DN-4 is a unidimensional tool, used to screen for the presence of neuropathic pain or of the neuropathic component of mixed pain syndromes.²⁴ It consists of a scale with 10 items divided into four sections. Two sections rely on an interview with the patient (pain characteristics and related symptoms), and two are based on the clinical examination (presence of hypoesthesia and painful response to brushing). Four or more positive answers suggest neuropathic pain. It has been used to evaluate pain at the moment of evaluation or retrospectively. The questionnaire can be completed in a few minutes and is available in many languages.

Clinimetric Properties (Table 2). Inter-rater and test-retest reliability were found to be adequate.²⁴ Results from the scale could correctly discriminate between patients with nociceptive or neuropathic pain, suggesting its validity.^{24,25} Responsiveness evaluation is not applicable to this questionnaire, as it does not reflect a magnitude susceptible to change. The scale has been used in PD,^{3,20} but clinimetrics have not been assessed.

Strengths and weaknesses. This questionnaire is easy to use and understand, fast, objective, shows good sensitivity and specificity, and is internationally recommended as an optimal tool for differentiating neuropathic from nociceptive pain.²⁶ Its main disadvantage is that a clinician is needed to complete assessment.

Kings PD Pain Scale

Description of the Scale. This scale was specifically designed for pain assessment in PD.²⁷ The scale is composed of 14 questions exploring the frequency and severity of different pain syndromes that are frequently observed in PD patients, which can be summed up to form an overall pain intensity score. Time frame is the previous month, and the scale must be completed by a trained health care professional. Completion time is about 10 min.

Clinimetric Properties (Table 2). Clinimetric data are available in PD patients only for overall pain intensity ratings. Internal consistency and inter-rater and test-retest reliability are adequate.²⁷ Validity has been suggested by the findings of moderate correlations with pain items from the EQ-5D, PDQ-8 and NMSS.²⁷

Moderate to strong correlations were also found with measures of PD severity, quality of life and mood disorders. Responsiveness has not been assessed.

Strengths and weaknesses. This PD-specific scale offers a simple and convenient way of assessing the frequency and intensity of the most commonly observed pain syndromes in the disease. It is the only scale with adequate clinimetric assessment in PD. Its main weakness is that some nosological entities may not be accurately represented. For example, the characterization of visceral body pain by the body location where it hurts may not be adequate. Additionally, raters need to be trained to recognize nosological categories covered by the scale as they are only succinctly described in the scoring sheet.

Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS)

Description of the Scale. The LANSS scale was designed to evaluate pain syndrome type.²⁸ It is comprised of two parts, the first one being a pain questionnaire with 5 self-administered questions (unpleasant sensations, skin appearance, sensitivity to touch, pain feelings, skin temperature); and the second one a sensory testing consisting of 2 items (allodynia, altered pinprick threshold) to be conducted by a physician. Positive answers give a certain quantity of points depending on the question, totaling 24 points. Pain of a predominantly neuropathic origin is diagnosed with values ≥ 12 . Time frame is the previous week, and it takes 5-10 min to complete the scale. In comparison with the DN4, fewer translations into other languages are available. Although a self-administered LANSS has been validated, it has not been used in PD patients (see supplementary online material).

Clinimetric Properties (Table 2). Internal consistency was shown to be good, but reliability has not been assessed.²⁸ LANSS scale was able to discriminate between groups of patients with a clinical diagnosis of nociceptive or neuropathic pain.²⁸ Evaluation of responsiveness is not applicable to this scale, as it does not reflect a magnitude susceptible to change. LANSS has been used but not validated in PD.²⁹

Strengths and weaknesses. LANSS is short and easy to use. Its principal weakness is the need of a clinician for a physical exam.

McGill Pain Questionnaire long form

Description of the scale. The questionnaire can be used to characterize the different dimensions of pain and is comprised of four parts.³⁰ The first part is a body map used for localizing pain. In the second part, patients are asked to disclose pain-related feelings by selecting the appropriate words. The list has 20 items each containing 2 to 6 descriptors, dealing with sensory (1-10), affective (11-15), evaluative (16), and miscellaneous (17-20) aspects of pain. The third part evaluates changes over time; and finally the fourth part characterizes pain intensity. The scale was intended to measure pain at the time of the assessment but various studies have amended this for retrospective assessment. Completion can take up to 30 min. The questionnaire is available in a great number of languages and is self-administered.

Clinimetric Properties (Table 2). Test-retest reliability has been shown to be acceptable.³¹ McGill sub scores correlated with VAS measures of pain,^{32,33} thus supporting its validity. It has also been shown that the McGill scale can differentiate between type and cause of pain.^{34,35} Finally, internal validity has also been demonstrated.³⁵ The scale sub scores were also found to be sensitive to change.^{30,35} The McGill pain questionnaire has been used in PD only for pain intensity assessment.³⁶⁻³⁸ No clinimetric data in this group are available.

Strengths and weaknesses. The McGill pain questionnaire provides a qualitative measure of pain as well as a measure of pain intensity. It is widely used and translated, and often referred to as the gold standard for pain measurement. On the other hand, it is a time consuming scale, and all patients may not understand some words or may have difficulty qualifying pain with the words provided.

McGill Pain Questionnaire short form

Description of the scale. This is a shortened version of the McGill Pain Questionnaire.³⁹ It is comprised of 15 words describing different aspects of pain (the first 11 words represent the sensory dimension and the 4 remaining ones the affective dimension). Patients are asked to rate whether the word describes their pain and if it does then they indicate the intensity on a scale of 0 to 3.

Present pain intensity is rated from 0 to 5 and a VAS is also available. The time frame is the previous 24 hours, and the scale can be completed in 5-10 min. The scale is available in a great number of languages.

Clinimetric Properties (Table 2). Internal consistency of affective and sensory components were found to be from moderate to good in different studies.^{40,41} Test-retest reliability was reported to be high.⁴² The sensory, affective and total scores of the short and long forms were highly correlated before and after an intervention for postsurgical, labor and musculoskeletal pain,³⁹ thus suggesting its validity. As observed with the long form, the short form was able to differentiate pain profiles. Finally, the short McGill form was sensitive to change.³⁹ The McGill short form has been used in PD,^{17,18,38} and partially validated. One study found that the pain score was different between PD patients and controls.⁴³ Sensitivity to responsiveness to analgesic treatment was shown in another study.²¹

Strengths and weaknesses. The short form is easier and quicker than the long form. It has the same disadvantages as the long form regarding the comprehensibility of words.

Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)

Description of the scale. The NPSI aims at characterizing the severity of the different types of neuropathic pain.⁴⁴ The scale is comprised of 10 items forming 5 sub scores (burning pain, pressing pain, paroxysmal pain, evoked pain, paresthesias/dysesthesias) that can be added to form a total score. Two extra items provide temporal pattern of the symptoms. All items are rated on a 11-point scale ranging from 0-to-10. Time frame is 24h, the scale is self-administered and it can be completed in less than 10 min. There are validated translations into different languages.

Clinimetric Properties (Table 2). The scale has adequate short- and long-term test-retest reliability.⁴⁴ Validity for the three items related to evoked pain was established by comparing answers with physical examination.⁴⁴ Additionally, intensity of brush, pressure and cold-induced pain, as assessed by VAS scores

during quantitative sensory testing correlated significantly with the scores of the corresponding questions.⁴⁵ Convergent validity was suggested by the findings of a strong correlation between the total score of the questionnaire with the rating of global pain intensity measured by a numerical scale.⁴⁴ Responsiveness was demonstrated by correlating the global impression of change of the patient and examiner after one month of treatment with changes of NPSI total score.⁴⁴ NPSI has been used in PD, but only responsiveness to change has been tested.²⁰

Strengths and weaknesses. The NPSI provides the evaluation of intensity of symptoms of neuropathic pain. Its main weakness is that it does not take into account nociceptive pain.

11-point Numeric Rating Scale (NRS) & 10-cm Visual Analog Scale (VAS)

Description of the Scale. Both scales are measures of pain intensity.⁹ The VAS is a 100-mm line with an anchor at each extremity: “no pain” and “worst pain”. The patient is then asked to mark their pain level and the score is calculated as its distance from “no pain” (in mm). The NRS consists of eleven points (0=“no pain” to 10=“maximal pain”). Patients are asked to indicate which number best described his pain intensity. Verbal description is also possible for the NRS, in which case is called “verbal numerical rating scale”. Time frame is variable, ranging from the present time to the previous week. Both scales are widely used, take usually less than 30 seconds to be completed and can be found as part of other questionnaires, such as the BPI or McGill short form. VAS scores might not be suitable for PD as some patients may have difficulties in drawing crosses due to motor symptoms of PD, but this remains to be formally tested.⁴⁶

Clinimetric Properties (Table 2). Test-retest reliability for both scales has been shown to be moderate yet acceptable.^{47,48} A strong correlation was observed between VAS scores and verbal descriptions of pain, suggesting convergent validity.^{47,49,50} Similarly, NRS scores correlated significantly with the West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory and SF36-bodily pain.⁵¹ NRS and VAS scores strongly correlated to each other.^{47,52} Finally, NRS and VAS scores increased as temperature was reduced during a series of 20-second cold pressor trials.⁵³ In clinical trials, reports of pain relief were related to higher

changes in NRS and VAS scores after treatment, thus suggesting adequate responsiveness.⁴⁹ These scales have been extensively used in PD and some clinimetric data are available.^{3,46,54-60} VAS scores were higher in PD patients with pain related to the disease vs patients with pain from other sources.³ In one study, VAS back pain scores were higher in PD compared to controls,⁵⁴ but no differences were found in another study.⁵⁸ Mean, worst and minimal pain during the month preceding the evaluation was related to EQ-5D quality of life score.⁵⁶ Both NRS and VAS were responsive to analgesic interventions.^{46,57,59}

Strengths and weaknesses. The VAS and NRS are simple, easy to use, well-validated measures of pain intensity. The NRS can be scores verbally, which is not the case for the VAS. Moreover, the NRS is more practical than a VAS, generally easier to understand, and does not need clear vision or dexterity, which may be particularly relevant for PD patients. The NRS is the recommended tool for assessing pain intensity in the general population.⁶¹

painDETECT

Description of the Scale. This scale was originally designed as a simple screening tool for neuropathic pain components in chronic low back pain patients.⁶² It aims at assessing the intensity of the sensory components of pain (7 questions), localization of pain and radiation, pain intensity (three 11-point scales ranging from 0-to-10) and pain course pattern (4 options). The questions about the sensory component can be summed up and integrated with pain radiation and course to obtain a total score. The following cut-off points have been found to be the most appropriate for screening purposes: score ≤ 12 , a neuropathic component is unlikely ($< 15\%$); score ≥ 19 , a neuropathic component is likely ($> 90\%$), values in between reflecting uncertainty. Time frame is the present time, and the scale can be completed in a few minutes. The scale can be self-administered or administered by a health care professional. There are few translations to other languages, and a computerized version is also available.⁶³

Clinimetric Properties (Table 2). Internal consistency has been demonstrated, but reliability has not been assessed. The scale discriminates correctly between

patients with neuropathic or nociceptive pain.⁶² Responsiveness has not been evaluated. The scale has been used but not validated in PD.⁶⁴ The items rating pain intensity have not been used in PD.

Strengths and weaknesses. The painDETECT is an easy to use and understand questionnaire, fast, objective, and with good sensitivity and specificity. Its main weakness is the lack of clinimetric data.

Pain-O-Meter

Description of the Scale. The Pain-O-Meter aims primarily at assessing the intensity of the sensory or affective components of pain.⁶⁵ It is built on a plastic support. On one side, patients have to indicate the affective and sensory characteristics of their pain by selecting the most appropriate words (15 sensory, 11 affective) by pressing a key, and to rate pain intensity on a 100-mm line. A weighted score (range 1-5) is assigned to each of the 26 available words and then added to obtain a total intensity score. On the other side, a body map is available and patients can indicate the time course of their pain. Time frame was not indicated in the original publication, but it has been used to evaluate pain at the moment of the evaluation or retrospectively. It is a self-administered scale and it takes about 5 min. There are no validated translations.

Clinimetric Properties (Table 2). Both 100-mm line pain intensity measure and sensory/affective components have shown acceptable test-retest reliability.⁶⁵ Validity is suggested by the significant correlations between the sensory/affective score with the corresponding McGill pain intensity score and with the 100-mm line pain intensity scores.⁶⁵ Both scores decreased after analgesic treatments,^{65,66} suggesting adequate responsiveness. It has been used but not validated in PD.⁶⁷

Strengths and weaknesses. The Pain-O-Meter is easy to use and fast to administer. It may help distinguishing pain types, but it has not been validated for this purpose. It is not frequently used in clinical practice. Its main weakness is that it is impossible to know if a word was left unmarked because it did not

describe adequately pain or for any other reason (i.e. missing data). Furthermore, the list of word may not represent all feelings regarding pain experience in all patients.

Summary of clinimetric assessments and recommendations

In general, all scales rating pain intensity showed adequate reproducibility, validity and responsiveness (Table 2). Conversely, clinimetric data were in general less convincing for scales for pain syndromic classification (Table 2).

Final recommendations are shown in Table 3. Briefly, all scales for pain intensity were “recommended”, except for the King PD Pain scale which has not been used by other investigators than the original developers and thus was “Suggested”.

On the other hand, only the DN4 scale was “recommended” for the syndromic classification of pain. The scales painDETECT and LANSS were “suggested” due to scarce clinimetric data, while Kings PD Pain scale was “listed” because in addition to scarce clinimetrics, any investigator other than the original developers has used it.

Discussion

Pain in PD is a complex phenomenon, as a wide range of painful syndromes might co-exist in the same patient.^{3,7,22} Therefore, clinical assessment must be exhaustive and only appropriate tools should be used. Evaluations should establish the localization of each source of pain, assess duration and symptom profile and evaluate intensity. In this review, we evaluated the general characteristics and clinimetric properties of pain scales and questionnaires by a standardized method, which allowed us to make recommendations regarding their use in PD.¹⁰

We focused on two aspects of chronic pain, namely intensity and syndromic classification. Other characteristics such as duration and localization can be easily evaluated by means of direct questioning or by body maps. The tools evaluated were very heterogeneous and thus each one had its own advantages

and disadvantages. Generic pain scales will be discussed first, followed by the only PD-specific scale, i.e. the Kings PD Pain scale.

Among “recommended” pain intensity scales, the NRS or VAS, and BPI might be easier to use than those employing words for assessing intensity of the affective and sensory dimensions of chronic pain (i.e. the McGill pain questionnaire and Pain-O-Meter). As mentioned earlier, the NRS has been endorsed for use in the general population.⁶¹ Therefore, among “recommended” pain intensity scales, use of NRS may be preferable. The only scale for the symptomatic classification of pain that was considered as “recommended” was the DN4.

General pain scales suffer from some common limitations. First of all, they do not allow for the assessment of multiple pain syndromes at the same time, which is common in PD.^{3,7,22} Furthermore, they cannot help to differentiate pain syndromes connected directly to PD from those indirectly-related or unrelated to the disease.²² In addition, some pain syndromes observed in PD, such as central pain or pain related to motor fluctuations might be difficult to assess with these scales. Finally, these scales do not help differentiating pain syndromes that respond to motor treatment (either dopamine replacement therapy or deep brain stimulation) from those that do not. This is an unmet need and is insufficiently addressed by existing scales.

The use of PD-specific scales might help to overcome these limitations. The Kings PD Pain Scale has been recently developed to assess the frequency and severity of 14 well-characterized pain syndromes frequently found in PD.²⁷ At this time, no investigators other than the developers have used it, and thus it was only “Suggested” for the assessment of pain intensity. Nevertheless, this classification will probably evolve soon, as the scale is being used in an international study addressing PD associated pain, results being expected in 2015 (PANDA study, NCT01439100).

The Kings PD Pain Scale has not been validated for the assessment of symptom profile, and is thus “listed” for this evaluation. This validation will permit the assessment of individual pain syndromes in PD.

Our work suffered from some limitations. Only scales used in PD were reviewed, thus omitting useful scales that have not been used in PD.

Furthermore, clinimetrics in PD were not available for the majority of reviewed scales.

In summary, recommendations were issued regarding the use of pain scales in PD, after the standardized assessment of their general characteristics and clinimetric properties. Two strategies might be recommended. In the first strategy, for each pain source in the parkinsonian patient, syndromic classification might be achieved by the DN4 and pain intensity rated by the NRS. Alternatively, the routine evaluation of the most common pain syndromes in PD might be done by PD-specific scales, such as the Kings PD Pain scale, which might offer some advantages compared to generic pain scales.

Acknowledgements

We would like to thank Dr Zis Panaogtis and **Dr Rubens G. Cury** for their kind assistance.

Table 1. Dimensions of pain assessed in PD by the scales included in this review

	Pain Intensity	Syndrome type	Localization	Cognitive, affective and sensory dimensions	Other evaluations
Brief Pain Inventory short form	X		X		Interference with activities, pain relief from treatment
Douleur Neuropathique 4		X			
Kings PD Pain scale	X	X	X		
Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs		X			
McGill Pain Questionnaire long form	X		X	X	Change with time
McGill Pain Questionnaire short form	X		X	X	
Neuropathic Pain Symptom Inventory	X				
Numeric Rating Scale & Visual Analog Scale	X				
PainDETECT	X	X	X		Time course
Pain-O-Meter	X		X		

Table 2. Assessment of clinimetric parameters of pain rating scales

	Feasibility	Acceptability	Item scaling	Internal consistency	Reproducibility	Validity	Responsiveness	Interpretability
<i>Scales rating pain intensity</i>								
Brief Pain Inventory short form	+	+	+	+	+	+	+	N/E
Kings PD Pain scale	+	+	N/E	+	+	+	+/-	N/E
McGill long form	+	+	+	N/E	+	+	+	N/E
McGill short form	+	+	+	+	+	+	+	+/-
Neuropathic Pain Symptom Inventory	+	+/-	+	N/A	+	+	+	N/E
Numeric Rating Scale	+	+	N/A	N/A	+	+	+	+
Pain-O-Meter	+	+/-	+/-	N/A	+	+	+	N/E
Visual Analog Scale	+	+	N/A	N/A	+	+	+	+
<i>Scales for syndromic classification</i>								
Douleur Neuropathique 4	+	N/E	N/E	N/E	+	+	N/A	N/A
King PD Pain Scale	+	+	N/E	+	+	N/E	N/A	N/A
Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs	+	N/E	+/-	+	N/E	+/-	N/A	N/A
PainDETECT	+	N/E	N/E	+	N/E	+/-	N/A	N/A

+= Adequate, -= Inadequate, +/- = Adequate but incomplete evaluation, N/E= Not Evaluated, N/A= Not Applicable.

Table 3. Recommendation for pain rating scales in PD

	Use in PD	Use by multiple investigators	Adequate clinimetrics	Conclusion
<i>Scales rating pain intensity</i>				
Brief Pain Inventory short form	X	X	X	Recommended
King PD Pain Scale	X	-	X	Suggested
McGill pain questionnaire long form	X	X	X	Recommended
McGill pain questionnaire short form	X	X	X	Recommended
Neuropathic Pain Symptom Inventory	X	X	X	Recommended
Numeric Rating Scale	X	X	X	Recommended
Pain-O-Meter	X	X	X	Recommended
Visual Analog Scale	X	X	X	Recommended
<i>Scales for syndromic classification</i>				
Douleur Neuropathique 4	X	X	X	Recommended
King PD Pain Scale	X	-	-	Listed
Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs	X	X	-	Suggested
PainDETECT	X	X	-	Suggested

10.8 Apêndice H - Correlation between pain, other non-motor symptoms, quality of life and motor improvement in patients with Parkinson's disease after deep brain stimulation. Apresentação oral do trabalho em Estocolmo, Suécia, durante o congresso da Movement Disorders Society.

Scholarship Award. The Movement Disorder Society s, 18th International Congress of Parkinson s Disease and Movement Disorders , Stockholm, Sweden.

Title: Correlation between pain, motor symptoms and quality of life in patients with Parkinson's disease after deep brain stimulation

Objectives: To assess pain changes after long-term subthalamic nucleus (STN) deep brain stimulation (DBS) and to explore its relationship between changes in motor and quality of life in PD patients.

Background: Nonmotor symptoms (NMS) such as pain are present in a large majority of PD patients, and their importance has been increasingly recognized. DBS has gained general use in the management of motor symptoms in PD patients. However, the impact of DBS on NMS has been less often investigated.

Methods: We have prospectively evaluated 41 patients with PD before and one year after STN DBS. Hoehn&Yahr scale, UPDRS III, L-dopa equivalent dose were recorded. A second examiner blind to the motor outcome of DBS assessed NMS with the following tools: McGill Pain Questionnaire (MPQ); Brief Pain Inventory (BPI); Visual Analogic Scale (VAS); Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI); Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and Non-Motor Symptoms Scale (NMSS). Pain was also correlated with changes in the motor symptoms and quality of life (SF-36 Quality of Life Questionnaire).

Results: The mean age was 60 ± 10 and Hoehn&Yahr off-medication score was 2.80 ± 0.64 . UPDRS-III scores were 19.7 ± 8.2 and 43.5 ± 12.5 in on and off medication conditions, respectively. The prevalence of pain was 70%, and the most common subtype was musculoskeletal pain presented in 86.7%. A year

after surgery, there was a significant improvement in the prevalence and intensity of pain (VAS=50.96±2.84 to 10.64±2.48, $p=0.001$). There was significantly improved in pain scores, HADS, NMSS and SF-36 after DBS (tables 1 and 2). There was a strong correlation between the change in pain intensity and the improvement in quality of life ($r=0.708$; $p<0.005$). There was no correlation between pain improvement and response to levodopa or stimulation ($\rho=0.247, p=0.197$ and $\rho=0.249, p=0.193$, respectively).

Conclusions: Pain is a common nonmotor symptom in patients with PD. Patients experience various types of pain, and accumulated evidence, as shown in our study, indicates that STN DBS improves pain in PD while also improving motor symptoms and quality of life. Thus the potential benefit of this procedure on pain in PD should be considered and discussed with patients.

10.9 Apêndice I - Neuronavigation-guided transcranial magnetic stimulation of the dentate nucleus improves cerebellar ataxia: a sham-controlled, double-blind n=1 study. Artigo desenvolvido durante a tese sobre distúrbio de movimento e neuromodulação. Aceito para publicação na Parkinsonism and Related Disorders.

Neuronavigation-guided transcranial magnetic stimulation of the dentate nucleus improves cerebellar ataxia: a sham-controlled, double-blind n=1 study.

Rubens Gisbert Cury, MD^{a,b,e}; Manoel J. Teixeira, MD, PhD^b, Ricardo Galhardoni, PhD^b; Victor Rossetto Barboza, MD^b; Eduardo Alho, MD, PhD^b; Catharina Maria Seixas^d; Guilherme Lepski, MD, PhD^c; Daniel Ciampi de Andrade, MD, PhD^{b,e}

^a Movement Disorders Center, Department of Neurology, School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

^b Transcranial Magnetic Stimulation Laboratories, Psychiatry Institute, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

^c Functional Neurosurgery Division, Department of Neurology, School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

^d School of Medicine, University of Campinas, São Paulo, Brazil

^e Instituto do Câncer do Estado de São Paulo Octavio Frias de Oliveira, São Paulo, Brazil

Key words: Transcranial magnetic stimulation; dentate nucleus; ataxia.

Corresponding author

Prof. Daniel Ciampi de Andrade

Address: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 5º andar, sala 5084 – Cerqueira César, 05403-900 – São Paulo – SP - Brazil

Phone/ Fax: +55 11 26 61 71 52

ciampi@usp.br

The authors report no conflicts of interest or financial disclosures

Funding sources for study

This project was not funded.

Lesions of the cerebellum can lead to hypotonia, ataxia, intention tremor, and dystonia [1], which can be disabling and resistant to conventional treatments. The cerebrocerebellum receives input exclusively from the cerebral cortex (via pontine nuclei) and projects to the motor, premotor, and prefrontal cortices and to the ventrolateral nucleus of the thalamus via the dentate nucleus. It is involved in motor planning, motor learning, and fine-tuning of the motor activity, mainly by evaluating disparities between intention and action during the execution of movement. Cerebellar projections modulate activity in the contralateral primary motor cortex (M1) through dentothalamocortical projections. Acute ischemic damage to the deep cerebellar nuclei is known to result in ataxia and loss of excitatory input to the contralateral M1 cortex [1]. However, chronic cerebellar ischemic lesions have recently been associated with reemerging increase in intracortical inhibition in the contralesional M1, leading to marked inter-hemispheric asymmetry in cortical excitability, which could account for part of the functional impairment seen after stroke [2].

We report a case of post-surgical unilateral cerebellar infarction leading to dystonia, intention tremor, and ataxia treated by inhibitory low-frequency neuronavigated repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the healthy cerebellar hemisphere. The aim was to decrease the functional cortical asymmetry related to chronic cerebellar infarction [2]. We hypothesized that this treatment would balance the functional asymmetry seen between both M1 after chronic cerebellar and attenuate clinical symptoms.

A 50-year-old female underwent a resection of a right acoustic neuroma in 2006, which was complicated by ischemia of the right cerebellar hemisphere (Figure 1-A). She developed severe axial and appendicular ataxia, mostly on the right, with significant impairment in functioning. A few months later, she developed bilateral involuntary hand and cervical dystonia (documented by electroneuromyographic study), which was refractory to medical treatment. Several treatments were attempted for the cerebellar tremor, including: physical

therapy, benzodiazepines, biperidene, beta-adrenergic blocking agents, and primidone, without satisfactory symptomatic improvement. The patient declined deep brain stimulation for symptomatic tremor control. Because of the refractory nature of the symptoms, the subject consented to neuronavigated low-frequency TMS to the healthy dentate nucleus. A double-blind sham-controlled trial of 1Hz neuronavigated rTMS was performed on the left dentate nucleus with a refrigerated double-cone rTMS coil (cooled DB-80, Magventure[®] Tonika-Elektronik, Denmark), which allows for the stimulation of deep structures up to 4-5 cm from the coil center. The dentate nucleus lay 50 mm deep from the skull surface, a distance similar to that of the skull vertex to the leg area at M1 (48 mm) (Figure 1-B). We detected the “hot spot” for M1 distal leg representation (peroneus longus muscle), and then its rest motor threshold was measured. The left dentate nucleus was then targeted by neuronavigation and a 1500-pulse session of either active or sham stimulation was performed at 90% of the rest motor threshold of the leg M1 area.

Two (active or sham) stimulation sessions were randomly performed four weeks apart. Clinical assessment and video recording were performed using validated tools before stimulation and one week after by movement disorder specialist blinded to the study. After the active session, there was improvement in tremor (Fahn, Tolosa, Marin Tremor Rating Scale before=38/144; after=24/144 37% reduction) and in cerebellar ataxia (scale for the assessment and rating of ataxia [SARA] before=25.5/40, after=17/40) (see video). The Patient Global Impression of Change (measured on a seven-point Leikert scale ranging from 1 to 7) was 6 after the active session (i.e. moderately improved) and 3 after the sham procedure (i.e. no change). There was no change in her dystonia after active treatment (Unified Dystonia Rating Scale=9/112 before, and 9/112 after active stimulation). There was no clinical improvement after sham stimulations using the same rating scales.

The dentate nucleus has a tonic facilitatory influence on the motor cortex and controls multi-joint movements [3]. In primates, deep cerebellar nuclei have a primarily facilitatory effect on excitability in the contralateral primary motor cortex [1]. In rats, hemi-cerebellectomy decreases intracortical facilitation and blocks the facilitatory effects of somatosensory stimulation on M1 excitability [4].

In humans, TMS or electrical stimulation of the cerebellum given 5–7 ms before a TMS pulse is administered to the contralateral M1 results in M1 inhibition, which is reflected in decreased MEP amplitudes [3]. This is either due to preferential excitation of Purkinje cells, which inhibit the dentate nucleus, or to a direct disruptive effect of the TMS pulse upon output axons exiting the cerebellum via the dentate nucleus. In fact, cerebellar infarctions result in acutely increased contralateral inhibition of M1, which probably reflects the increase in M1 intracortical inhibition related to the loss of dentate-cortical facilitatory projections. Consequently, there is a documented reduction in blood flow in the healthy cerebral hemisphere in cases of unilateral cerebellar infarction (crossed hemispheric diaschisis) [5]. However, chronic infarctions have been associated with decreased intracortical inhibition in the contralesional M1 [2], leading to an abnormal asymmetry in cortical excitability between both cerebral hemispheres. Based on these findings, low-frequency TMS has been employed to decrease (or inhibit) the activity of neurons in the remaining overactive cerebellar hemisphere, which would simulate the effects of dentatotomy on spasticity and dystonia.

This study has some limitations. It is difficult to produce an effective sham condition using TMS, especially using crossover designs. Although for the sham procedure the double-cone coil created noise and bumps similar to an actual coil, there was a lack of electric sensation in the scalp. Despite this drawback, this same approach has been used in numerous studies in the rTMS literature, providing results analogous to those using specific sham coils [6,7]. Another point that has to be considered is that while we ensured that the pulses reached the actual depth of the dentate nucleus by obtaining MEP's of the distal leg area in M1 and showing the similar depth between both targets, other areas of brain tissue were concomitantly stimulated with a less focused and less intense induced electric current. The presence of these “side-stimulations” is intrinsic to the rTMS method and its clinical role can only be assessed in future specific studies.

This was the first controlled, neuronavigation-guided deep-rTMS study aiming at ataxia and tremor control. Despite limitations of sham rTMS, especially in crossover designs, and the fact that off-target cerebellar parenchyma was

certainly stimulated due to inherent properties of rTMS coils, we obtained positive results. In our patient, the clinical improvement after active rTMS lasted for about 10 days and peaked from the sixth to the seventh day before gradually fading away. The reasons for these long-lasting effects remain uncertain. The study protocol was safe and well tolerated, and it provides sham-controlled evidence for larger studies using repetitive sessions of deep rTMS in this patient population.

10.10 Apêndice J - Deep brain stimulation of the dentate nucleus improves cerebellar ataxia after cerebellar stroke. Artigo sob revisão na revista Neurology.

Deep brain stimulation of the dentate nucleus improves cerebellar ataxia after cerebellar stroke

Word count: 749 words

Title: 96 characters; References: 5; Tables: 0; Figure: 1

Manoel J. Teixeira, MD, PhD^{2,3}, Rubens Gisbert Cury, MD^{1,3,4}, Ricardo Galhardoni, PhD²; Victor Rossetto Barboza, MD²; André R. Brunoni², MD, PhD; Eduardo Alho, MD, PhD²; Guilherme Lepski, MD, PhD³; Daniel Ciampi de Andrade, MD, PhD^{2,4}

¹ Movement Disorders Center, Department of Neurology, School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

² Service of Interdisciplinary Neuromodulation (SIN), Laboratory of Neurosciences (LIM-27), Department and Institute of Psychiatry, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

³ Functional Neurosurgery Division, Department of Neurology, School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

⁴ Instituto do Câncer do Estado de São Paulo Octavio Frias de Oliveira, São Paulo, Brazil

Corresponding author

Prof. Daniel Ciampi de Andrade

Address: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 5º andar, sala 5084 – Cerqueira César, 05403-900 – São Paulo – SP - Brazil

Phone/ Fax: +55 11 26 61 71 52

ciampi@usp.br

Email addresses:

MJ Teixeira: manoeljacobson@gmail.com; RG Cury: rubens_cury@terra.com.br; R Galhardoni: rgalhardoni@gmail.com; VR Barboza: victors.rb@gmail.com; AR Brunoni: brunowsky@gmail.com; E Alho: eduardoalho@hotmail.com; G Lepski: lepski@gmail.com;

Search terms: [168] Tremor; [283] All clinical neurophysiology; [289] TMS; [292] Surgery/Stimulation; [312] Cerebellum

The cerebro-cerebellum receives input from the cerebral cortex and projects to the motor and premotor cortices and to the ventrolateral nucleus of the thalamus via the dentate nucleus. Dentothalamocortical projections modulate activity in the contralateral primary motor (M1) cortex and is involved in movement planning and fine-tuning of the motor activity. Acute ischemic injury of the deep cerebellar nuclei leads to ataxia and loss of physiologic excitatory inputs from the dentate nucleus to the contralateral M1 cortex.¹ However, chronic cerebellar ischemic lesions have been associated with reemerging decrease in intracortical inhibition in the contralesional M1, leading to marked inter-hemispheric asymmetry in cortical excitability, which could account for part of the functional impairment seen after stroke.²

We report a case of unilateral cerebellar infarction leading to dystonia and ataxia treated by deep brain stimulation to the healthy dentate nucleus. The rationale was to stimulate the healthy dentate nucleus in order to balance the functional asymmetry seen between both M1 after chronic cerebellar strokes and attenuate clinical symptoms.²

A 50-year-old female underwent a resection of a right acoustic neuroma in 2006, which was complicated by a ischemic injury of the right cerebellar hemisphere. She developed severe ataxia, mostly right sided, with significant impairment in daily activities and mild bilateral hand and cervical dystonia (documented by electroneuromyographic study), which was irresponsive to medical treatment. Several treatments were attempted for the cerebellar tremor, such as physical therapy, benzodiazepines, biperidene, beta-adrenergic blocking agents, and primidone, but there was no satisfactory symptomatic improvement. After giving informed consent, considering the refractoriness of symptoms, a double-blinded sham-controlled trial of neuronavigated repetitive low-frequency transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the healthy dentate nucleus was performed on the left dentate nucleus, resulting in significant improvement in ataxia, that lasts for several days.³ Based on the good response to rTMS, the patient underwent deep brain stimulation of the (healthy) left

dentate nucleus. A blind movement disorder specialist (with no further role in the study) performed clinical assessment and video recording using validated tools in three occasions: before surgery and after one year in the on- and off-DBS conditions. The left dentate nucleus was stimulated (Medtronic 3389 Minneapolis, MN) in a bipolar setting [the deepest contact as a cathode and the adjacent contact as anode, at 1.4mA, 2.8V, 60 μ s pulse width at 20Hz; 2031 Ω] (figure). There was improvement in tremor (Fahn, Tolosa, Marin Tremor Rating Scale before=38/144; after=24/144 37% reduction) and in cerebellar ataxia (scale for the assessment and rating of ataxia [SARA] before=25.5/40, after=17/40) in on-stimulation condition (see video). The Patient Global Impression of Change (measured on a seven-point Likert scale ranging from 1 (severe aggravations of symptoms) to 7 (major improvement of symptoms) was 6 after the active session (i.e. moderately improved). There were no changes in dystonia after active treatment (Unified Dystonia Rating Scale=9/112 before, and 9/112 after active stimulation). Off-stimulation condition showed no clinical improvement in specific scales. As previously described², intracortical inhibition (ICI) was decreased in the contralesional M1 (left) in the off-stimulation condition. In the on-stimulation condition, ICI was increased 3.7 times in the contralesional M1 (left hemisphere), while in the ipsilesional M1 (right) intracortical facilitation (ICF) was increased, restoring the asymmetry.

TMS stimulation of the cerebellum performed before a TMS pulse is administered to the contralateral M1 leads to decreased MEP amplitudes⁴, which is related to the sudden lost facilitatory output from the dentate nucleus to the contralateral M1. This is either due to preferential excitation of Purkinje cells, which inhibit the dentate nucleus, or to a direct disruptive effect of the TMS pulse upon output axons exiting the cerebellum via the dentate nucleus. In fact, cerebellar infarctions result in acutely increased contralateral inhibition of M1, which probably reflects the increase in M1 intracortical inhibition related to the loss of dentate-cortical facilitatory projections.⁵ However, chronic infarctions have been associated with decreased intracortical inhibition in the contralesional M1, leading to an abnormal asymmetry in cortical excitability between both cerebral hemispheres². Based on these findings, TMS have been

tested to stimulate the normal dentate nucleus aiming at decreasing the altered asymmetry seen between both M1 after chronic cerebellar stroke.³

This was the first controlled, DBS study aiming dentate nucleus to ataxia and tremor control. Dentate nucleus DBS leads to an increase in contralateral cortical facilitation, while it produced substantial restoration of decreased intracortical inhibition in the ipsilateral (contralesional, non-stimulated) M1. The study protocol was safe and well tolerated, and it provided evidence for larger studies using repetitive sessions of deep rTMS and DBS in this patient population.

Acknowledgement

None.