

JORGE DORNELLYS DA SILVA LAPA

Estudo prospectivo aleatorizado para avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal na dor nociceptiva em pacientes com doença de Parkinson

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

Corientador: Dr. Rubens Gisbert Cury

**São Paulo
2023**

JORGE DORNELLYS DA SILVA LAPA

Estudo prospectivo aleatorizado para avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal na dor nociceptiva em pacientes com doença de Parkinson

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

Corientador: Dr. Rubens Gisbert Cury

**São Paulo
2023**

JORGE DORNELLYS DA SILVA LAPA

Prospective randomized study to evaluate the efficacy and safety of spinal cord magnetic stimulation in nociceptive pain in patients with Parkinson's disease

Thesis presented to the Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo to obtain the degree of Doctor in Science Graduate

Program of Neurology

Advisor: Prof. Dr. Daniel Ciampi Araujo de Andrade

Co-advisor: Dr. Rubens Gisbert Cury

**Sao Paulo
2023**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Lapa, Jorge Dornellys da Silva

Estudo prospectivo aleatorizado para avaliar a
eficácia e a segurança da estimulação magnética da
medula espinhal na dor nociceptiva em pacientes com
doença de Parkinson / Jorge Dornellys da Silva Lapa.
-- São Paulo, 2023.

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

Programa de Neurologia.

Orientador: Daniel Ciampi Araujo de Andrade.

Coorientador: Rubens Gisbert Cury.

Descritores: 1.Doença de Parkinson 2.Dor crônica
3.Medula espinhal 4.Neuromodulação 5.Dor nociceptiva
6.Dor musculoesquelética 7.Estimulação da medula
espinhal

USP/FM/DBD-148/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

À minha mãe, Maria Aparecida, e minha irmã, Daniela, pelo incondicional apoio em toda minha formação médica, exemplos de generosidade e dedicação que levarei por toda a minha vida.

Especialmente agradeço à minha mãe, que sempre lutou para que eu tivesse a melhor educação, me ensinou senso moral e fez todos os esforços para que eu tivesse as melhores oportunidades possíveis.

À minha esposa, Jessica, minha companheira de vida, que participou da minha caminhada desde a faculdade de medicina, passando pela residência médica e toda a realização deste trabalho, pelo incentivo, pela confiança e pelo amor dispensados em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo privilégio que me foi dado de poder trilhar mais esse caminho e pela satisfação de estar terminando mais essa etapa da minha vida.

Agradeço a meu orientador Prof. Dr. Daniel Ciampi de Andrade, por ter me dado essa oportunidade ímpar na minha formação, além de me guiar com tanta paciência e determinação. Esse período foi de importante crescimento acadêmico e profissional para mim. Pelos momentos de acolhimento, orientação e pelas eventuais broncas necessárias. Serei eternamente grato.

Ao Prof. Dr. Rubens Cury, por ter acolhido esse projeto, me dado várias orientações, e ter me passado uma parcela de sua vasta sabedoria acadêmica.

Ao Prof. Dr. Manoel Jacobsen, agradeço imensamente por ter trazido esta ideia de projeto junto com o Prof. Dr. Daniel Ciampi de Andrade, e por ter pensado nessa nova forma de estimulação não-invasiva medular. Além de ser exemplo maior de dedicação ao ensino e à pesquisa.

À Valquíria Silvia, por ter pacientemente segurado muitas bobinas em prol deste projeto e ter me dado vários conselhos sobre como administrar as várias fases desse trabalho.

Ao Prof. Dr. Arthur Maynard e Dr. Rilton Moraes, por serem meus exemplos de vida profissional, com o intelecto e a empatia que tenho como espelho. Obrigado por me ensinarem tanto em vários aspectos. Levarei seus ensinamentos por toda a minha vida.

Ao Dr. Tiago Cavalcante, Dr. Gabriel Kubota, Dr. Alan Chester, Dr. Ricardo Iglesias, Dr. Eckstânio Rocha, Prof. Dr. Fábio Godinho, Dr. Augusto César Esmeraldo, Dr. Clarice Listik, Dr. Maria Cecília, Dr. Lin Tchia Yeng, Dr. Ricardo Motta, Dr. Sang Ken Kim, Dr. Bernardo de Monaco e Prof. Dr. Roberto César por me acolherem, me ensinarem sobre dor, neurologia, neurocirurgia (funcional) e neuromodulação, além da companhia muito agradável.

À minha família: Edemilson, Antônio, Hortência, Fátima, Josineide, Daniel agradeço por todo o carinho, sempre. Agradeço também a todos os meus amigos que me ajudaram muito nesta empreitada, tanto direta quanto indiretamente: Pedro Henrique, Adriano, Cícero, Vitor, Márcio, Bruna Duarte entre tantos outros.

Principalmente, agradeço a todos os pacientes que foram participantes voluntários desta pesquisa, sem qualquer garantia de sucesso, e que vieram ao hospital diversas vezes, mesmo tendo dificuldades de locomoção. Serei sempre grato por sua determinação em contribuir para o avanço da ciência, sem a qual nada disso seria possível.

*“Não sabendo que era impossível,
ele foi lá e fez.”*

Jean Cocteau

*“A mente que se abre a uma nova
ideia jamais voltará ao seu
tamanho original.”*

Albert Einstein

*“Sucesso não é o final, falhar não
é fatal: é a coragem para
continuar que conta.”*

Winston Churchill

This project was the basis for the scientific article *Burst transspinal magnetic stimulation alleviates nociceptive pain in Parkinson disease-A pilot phase II double-blind, randomized study*. This work was accepted for publication in the journal *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface* on October 3rd, 2022, and it was published as an article in press on November 18th, 2022 (Appendix F).

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 Aneliese 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: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

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

SUMMARY

List of abbreviations, symbols and initials

List of figures

List of tables

Resumo

Abstract

1 INTRODUCTION	1
2 OBJECTIVES.....	6
2.1 Main objective.....	7
2.2 Secondaries objectives.....	7
3 REVIEW OF LITERATURE.....	8
3.1 Historical aspects of Parkinson's disease.....	9
3.2 Epidemiology.....	10
3.3 Pathophysiology	12
3.3.1 Circuits pathophysiology	13
3.4 Clinical diagnosis.....	15
3.5 General non-motor symptoms	19
3.6 Pain in Parkinson's disease.....	21
3.6.1 Pathophysiology of pain in PD	24
3.7 Therapies and its limitations	27
3.7.1 Conventional therapies.....	27
3.7.2 Neuromodulatory therapies	29
4 METHODS	31
4.1 Patients	32
4.2 Sample size.....	33
4.3 Experimental design	34
4.4 Burst trans-spinal magnetic stimulation.....	35
4.5 Pain and assessments tools.....	39
4.6 Secondary outcomes.....	39
4.7 Blinding assessment.....	40
4.8 Adverse events report	40
4.9 Statistical analysis	41
5 RESULTS	43
5.1 Sample description	44
5.2 Pain assessment	46
5.3 Secondary outcomes.....	48
5.4 Dropouts and adverse events report	51
5.5 Blinding assessment.....	51

6 DISCUSSION.....	52
6.1 Pain perception in Parkinson’s disease.....	54
6.2 Clinical improvement.....	55
6.3 Mechanisms of spinal cord stimulation.....	56
6.4 Differences between theta burst trans-spinal magnetic stimulation and epidural burst spinal cord stimulation protocols.....	60
6.5 Adverse events and blinding.....	62
6.6 Limitations.....	63
7 CONCLUSIONS.....	65
8 ATTACHMENTS.....	67
9 REFERENCES.....	153
APPENDICES.....	186

LIST OF ABBREVIATIONS, SYMBOLS AND INITIALS

bTsMS	- Burst trans-spinal magnetic stimulation
C7	- Seventh cervical vertebra
CGI-I	- Clinical global impression scale-improvement
DBS	- Deep brain stimulation
DN-4	- <i>Douleur neuropathique-4 questionnaire</i>
EEG	- Electroencephalogram
FDA	- Federal drug administration
GPI	- Internal globus pallidus
IASP	- International association for the study of pain
ICD	- Impulse control disorders
iCOMT	- Catechol-O-methyltransferase inhibitors
LGPD	- General Data Protection Law
LRRK2	- Leucine-rich repeat kinase 2 gene
MDS-PD Criteria	- The International Parkinson and Movement Disorders Society proposed Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease
MPTP	- 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
MRI	- Magnetic resonance imaging
MSK	- Mainly musculoskeletal
NCT	- National clinical trial
NMDA	- N-methyl-D-aspartate receptors
NMS	- Non-motor symptoms
NRS	- Numerical rating scale
PD	- Parkinson's disease
PD-PCS	- Parkinson's Disease Pain Classification System
RA	- Rigid-akinetic
RBD	- Rapid eye movement -sleep behavior disorder
SCS	- Spinal cord stimulation
SPECT	- Single-photon emission tomography

SWI	- Susceptibility-weighted sequences
TD	- Tremor-dominant
TENS	- Transcutaneous electric stimulation system
TMS	- Transcranial magnetic stimulation
TRODAT	- Technetium-99m TRODAT-1
TsMS	- Trans-spinal magnetic stimulation
tsRMT	- Trans-spinal resting motor threshold
UKPDSBB	- The United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank
WDR	- Wide dynamic range

LIST OF FIGURES

Figure 1 - Summary presentation of the Parkinson's disease-pain classification system (PD-PCS).	23
Figure 2 - Basal ganglia basic circuit, pain descending modulatory system and neurotransmitter projections to cortical, subcortical and spinal cord structures.....	25
Figure 3 - Basic study design	35
Figure 4 - Step-by-step stimulation montage during bTsMS treatment sessions.....	38
Figure 5 - CONSORT study diagram.....	44

LIST OF TABLES

Table 1 - Demographical profile and baseline assessment characteristics of subjects included in the study	45
Table 2 - Influence of bTsMS on pain response within the first eight weeks.....	47
Table 3 - Number of responders (pain intensity reduction $\geq 50\%$) in each week of study	48
Table 4 - Influence of bTsMS on Clinical global impression scale.....	48
Table 5 - Influence of bTsMS on secondary outcomes related to mood, quality of life, motor symptoms, and pain (intensity, score, and interference on daily activities)	49
Table 6 - Secondary outcomes analysis related to mood, quality of life, motor symptoms, and pain (intensity, score, and interference on daily activities).....	50

RESUMO

Lapa, JDS. *Estudo prospectivo aleatorizado para avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal na dor nociceptiva em pacientes com doença de Parkinson* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: a dor nociceptiva é o tipo mais comum de dor na doença de Parkinson (DP). Afeta negativamente a qualidade de vida dos pacientes e atualmente não há tratamento baseado em evidência para o seu controle. A estimulação medular tipo *burst* tem sido usada para controlar a dor neuropática e, recentemente, demonstrou aliviar também a dor nociceptiva. Neste estudo, hipotetizou-se que a estimulação magnética transespinhal tipo *burst* (bTsMS) reduziria a dor nociceptiva na DP. **Método:** vinte e seis pacientes foram incluídos em um estudo duplamente encoberto, aleatorizado, em grupos paralelos, *sham*-controlado, e o efeito analgésico do bTsMS cervical inferior foi avaliado em pacientes com dor nociceptiva e DP (NCT04546529). Cinco sessões diárias de indução na primeira semana foram seguidas por duas sessões semanais de manutenção realizadas durante mais 7 semanas. O desfecho primário foi o número de respondedores ($\geq 50\%$ de redução da intensidade de dor média nas últimas 24h avaliada em uma escala numérica variando entre 0-10) durante as 8 semanas de tratamento. Sintomas de humor, qualidade de vida, impressão global de mudança e eventos adversos foram avaliados ao longo do estudo. **Resultados:** a amostra de pacientes com DP incluiu 53,8% de homens. O número de respondedores durante as 8 semanas iniciais de tratamento com bTsMS foi significativamente maior no grupo ativo comparado ao grupo *sham* ($p=0,044$), principalmente devido ao efeito da primeira semana de tratamento, quando oito (61,5%) pacientes responderam à estimulação ativa e dois (15,4%) pacientes responderam ao bTsMS *sham* ($p=0,006$). O número necessário para tratar foi 2,2 na primeira semana. O score de sintomas depressivos foi menor ($4,0\pm 3,1$) após o bTsMS ativo comparado ao bTsMS *sham* ($8,7\pm 5,3$) ($p=0,011$). A impressão global de mudança do paciente foi melhor após o bTsMS ativo (70%) comparado com bTsMS *sham* (18,2%) ($p=0,030$). Eventos adversos menores foram relatados em ambos os grupos do estudo durante as sessões de tratamento. Um efeito adverso maior não relacionado ao tratamento ocorreu no grupo ativo (morte por embolia pulmonar). A estratégia de cegamento do estudo foi efetiva. **Conclusão:** a bTsMS proporcionou alívio significativo da dor, além de

melhorar a impressão global de mudança e reduzir os sintomas depressivos na DP neste estudo fase II.

Descritores: Doença de Parkinson; Dor crônica; Medula espinhal; Neuromodulação; Dor nociceptiva; Dor musculoesquelética; Estimulação da medula espinhal.

ABSTRACT

Lapa JDS. *Prospective randomized study to evaluate the efficacy and safety of spinal cord magnetic stimulation in nociceptive pain in patients with Parkinson's disease* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

Introduction: Nociceptive pain is the most common pain type in Parkinson's disease (PD). It reduces the quality of life and there is actually scarce evidence-based treatment for its control. Burst spinal cord stimulation has been used to treat neuropathic pain, and it has recently been shown to reduce nociceptive pain too. Here, we hypothesize that burst trans-spinal magnetic stimulation (bTsMS) can reduce nociceptive pain in PD. **Methods:** The double-blind, sham-controlled, randomized parallel trial included twenty-six PD patients with nociceptive pain, and the analgesic effect of lower-cervical bTsMS was evaluated (NCT04546529). Five daily sessions, in the first week of treatment (induction series), were followed by two-weekly sessions (maintenance series) for more seven weeks. The primary outcome was the number of responders ($\geq 50\%$ reduction of average pain intensity assessed on a numerical rating scale ranging from 0-10) during the eight weeks of treatment. Quality of life, mood, global impression of change, and adverse events were assessed throughout the study. **Results:** The sample of PD patients included 53.8% of men. The number of responders during the initial eight weeks of treatment was significantly higher after active bTsMS compared to sham bTsMS ($p = 0.044$), principally due to the analgesic effect in the first week of treatment, when 8 (61.5%) patients responded to active bTsMS and 2 (15.4%) patients responded to sham bTsMS ($p=0.006$); The number needed to treat was 2.2 at week 1. Depression symptom subscores were lower after active bTsMS (4.0 ± 3.1) compared to sham bTsMS (8.7 ± 5.3) ($p=0.011$). Global impressions of change from patient's belief were improved after active bTsMS (70.0%) compared to sham bTsMS (18.2%) ($p=0.030$). Minor side effects were reported in both groups throughout treatment sessions. One major adverse event unrelated to treatment was described in the active group (death secondary to pulmonary embolism). The blinding strategy was effective. **Conclusion:** bTsMS provided significant pain reduction, besides it improved the global impression of change, and it decreased the depressive symptoms in PD in this phase-II trial.

Descriptors: Parkinson disease; Chronic pain; Nociceptive pain; Musculoskeletal pain; Spinal cord; Neuromodulation; Spinal cord stimulation.

1 INTRODUCTION

Non-motor symptoms (NMS) have been described since the first report on Parkinson's disease (PD). However, NMS have not been explored for a long time¹. Recently, there has been a growing interest in NMS since they are now known to have a substantial impact on functionality and quality of life in PD patients². Among the several NMS, pain is frequently reported by PD patients in all stages of the disease. In addition, it has a significant and important negative impact on quality of life even in early stage of the disease³⁻⁶.

Parkinson's disease is a multisystemic condition and its pathological findings can be identified in extranigral areas, including non-dopaminergic pathways and systems⁷⁻⁹. In fact, there are some NMS that respond to dopamine replacement, while other NMS do not. Dopamine replacement treatment will fail to alleviate most NMS and therapies specifically targeted at these symptoms should be developed to improve quality of life of patients^{10,11}. Pain is a NMS that responds to dopaminergic therapy only in a subgroup of PD patients and there is no correlation between motor improvement and pain relief after dopaminergic or neuromodulatory treatments^{11,12}. Almost half of the patients with PD and chronic pain do not receive drug treatment or physiotherapy because pain is still often underestimated in PD¹¹. The absence of a validated tool for classifying pain

in PD as well as the limited options for pain treatment based on evidence in these patients explains, at least partially, this lack of interest in pain in PD¹⁰. Current pain management recommendations also do not distinguish between different pain mechanisms and specific pain syndromes in PD¹⁰.

Chronic pain, defined as a minimum of three months of pain present on most days, affects approximately 18% of the general population^{13,14}. In PD, chronic pain is present in 20% of PD patients in the early stages of the disease and can reach 80% of patients in advanced stages^{3,15,16}. PD pain can be divided into disease-related and non-disease-related pain. The later refers to chronic pain originating before the appearance of PD and which is not influenced by it, while chronic pain related to PD refers to pain aggravated by PD or *de novo* initiated during the onset of PD symptoms¹⁷. PD-related pain also may be mechanistically classified, according to the *International Association for the Study of Pain (IASP)*, with validation studies carried out. They were categorized into nociceptive, neuropathic, and nociplastic pain syndromes¹⁸. PD-related nociceptive pain is the most frequent pain type and it is present in 55% of the patients, mainly in the trunk and the lower back regions, commonly localized or regional¹⁷. This pain type is associated with levodopa-induced dyskinesias, thus clustering, and moving away from neuropathic and nociplastic pain mechanisms in PD¹⁷.

Epidural spinal cord stimulation (SCS) has been a well-established treatment option for neuropathic pain for decades¹⁹. Initially, the mechanisms of epidural tonic SCS action associated were assumed to be derived from the effects of stimulation on the dorsal column of spinal cord and the modulation

of gate-control of pain²⁰, wherein the stimulation of larger-fiber neurons and inhibitory interneurons (e.g., GABAergic neurons) blocks transmission of nociceptive inputs based on this type of low-frequency continuous stimulation²¹. However, later it was shown that these effects of stimulation on the spinal cord were broader with information processing, affecting extra-lemniscal tracts, including structures located in the anterior portions of the spinal cord²². More recently, new evidence has revealed that with burst waveform, including a stacked pulse paradigm for charge delivery and the reproduction of similar endogenous burst-firing Na⁺ spikes that led on a Ca²⁺-dependent plateau, epidural SCS could alter the function of wide dynamic range (WDR) cells through non-GABAergic mechanisms²¹. Burst epidural SCS stimulation has reached relief of axially localized lumbar pain in addition to the classic improvement of radicular pain^{23,24}.

There is a proposition of preferential influence of burst stimulation on medial spinothalamic pathways with modulation of the affective-emotional dimension of pain, secondary to change in mediodorsal thalamic neuronal burst firing that may project to anterior cingulate cortex and dorsolateral prefrontal cortex for example^{21,23,24}. Indeed, pain has achieved higher relief, in surgically-implanted SCS system, with burst waveforms compared to conventional continuous tonic stimulation in well-designed studies²⁵. Theta-burst brain stimulation has been shown to modulate the neural activity strongly and lastingly²⁶. However, the specific effects of theta burst continuous stimulation on the spinal cord are still not known.

These data led us to conduct a pilot double-blind parallel study to test the safety and potential analgesic effects of theta burst trans-spinal magnetic stimulation (bTsMS) in PD-related nociceptive pain. We hypothesized that the benefits of epidural SCS obtained in non-neuropathic or mixed pain syndromes could be reproduced by non-invasive burst stimulation to the spinal segments by an induced electric current delivered by trans-spinal magnetic stimulation (TsMS).

2 OBJECTIVES

2.1 Main objective

Evaluate the analgesic effects of bTsMS on patients with PD-related nociceptive pain.

2.2 Secondaries objectives

- Evaluate the effects of bTsMS on quality of life.
- Evaluate the effects of bTsMS on Parkinson's disease motor symptoms.
- Evaluate the effects of bTsMS on depressive and/or anxious symptoms.
- Evaluate the effects of bTsMS on global impression of change.
- Evaluate the safety and the possible side effects of bTsMS.

3 REVIEW OF LITERATURE

3.1 Historical aspects of Parkinson's disease

Parkinson's disease was first described, as a neurologic disease, by James Parkinson in *An Essay on the Shaking Palsy* in 1817²⁷. Jean-Martin Charcot introduced the term Parkinson's disease, at the end of the 19th century, after a detailed characterization of its main features (bradykinesia, rigidity, and tremor) and he proposed deference to Parkinson²⁷.

Charcot wrote about the cardinal motor symptoms (1872, p. 7 *Leçon 21*)²⁸:

More commonly, muscular rigidity only comes on or predominates in the most advanced stage of paralysis agitans. Yet, long before rigidity actually develops, patients have significant difficulty performing ordinary activities; this problem relates to another cause. In some of the various patients I showed you, you can easily recognize how difficult it is for them to do things even though rigidity or tremor is not the limiting feature. Instead, even a cursory exam demonstrates that their problem relates more to slowness in execution of movement rather than to real weakness.

The damage of substantia nigra was initially related to PD by Edouard Brissaud in 1895, and it was validated by Constantin Trétiakoff in 1919²⁹. A complete description of brain stem regions affected by Parkinsonism was performed by Greenfield and Bosanquet in 1953³⁰. Dopamine deficiency as a PD hallmark was described in the mid-twentieth century³¹.

The first well-established treatment for PD was anticholinergic drugs in herbal sources developed by Charcot and collaborators to treat mainly tremors³¹. Hornykiewicz³² suggest a test with levodopa in PD in 1961, and

Birkmayer treated patients with initial good results. Posteriorly, studies confirmed that levodopa, a dopamine precursor, could be used as standard treatment, and other medications as dopamine agonists and catechol-O-methyltransferase inhibitors (iCOMT) were also developed to treat motor symptoms³³.

The neurosurgical treatments of PD were applied by Leriche as early as 1912, and pallidotomy and thalamotomy were introduced in the mid-twentieth century³⁴. After levodopa replacement treatment, the surgical treatments were put aside, and with the onset of motor complications refractory to dopaminergic treatment, ablatives and new neuromodulation invasive treatments were retaken³⁵.

3.2 Epidemiology

PD is the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's disease³⁶. Crude prevalence rate estimates the disease ranged from 65.6 to 12,500 per 100,000, and annual incidence estimates ranged from 5 to 346 per 100,000 in a Europe population-based study review³⁷. Those variations were mainly secondary to differences in diagnostic criteria and age distributions³⁷. PD reaches a prevalence of approximately 1% of the population over 60 years³⁸. There is a large increase in the incidence of PD in every region of the world in the last years³⁹. In Brazil, a study carried out in Minas Gerais, showed prevalence rates of 3,3 % of PD in a cohort of subjects over 64 years⁴⁰.

Aging is the most important risk factor for PD⁴¹. In general, there is more risk of developing PD in men than women⁴². Cigarette smoking and coffee consumption are inversely proportional to the risk of developing PD^{43,44}. Those last findings are associated possibly with nicotine which increases enzymatic activity and cleanses toxins, and with adenosine antagonist that works as an inhibitor of lesions in PD animal models^{43,44}. Physical activity has at least a moderate protective effect for PD, and it reduces the progression and severity of the disease^{45,46}.

The risk of death in PD is close to three times more than in normal controls⁴⁷. The average survival after diagnosis of PD is 9.1 years and it decreases by approximately 5% annually in PD patients^{48,49}. Dementia, more severe motor impairment, late-onset PD symptoms or older age, and postural instability-gait difficulty phenotype were important independent predictors of mortality^{47,49}.

Genetical and environmental factors are combined in the pathogenesis of PD⁵⁰. The multifactorial theory is based on more incidence of disease in people with relatives with PD than people without familiar history and mutations in the leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) gene, which represents the common cause of genetic PD, while there is parkinsonism related to neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), and to occupational pesticide use, for example⁵¹⁻⁵⁴.

3.3 Pathophysiology

The pathogenesis of PD is complex and not completely understood. The neuronal death pathway is the result of genetic and environmental factors⁵⁰. Lewy bodies are the main hallmark of PD, and they are formed by alpha-synuclein aggregates, classically in nigral dopaminergic cells^{55,56}. However, PD is a multisystemic disease and its associated pathological findings can be identified in extranigral regions including non-dopaminergic systems. There is also aberrant alpha-synuclein in cell processes, mostly axonal, called Lewy neurites, that represents an important component of neuropathology^{7,8,57}.

In general, there are mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation with microglial activation, and alpha-synuclein-driven inflammation, besides Lewy body formation that may lead to neuronal death in PD^{55,58-61}. Most of those studies were conducted in animal models, and there are still several gaps and doubts about the pathogenesis.

Braak's PD staging hypothesizes the predictable pathway that the Lewy pathology propagates from the peripheral to the central nervous system⁶². The neurodegenerative process advances with the toxic effect of misfolding and aggregation of alpha-synuclein⁶³. Another theory shows that a disease may begin with the predominant involvement of the autonomic peripheral nervous system or substantia nigra⁶⁴.

The neuronal loss is more prominent in substantia nigra *pars compacta*, principally in the caudal and ventrolateral regions⁶⁵. This neuropathologic substrate in PD is related to the presence of Lewy body with progressive spread⁵⁹. The selective midbrain dopaminergic neurons

vulnerability may be correlated with abnormally high concentrations of alpha-synuclein, which induces probably oxidative stress with prominent regional injury⁶⁶. In the early-stage PD, the decrease of dopamine stimulates the increase of striatal dopaminergic cells, and this compensatory change is probably more efficient in young PD patients than in old PD patients⁶⁷. The depletion of dopaminergic terminals begins in the dorsal and caudal putamen and posteriorly affects the ventral putamen e caudate nucleus with a reduction of dopamine uptake in the striatum⁶⁵. There is a loss of approximately 30% of dopaminergic neurons of the substantia nigra and up to 60% of their axon terminals, at the time of initial PD diagnosis⁶⁸.

3.3.1 Circuits pathophysiology

There are several neuronal circuits affected by PD^{69,70}. Initially, the Lewy pathology reaches dopaminergic and serotonergic circuits with nigral neurons and raphe neurons severely affected⁷⁰. In late stages, cholinergic neurons from basal prosencephalon and other circuits are involved too⁷¹. The cardinal motor symptoms and the diverse neurologic non-motor symptoms (NMS) result on the spread of alpha-synuclein aggregates frequently from the olfactory bulb, the dorsal motor nucleus of the vagal nerve through the substantia nigra to the neocortex^{72,73}. The main PD clinical subtypes are rigid-akinetic (RA) and tremor-dominant (TD), which have different patterns of involvement in striatal and cerebello-thalamocortical pathways⁵⁶. There are several modifications in connectome among brain areas in PD concerning healthy subjects with dysfunctional connectivity⁷⁴.

The parallel circuit model describes the flow of the sensorimotor, associative, and limbic information at the same time by different loops in specific regions of each basal nucleus⁷⁵. Normal motor activity is the consequence of complex modulation with input integration and output focus in the sensorimotor loop and surrounds inhibition within subcircuits to decrease unwanted motor programs^{76,77}.

In PD, the classic motor circuit loses the ability to filter afferent and efferent information, with the loss of normal modulation of movement⁵⁶. There is a decrease in the firing of dopamine D1 receptors and an increase in the firing of dopamine D2 receptors in striatal medium spiny neurons due reduction of dopamine in the nigrostriatal pathway⁷⁸. This imbalance causes predominant indirect pathway activity with the development of hypokinetic syndrome (bradykinesia and rigidity)⁷⁸. The main basal nucleus output is globus pallidus pars interna, which has increased activity, leading to excessive cortical inhibition⁷⁸. The beta-band oscillation is the neurophysiological hallmark of PD secondary to full loop hyper synchronization⁷⁹. The rigid-akinetic symptoms are directly proportional to the magnitude of oscillation, and dopamine replacement suppresses the beta-band oscillation⁷⁹.

The rest tremor, in PD-TD, seems to be related mainly to damage to the retrorubral A 8 field, which projects to the ventromedial thalamus and prefrontal cortex⁵⁶. This finding does not appear in PD-RA. Still, the tremor in PD may be related to a functional imbalance between the gabaergic and dopaminergic pathway in internal globus pallidus with dopamine levels

normal, besides studies that show dysfunction of cerebellum and connections as a component of the pathogenesis of rest and postural tremor⁸⁰. PD Patients com RA subtype have more burden of Lewy pathology than PD-TD with early and more important cognitive impairment and bradykinesia⁸¹. Levodopa-induced dyskinesia happens in PD patients as a motor complication. This complication is frequently related to increased glutamatergic activity with abnormal N-methyl-D-aspartate receptors (NMDA) transmission, and increased dopamine sensibility of striatal cholinergic neurons^{82,83}.

3.4 Clinical diagnosis

The definitive PD diagnosis is only obtained through neuropathology, however, it is very important to reach the major diagnostic accuracy with clinical criteria⁸⁴. In the practice, clinical aspects of PD are fundamental for guiding physicians. The first formal diagnostic criteria for PD was *The United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* (UKPDSBB) which includes three steps, the characterization of parkinsonian syndrome initially, after the exclusion of other causes for parkinsonian, lastly the presence of supportive criteria as prospective levodopa response and disease progression evaluation⁸⁵. In UKPDSBB, there are several limitations as only motor symptoms are included, and any cognitive impairment, besides genetic factors that challenge the PD diagnosis. These concepts are no longer accepted nowadays⁸⁶.

Recently, *The International Parkinson and Movement Society* proposed *Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease (MDS-PD Criteria)*⁸⁷. The new criteria maintain motor symptoms as a cardinal presentation with bradykinesia plus rest tremor and/or rigidity. The postural instability is a feature of parkinsonism, but it is not expected at early PD, so this characteristic does not participate in the criteria. The non-motor manifestations and laboratory are included too^{86,87}. Chart 1 shows MDS-PD criteria.

Chart 1 - Diagnostic criteria for Parkinson's Disease

Criteria for parkinsonism
Bradykinesia plus at least one of rigidity and/or rest tremor
Supportive criteria
Clear and dramatic positive response to dopaminergic therapy
Rest tremor of a limb
Presence of levodopa-induced dyskinesia
Presence of either cardiac sympathetic denervation on metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy or olfactory loss
Red flags
Fast progression of gait problems, demanding commonly wheelchair assistance within 5 years of onset
There is no evidence of the progression of motor symptoms or signs over 5 or more years
Early bulbar impairment, defined as one of severe dysphonia, dysarthria or severe dysphagia within the first 5 years of disease
Inspiratory respiratory dysfunction defined as either diurnal or nocturnal inspiratory stridor or frequent inspiratory sighs
Severe autonomic dysfunction in the first 5 years of disease
Recurrent (>1/year) falls because of impaired balance within 3 years of onset
The presence of disproportionate anterocollis (dystonic in nature) or contractures of hand or feet within 10 years of onset
There are no non-motor symptoms despite 5 years of disease duration
Unexplained pyramidal signs
Parkinsonism remains bilateral and symmetric throughout the course of the disease.
Absolute exclusion criteria
Undoubted cerebellar abnormalities on examination or cerebellar oculomotor abnormalities
Downward vertical supranuclear gaze palsy, or selective slowing of downward vertical saccades
Diagnosis of probable behavioral variant frontotemporal dementia or primary progressive aphasia within the first 5 years of disease
Parkinsonian features limited to the lower limbs for more than 3 years
Treatment with a dopamine receptor blocker or a dopamine-depleting agent in a dose and time-course consistent with drug-induced parkinsonism
No clinical response to high-dose levodopa despite at least moderate severity of disease
Undoubted cortical sensory loss (ie, graphesthesia, stereognosis), clear limb ideomotor apraxia, or progressive aphasia
Normal functional neuroimaging of the presynaptic dopaminergic system

Adapted from Postuma *et al.*⁸⁷, and Li *et al.*⁸⁸.

There are two levels of certainty related to PD diagnosis from MDS-PD criteria after parkinsonism confirmation. Clinically established PD (maximized specificity with reduced sensitivity) demands no red flags, the absence of absolute exclusion criteria, and at least two supportive criteria while clinically probable PD (balance between sensitivity and specificity) demands the absence of absolute exclusion criteria, and supportive criteria to counterbalance at most two red flags⁸⁶⁻⁸⁸.

Neurologic NMS are frequently present in PD, showing the complexity and heterogeneity of the neurodegenerative process. In the Prodromal phase, olfactory loss, constipation, rapid eye movement-sleep behavior disorder (RBD), depression, and anxiety are considered relevant markers that may help to diagnose PD⁸⁹.

The neuroimaging in PD includes functional and morphological techniques to auxiliate in the early diagnosis⁹⁰. A structural imaging as magnetic resonance evaluate secondary causes of parkinsonism and specific findings of atypical parkinsonism⁹⁰. Recently, advances in magnetic resonance imaging (MRI) techniques, that include the introduction of high-field 3 and 7 tesla MRI, and the development of newer MRI sequences led to improved spatial resolution and contrast with possibility to evaluate early substantia nigra pathology in PD e other degenerative parkinsonisms⁹¹. The nigrossome-1, for example, is a hyperintense structure in the dorsolateral region of substantia nigra pars compacta mainly seen on susceptibility-weighted sequences (SWI). In pathological studies with neurodegenerative parkinsonism, the highest neuronal loss was found in nigrossomo-1. Poor

visualization of dorsolateral nigral hyperintensity (DNH) on imaging at least 3 tesla is consistent in PD patients with higher sensibility, specificity, and accuracy, but it cannot differentiate from atypical parkinsonian syndromes⁹². Functional imaging discriminates non-degenerative parkinsonism, besides trying to differentiate etiologies of degenerative parkinsonism with limitations⁹⁰. Brain single-photon emission computed tomography (SPECT) with radiotracer technetium-99m TRODAT-1 (TRODAT), for example, is an imaging method based on nuclear medicine molecular, that aims analyze the functional integrity of dopaminergic systems from striatal region. SPECT is frequently used because of its availability and cost-effectiveness, while TRODAT selectively binds dopamine transporter (DAT), which is pre-synaptic dopaminergic nerve terminal. The SPECT with TRODAT is principally useful in distinguish between synucleidopathies and secondary parkinsonism, whereas DAT is decreased in degenerative parkinsonism⁹³. However, specific protocols might help to differentiate Parkinson's disease from the other parkinsonian syndromes^{90,94}.

3.5 General non-motor symptoms

The spread of Lewy pathology to cholinergic, and noradrenergic, besides nigrostriatal systems is related to NMS, mainly in the brainstem, in different PD phases⁹⁵. The NMS are increasingly recognized as very common components of PD with an important negative impact on quality of life^{96,97}. In general, they encompass pain, psychiatry and cognitive problems, sleep disturbances, and autonomic dysfunction⁹⁶. NMS has already been present in over 20% since early PD and ones may fluctuate as motor symptoms⁹⁸. Patients with RA-PD have not only a great amount of it but also more intense NMS than other subtypes⁹⁸.

Cognitive dysfunction is a common problem in PD patients, principally executive dysfunction and other deficits such as disturbances of attention, verbal fluency, visual-spatial ability, and memory impairments^{99,100}. These alterations are related to the decoupling of the frontal lobe-striatum loop, and posterior cortical dysfunction¹⁰⁰. At the time of PD diagnosis, up to 19% of patients present mild cognitive impairment¹⁰¹. Dementia will affect 83% of PD patients after 20 years of the disease¹⁰². Cognitive dysfunction is devastating NMS in PD with the reduction of patient functionality, and it also compromises the well-being of the family¹⁰⁰. Predictors of PD dementia are RBD, hallucination, advanced age, and motor symptoms progression¹⁰³. Behavioral changes also happen frequently in PD patients. Anxious and depressive symptoms may appear at any time of PD, including prodromal disease, and they get worse with the wearing off phenomenon. Apathy reaches up to 40% of PD patients with marked indifference¹⁰⁴.

Sleep disturbances have high prevalence in PD¹⁰⁵. Insomnia is commonly due to sleep fragmentation with multifactorial origin. RBD is a classic parasomnia characterized by loss of atonia with movements during REM sleep and recurrent nocturnal dream enactment behavior. RBD predisposes to risk of trauma for the patient and their partner¹⁰⁵. It is important harbinger of alpha-synucleinopathy, and up to 90% of PD patients may develop it^{105,106}.

In general, excessive daytime sleepiness and impulse control disorders (ICD) may be related to dopamine agonist treatment^{107,108}. Impulsive behaviors include pathological punding, gambling, binge eating, compulsive buying, and hypersexuality¹⁰⁸. The main risk factors for ICD are personal or family history of drug abuse, male gender, and young patients¹⁰⁹.

Several autonomic dysfunctions may happen in PD. Symptomatic orthostatic hypotension is present in a minority of patients with unspecific clinical presentations¹¹⁰. Gastrointestinal dysfunctions include dysphagia, gastroparesis, and constipation¹¹¹. Dysphagia is directly related to the risk of developing aspiration pneumonia. Urge incontinence secondary to detrusor overactivity, and erectile dysfunction are common problems in PD¹⁰⁴.

3.6 Pain in Parkinson's disease

James Parkinson portrayed the pain in PD in 1817 in his original work *An Essay on the Shaking Palsy* (1817, p. 51)^{112,113}:

[...] the writer of these lines was called to a female about forty years of age, complaining of great pain in both the arms, extending from the shoulder to the finger ends. She stated, that she [...] was not benefited by any of the medicines which had been employed [...] leaving both the arms and hands in a very weakened and trembling state.

Chronic pain affects up to 20% of PD patients in the early stages of the disease however, it may be present in 80% of patients in later stages^{3,15,16}. The pain greatly reduces the quality of life even in early-stage disease³⁻⁵. Dopaminergic replacement improves pain in only a few PD patients, and there is a poor correlation between motor improvement and pain relief with dopaminergic or invasive neuromodulatory treatments^{11,12}. A survey brought the pain as one of most troublesome symptoms in the perception of patients in all stages of the disease¹¹⁴.

Most forms of pain appear after the onset of motor symptoms, except shoulder pain, which may precede the PD diagnosis³. Generally, the pain is worse in the hemibody more affected by motor symptoms¹¹⁵.

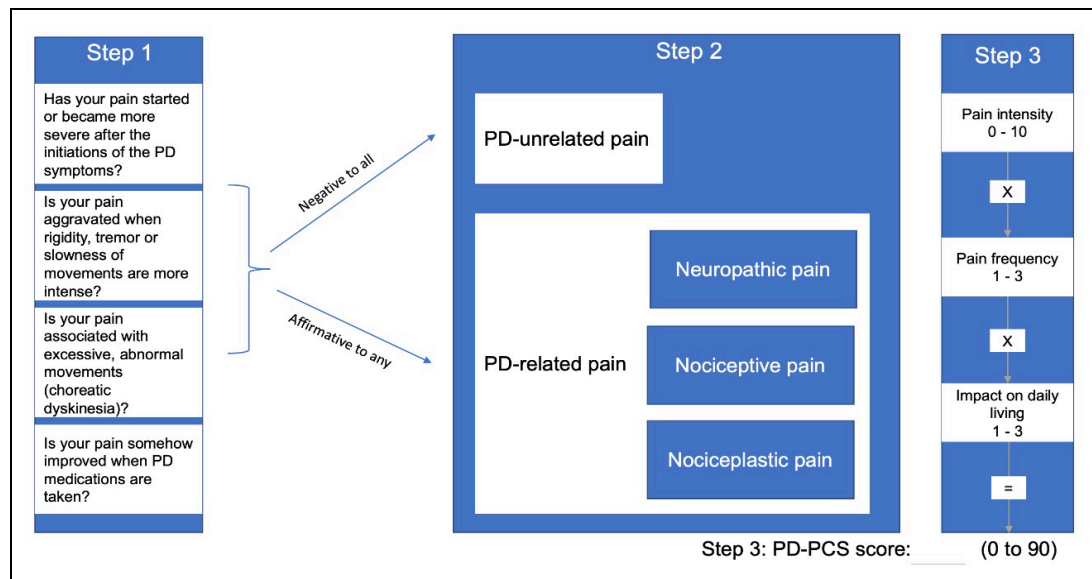
PD pain is divided into pain unrelated to PD and pain related to PD. The latter refers to chronic pain aggravated by PD or *de novo* pain appearing during disease installation, while PD-unrelated pain refers to previous chronic pain that is not influenced by PD¹⁷.

Classically, Ford¹¹⁶ classified the pain in PD as musculoskeletal, dystonic, radicular/neuropathic, central or primary pain, and akathisia. More recently, other pain classifications in relation to PD were developed as King's PD pain scale, and Parkinson's Disease Pain Classification System (PD-

PCS)^{17,117}. The PD-PCS is composed of steps, which include evaluating if the pain is related to PD, followed by the definition of pain mechanisms, and pain subtypes, besides the severity score (Figure 1). The advantages of PD-PCS in relation to King's PD pain scale are to include pain non-related to PD and to clearly discriminate chronic pain. Furthermore, PD-PCS brought an important contribution to separate pain subtypes based on pain mechanisms¹⁷.

The nociceptive pain related to PD was present in 55% of patients, while nociplastic pain in 22%, and neuropathic pain in 16% in a multicentric study¹⁷. Nociceptive pain has origin from lesion of non-neural tissues, with excessive and prolonged activation of nociceptors. Motor fluctuations marked by off period, including painful rigidity and off-period dystonia, and dystonic spasms secondary a several types of dyskinesia compromise the musculoskeletal system. Myofascial pain syndrome, coat hanger syndrome (neck pain in hypotension), and localized pain (e.g., osteoarthritis) are common diagnosis related to musculoskeletal pain. Neuropathic pain is an important cluster of pain secondary to neural damage, defined as central or peripheral origin based on neurological exam and topographic diagnosis¹⁷. DN-4 ≥ 4 has high sensibility and specificity for detecting neuropathic pain¹¹⁸. Nociplastic pain encompasses characteristics from dopaminergic agonist withdrawal syndrome and dopamine dysregulation syndrome. Neuropsychiatric symptoms from non-motor fluctuations include flares of sweating, dysphoria, and motor agitation associated with pain deeply located (face or abdomen), often poorly localized and very variable. Leg motor restlessness is included here when neuropathic component is not important¹⁷.

There are no validated criteria for central pain in PD, and the diagnosis remains of exclusion¹¹⁹. The clinical suspicion is based on poor pain defined in uncommon regions such as abdominal, oral, and genital with associated autonomic symptoms and partial response to levodopa^{120,121}.



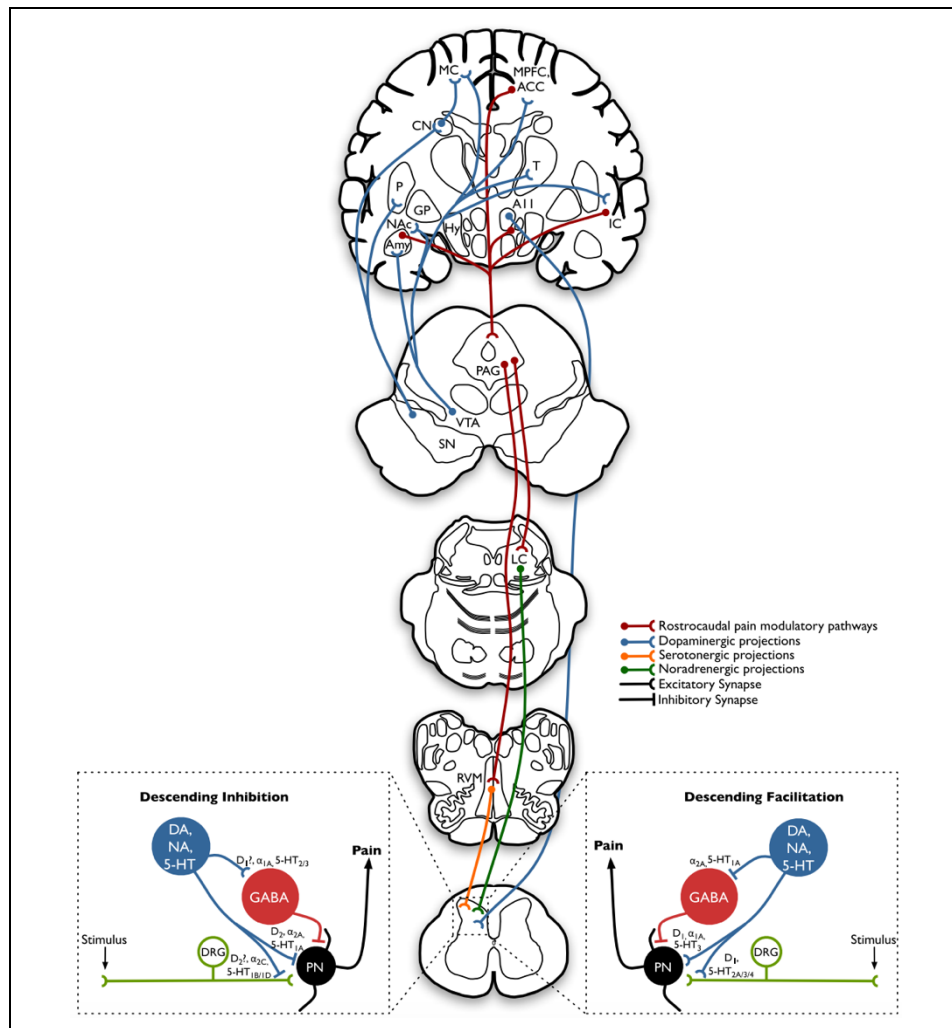
DN-4, *Douleur Neuropathique-4 questionnaire*; PD, Parkinson's Disease, Adapted from Mylius *et al.*¹⁷

Figure 1 - Summary presentation of the Parkinson's disease-pain classification system (PD-PCS). In the first step, the pain is evaluated if it has relationship with Parkinson's motor symptoms, including dyskinesia, and dopaminergic replacement, according to four questions. If a single question has an affirmative answer, the pain will be considered PD-related. Pain may be related to PD, directly as *de novo* pain related to disease onset or its reduction secondary to motor symptoms treatment, and indirectly as previous chronic pain aggravated by Parkinson's symptoms. Pain is considered unrelated to PD (neither provoked nor worsen by the disease) when the answers are negatives for all questions and it should be treated as in the general population. In the second step, the PD-related chronic pain must be classified into nociceptive, neuropathic, or nociplastic mechanistic descriptor to allow treatment based on pain pathophysiology. Neuropathic pain was deemed present with DN-4 ≥ 4 (positive), distinguishing central from peripheral neuropathic pain depending on neurological topographic diagnosis while nociceptive pain was characterized by localized pain, painful palpation of musculoskeletal structures (muscles, tendons, and fascia), and pain related to motor fluctuations and dyskinesias. Nociceplastic pain had DN-4 negative as nociceptive pain with poorly localized pain, and with non-motor neuropsychiatric symptoms related to hiper(or hypo)dopaminergic fluctuations predominate. The score described in the last step was developed to measure the severity of pain, including aspects such as intensity of pain, pain Interference on daily living, and pain frequency for each pain type, besides it follows up the effectiveness of treatments.

3.6.1 Pathophysiology of pain in PD

Pain related to PD is clearly not secondary to the severity of motor symptoms¹²². The abnormal pain processing happens mainly at a central level, and it is associated with sensitization of pain pathways and decreased inhibition of descending inhibitory control system¹²³. There is a complex interaction among dopaminergic and non-dopaminergic systems to the development and perpetuation of pain in PD¹²⁴.

The dopaminergic pathway includes at least the nigrostriatal and mesocorticolimbic pathways. The nigrostriatal pathway encompasses the integration and control of sensorimotor function, and it is classically affected in PD. The mesocorticolimbic pathway reaches the nucleus accumbens, amygdala, prefrontal cortex, and anterior cingulate cortex from the ventral tegmental area of the midbrain^{122,124}. These dopaminergic pathways comprise brain areas related to pain processing with the possibility of motor and sensory neuromodulation secondary to dopamine action (Figure 2).



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.

Printed from Cury *et al.*¹²² with permission of publisher John Wiley and Sons

Figure 2 - Basal ganglia basic circuit, pain descending modulatory system and neurotransmitter projections to cortical, subcortical and spinal cord structures. 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

Dopamine may influence pain perception dynamically in PD patients¹²². In general, there were reduced non-painful mechanical thresholds and decreased mechanical and thermal pain thresholds compared to healthy volunteers in the off medication state¹². The functional neuroimaging in off medication state also showed increased activity in the insular, anterior cingulate, and prefrontal areas related to the pain matrix¹²⁵. The treatment for motor symptom control as a levodopa replacement and deep brain stimulation may restore pain thresholds toward normal values^{126,127}. However, there is not a strong correlation between pain relief, and reduction of motor symptoms of PD after dopaminergic or neuromodulatory treatments, and these interventions may interact with motor symptoms and pain by different mechanisms¹².

The monoaminergic systems as serotonergic and noradrenergic pathways also are important in pain processing in PD^{124,128}. The coeruleus complex and raphe nuclei are brainstem regions affected by Lewy pathology, and impairment of these component structures of descending pain pathway are related to hyperalgesia in PD^{128,129}. The experimental study shows that dysfunction of descending noradrenergic system may play an important role in PD-associated pain, and an initial study demonstrated that dual-action antidepressants with inhibition of serotonin and norepinephrine reuptake may be effective at treating pain in PD^{130,131}. The role of opioid system has been little studied in pain in PD, despite it is classically evolved in the modulation of the nociceptive pathway¹³².

There is the integration of several afferents from cortical and thalamic areas within the basal nuclei and the sensitive input also undergo by this circuit^{133,134}. The different loops carry affective and discriminative pain information as from the spinal cord, parietal, sensorimotor, orbitofrontal, dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex, and basal nuclei send the feedback for other cortical regions¹³⁵. For example, the caudate nucleus is evolved in avoidance behavior to pain, the nucleus accumbens may modulate the processing of emotional salience of pain, and the stimulation of globus pallidus pars interna and of the subthalamic nucleus can decrease neuropathic pain and nociceptive pain, respectively^{122,136-138}. In chronic pain, a study showed decreased connectivity between ventromedial prefrontal cortex and basal nuclei¹³⁹.

3.7 Therapies and its limitations

3.7.1 Conventional therapies

There are still no disease-modifying pharmacologic treatments for PD^{140,141}. The symptomatic therapy should be started when any disability appears, and the patient should not tolerate a reduction in the quality of life¹⁴⁰. Several medications in different formulations, including levodopa, dopamine agonists, monoamine oxidase-B inhibitors, amantadine, and iCOMT, are used for treating motor symptoms in PD¹⁴². The levodopa replacement has the best rate of motor symptom control, and the start of this medication may not be delayed¹⁴⁰. Typically, levodopa is the first option mainly in elderly PD patients, patients with cognitive and behavioral problems, and patients with jobs related to complex motor skill activities¹⁴³. Regardless of the medication in use, the

increase of dose must be performed to reach improvement of functionality, but minding possible side effects¹⁴¹. The beneficial response to dopaminergic therapy is dramatic with adequate dose and time for PD diagnosis, and no response guide to atypical parkinsonism⁸⁷.

As the disease progresses, in general, PD patients will need in general medication combinations to treat motor symptoms¹⁴². The therapeutic window narrows over time, and PD motor complications develop¹⁴². Motor fluctuations happen due to wearing off phenomenon, and there are several strategies to manage, including increase or fractionation of daily levodopa dosage, and inclusion of iCOMT, monoamine oxidase–B inhibitors, or dopamine agonists¹⁴⁰. Nocturnal akinesia may get better with a bedtime dose of controlled-release levodopa. Another motor complication is dyskinesia, iCOMT may worsen this symptom, and amantadine or clozapine can improve the dyskinesia^{140,141}. Painful dystonia may develop in off periods and biphasic dyskinesias, and they may respond to an increase or fractionation of daily levodopa dosage¹⁴⁴. Rehabilitation is an important adjunct therapy, including physiotherapy, formalized pattern exercises, speech therapy, and occupational therapy^{141,145}.

Pain treatment in PD is also a challenge. It is often ignored by physicians, and almost half of the patients do not receive medications or rehabilitation^{3,15,16}. Currently, the recommendations of the movement disorders society for the treatment of pain in PD do not distinguish among different pain mechanisms, and there are rare options with limited evidence¹⁰. The dopaminergic treatment improves pain in only 30% of PD patients¹¹. Different double-blind, randomized, placebo-controlled studies

with duloxetine, rotigotine or prolonged-release oxycodone-naloxone did not show significant improvement of pain in PD¹⁴⁶⁻¹⁴⁸.

3.7.2 Neuromodulatory therapies

Deep brain stimulation (DBS) should be indicated for debilitating tremors, and for motor complications refractory to the optimal available medical treatment, aiming to improve the motor symptom control and the quality of life in PD patients¹⁴⁵. DBS of the subthalamic nucleus (STN), and the internal globus pallidus (GPi) decreased motor symptoms severity by approximately 50% and 36% respectively, in a multicenter study, with the maintenance of effect at least for 5 years with reduction of the magnitude of improvements over time^{149,150}. In STN DBS, there were improvements of 85% in tremor, of 66% in rigidity, and 38% in bradykinesia¹⁵¹. A meta-analysis of randomized trials showed similar motor benefits between STN and GPi stimulation¹⁵².

Among NMS, STN DBS decreases the prevalence of pain by approximately 50%, and pain scores were reduced by 40% from baseline in PD patients implanted with STN DBS or GPi DBS, and chronic pain in a systematic review with meta-analysis^{12,153}. There is no clear association between motor improvement and pain relief after dopaminergic replacement or neuromodulation¹².

Pain management in PD may include other exiguous non-pharmacological treatments such as neuromodulation, and surgical interventions¹⁵⁴. Recently, the PD-PCS brought the proposal of treatment

oriented by pain pathophysiology¹⁷. For example, nociceptive pain is the most frequent subtype in PD patients, mainly musculoskeletal (MSK) pain in nature, and its treatment is commonly overlooked¹⁷. In a previous study with non-invasive brain stimulation, MSK pain in PD was treated with high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (TMS) over the motor primary cortex with relief of pain, improvement of motor symptoms, and reduction of mood symptoms¹⁵⁵.

Another classic surgical neuromodulation technique is the epidural SCS, which was also used for treating neuropathic pain in PD, reaching satisfactory pain control, mainly with burst stimulation¹⁵⁶. That study also showed improvement of gait symptoms with epidural SCS¹⁵⁶, and recently, an open-label study showed similar results, mainly in freezing of gait, with non-invasive magnetic stimulation of the spinal cord over the fifth thoracic vertebra¹⁵⁷. Epidural SCS has been used to treat several pain syndromes for decades¹⁵⁸. The new types of waveforms and their combinations to treat chronic pain upgraded the anterior good results of epidural SCS tonic stimulation¹⁵⁹. There are several segmental, and supraspinal potential mechanisms to explain the spinal effects of stimulation. The gate control theory describes the first model to explain pain control that would be related to specific activation of large fibers of the dorsal column²⁰. Lately, spinal cord stimulation with burst waveforms did not show an influence on the dorsal column function, and there was a major impact on WDR neurons and medial pathways associated with descending modulatory systems^{23,160}. There are still no studies with non-invasive spinal stimulation to treat chronic pain.

4 METHODS

4.1 Patients

This study was approved by ethics Board of the research committee (Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa, *CAPPesq*, do *HC-FMUSP*), (protocol number 36024620.8.0000.0068, Attachment A), which was registered on clinicaltrials.gov (NCT04546529). Also, with strict compliance with regulations of the General Data Protection Law (LGPD), results of investigations, as well as personal information of participants was not disclosed to third parties in any way, whether telephonic, electronic, or any other, except in the form of anonymous scientific tables and graphs. Data obtained in the study were tabulated in an Excel sheet and submitted to statistical analysis maintaining anonymization (Attachment B).

PD patients with chronic nociceptive pain related to the disease were recruited from outpatient movement disorders clinics near to the *Hospital das Clínicas*, University of São Paulo, between July 2020 and May 2021¹³. The sampling method used in this study was convenience sampling, that is a type of non-probability sampling technique.

Idiopathic PD was diagnosed based on the 2015 MDS-PD Criteria⁸⁷, and PD patients were included regardless of disease severity. Nociceptive pain was diagnosed according to the PD-PCS by two independent researchers and reviewed by an expert¹⁷. All patients provided informed consent to participate in the study (Attachment C).

The inclusion criteria were adults (18-85 years) with PD-related nociceptive pain persisting for more than 3 months and present most of the days. The average pain intensity (24h) score had to be $\geq 4/10$ on a numerical rating scale (NRS). Exclusion criteria were pregnancy, breast feeding women, presence of defined chronic neuropathic pain according to IASP grading system for neuropathic pain and a positive *Douleur Neuropathique-4 questionnaire* (DN-4), previous diagnosis of dementia, known major psychiatric disorders (as assessed by the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition), history of substance abuse, or work litigation issues^{17,161,162}. During the period of study, patients were discouraged to modify dose or to include new medication for treating pain or motor symptoms without previously notifying the researchers.

Demographic and clinical information about the patient was collected at the inclusion visit, including physical examination to confirm PD and the presence of nociceptive pain. This initial evaluation was performed on movement disorders or functional neurosurgery outpatient clinic at *Instituto Central*, University of São Paulo.

4.2 Sample size

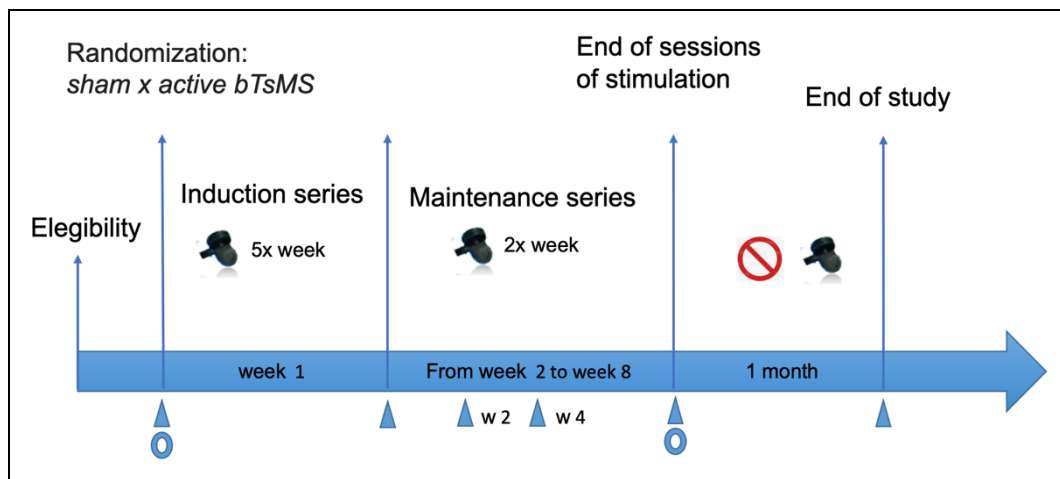
The sample size was determined with G*Power 3 software, based on preliminary studies¹⁵⁷. To detect a difference in average pain relief, assessed by NRS, comparing sham bTSMS, and active bTsMS, and to reach 80% power with an alpha of 0.05, considering an effect size of 0.35¹⁵⁷, twenty subjects were required. The loss rate was considered 25%.

4.3 Experimental design

This is an exploratory randomized, double-blind, sham-controlled, and pilot parallel trial that investigated the analgesic effects of active versus sham bTsMS in nociceptive PD-related chronic pain.

Participants were allocated into groups that either received bTsMS in a prolonged continuous theta burst stimulation or sham stimulation over the seventh cervical vertebra (C7) in the midline. They were randomly assigned to groups in a 1:1 ratio (using <https://www.random.org/sequences>), and the randomization sequence was stored in a sealed opaque envelope and was only revealed to the researchers responsible for the administration of bTsMS, and who had no other role in the study and were not allowed to interact with patients except for strictly stimulation-related communications.

Patients underwent active or sham bTsMS sessions for eight weeks in non-invasive neuromodulation laboratory at *Instituto de Psiquiatria*, University of São Paulo. In the first week, stimulation sessions were performed daily for five consecutive days (induction series) followed by two sessions weekly (maintenance series) for seven more weeks. At the end of the eighth week, full clinical and pain tools, besides evaluation of secondary outcomes was performed again on movement disorders or functional neurosurgery outpatient clinic at *Instituto Central*, University of São Paulo. Patients were followed for four additional weeks after the last treatment session for safety and assessed on until the 12th week from study initiation by a phone call (Figure 3) (Attachment D).



W: week; bTsMS: Burst trans-spinal magnetic stimulation

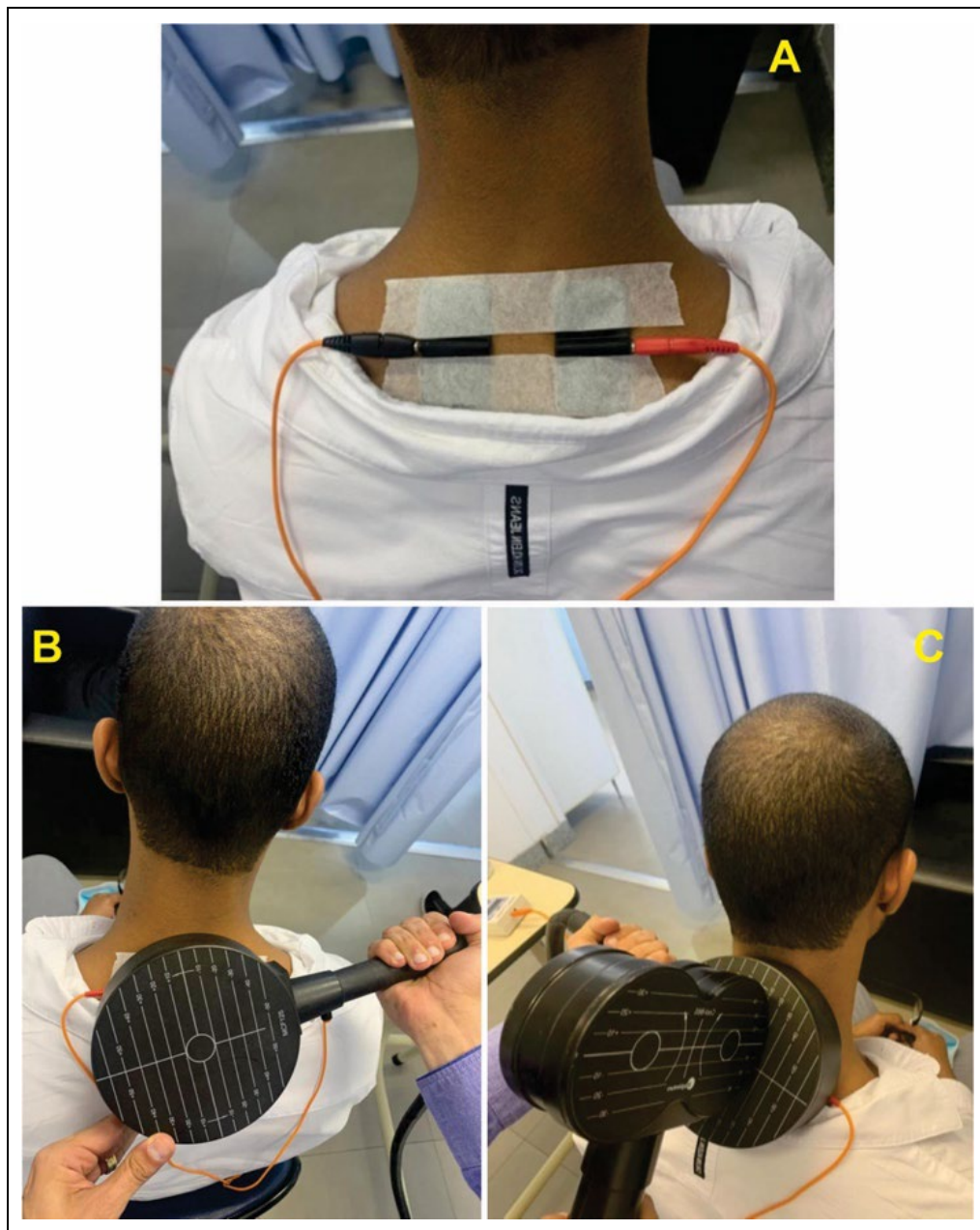
Figure 3 - Basic study design. Triangles represent assessment of pain intensity and adverse events. Circles represent full clinical and pain assessments and evaluation of secondary outcomes. Coil image represents session of treatment.

4.4 Burst trans-spinal magnetic stimulation

The trans-spinal resting motor threshold (tsRMT) was determined before the first session with patients positioned in an armchair, relaxed, in a sound-attenuated room by delivering TsMS pulses (ie, edge of the circular coil) over the C7 vertebral segment with a circular-shaped coil (MCF-125 coil with static cooling, MagVenture, Farum, Denmark) connected to a MagProX100 machine (MagVenture, Farum, Denmark). Trans-spinal motor-evoked potentials (tsMEPs) were recorded using surface electrodes (Natus, Middleton, WI, USA) placed on the lower abdominal muscles (3rd lower bellies of rectus abdominalis muscles). The tsRMT was defined as the lowest intensity eliciting a detectable motor-evoked potential in 5 out of 10 trials. The stimulation intensity for the bTsMS was set at the detection threshold of tsRMT.

Two different coils were used for all treatment sessions in both the active and sham stimulation groups. In all instances, a circular-shaped coil was positioned over the 7th cervical vertebra, which was chosen based on the most prominent spinous process from that vertebra (anatomical landmark), with the cable pointing to the side, with the induced electric current flowing lateral from medial in the spinal cord. A figure-of-eight (B-65) coil with active cooling (Magventure, Farum, Denmark) was placed orthogonally to circular-shaped coil. For real stimulations, the circular coil in contact with the skin was turned on, and the figure of eight coil was left off. The theta burst stimulation was delivered by three pulses at 50 Hz and repeated 400 times with an inter-stimulus interval of 200 milliseconds; 1,200 pulses were delivered per session over 1 minute and 20 seconds¹⁶³ continuously. For sham sessions, the same set up was used except that the circular coil was turned off while the figure-of-eight coil placed in the circular coil was turned on and delivered stimulation at 100% of maximal stimulator output. This means that the figure-of-eight coil was placed in contact with the circular-shaped coil to ensure proper double-blinded conditions, as it emitted noise and vibration related to the stimulation but had no specific biological effect on the spinal cord since its several centimeters away from the skin. The coils were fixed by a mechanical arm, and the position was systematically controlled during the session. Additionally, to improve quality of blinding and assure allocation concealment throughout the study, in all sessions, a transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) system was mounted over both sides

of the circular coil touching the skin at the C7 level before the start of stimulation. This strategy with TENS was used for first time here. The two carbon rubber surface electrodes were placed 5 cm from the coil edges on each side in a longitudinal orientation (Figure 4). Biphasic square wave impulses at a frequency of 100 Hz and pulse duration of 50 μ s were used during both active and sham bTsMS session (Neurodyn Portable TENS, Ibramed). The stimulation intensity was increased until there was local paresthesia without discomfort. Stimulation was started and stopped time-locked to bTsMS. In patients with deep brain stimulation system implanted, the handheld controller was used before and after session to evaluate the function of device. There were not change of DBS setting after the sessions of treatment.



TENS: Transcutaneous electrical nerve stimulation; C7: Seventh cervical vertebrae; bTsMS: Burst trans-spinal magnetic stimulation

Figure 4 - Step-by-step stimulation montage during bTsMS treatment sessions. A) Surface electrodes of TENS secured to the skin with adhesive tape at level of C7 in the paraspinal area. B) The circular-shaped coil placed perpendicular to spinal in midline over C7. C) The figure-eight coil was placed orthogonally to circular-shaped coil. This last image shows complete montage during all bTsMS sessions regardless of group

4.5 Pain and assessments tools

A full clinical and pain assessments were performed at baseline and after eight (last) weeks (Attachment E). Pain intensity and adverse events were also assessed at the first, second and fourth weeks, and one month after the last stimulation session, this time by a structured phone interview. The primary outcome of the study was the number of patients reaching significant average pain relief ($\geq 50\%$ pain intensity reduction) during the eight weeks of stimulation sessions versus baseline assessment. The average pain intensity over the past 24h, from item 5 of brief¹⁶⁴ pain inventory, was assessed by a NRS²⁸ ranging from 0 (no pain) to 10 (maximal pain imaginable)¹⁴⁸.

4.6 Secondary outcomes

Pain intensity, frequency and severity were assessed by the composite score from PD-PCS¹⁷. This score ranges from 0 (no pain) to 90 (maximal pain intensity, impact in activities and high frequency). Mood was assessed by the hospital anxiety and depression scale¹⁶⁵. Quality of life was assessed by EuroQol-5¹⁶⁶. Parkinson's disease motor symptoms were assessed by UPDRS part III¹⁶⁷. Pain interference in daily living was measured by the seven items from the short form of the brief pain inventory ranging from 0 (does not interfere) to 10 (maximal interference)¹⁶⁴. The global impression of change is a seven-point likert scale that ranges the amount of improvement or aggravation after a treatment¹⁶⁸. We compared percentage of subjects who reported much, and very much improvement after treatment against all the other options¹⁶⁸. These assessments were performed at baseline and after eight (last) weeks (Attachment E).

4.7 Blinding assessment

Care was taken not to set patients' appointments simultaneously so that waiting-room conversations were avoided and ensuring the integrity of blinding. The blinding assessment was performed at the end of the study (e.g., after eight weeks of treatment) as previously reported^{169,170}, and included the following questions: i. "could you tell which treatment you received?"; ii. "If so, which was it?", iii. "If you were given the option to do so, would you choose to maintain the treatment for a longer period of time?".

4.8 Adverse events report

The incidence of treatment-emergent adverse events and the safety of bTsMS were assessed by measuring the number of participants who experienced serious events. Adverse events assessment was performed after each treatment session by using a dedicated questionnaire^{169,170} (Attachment F). Patients were asked to report any potential side-effects related to the treatment such as headaches, dizziness, nausea, blurred vision, sleepiness, paresthesia, and local pain.

4.9 Statistical analysis

The normality was verified by asymmetry and kurtosis values in addition to graphical methods¹⁷¹. Categorical data were described using absolute and relative frequencies and compared through Fisher's exact test, and numerical data were described through median and quartiles and compared through Mann-Whitney's U test.

Longitudinal continuous data were analyzed through two-way repeated measures analysis of variance (ANOVA). For binary endpoints, generalized estimating equations were employed, as this approach allows considering participants with missing data on specific time points and therefore uses all available data without biasing the results under random dropouts^{172,173}, so that data imputation strategies were not required, and intention-to-treat analysis was performed. Treatment effects were estimated through group versus time interactions. For blinding assessment analysis was used contingency table based on chi-square test, and for investigating differences in response to bTsMS being related to the location of the main pain syndrome was included Mann-Whitney's U test. All tests were two-tailed, and final p-values less than 0.05 were considered significant. All analyses were conducted using the Statistical Package for Social Sciences software (IBM SPSS Statistics for Windows, version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Since there are no other studies in the literature reporting non-invasive spinal cord stimulation for pain in PD, we included a convenience sample of PD based on previous studies using TsMS for other etiologies. Based on our findings we calculated the number necessary to treat, which will help future studies to properly estimate sample size.

Part of the data presented in this thesis was published in “Lapa JD da S, da Cunha PHM, Teixeira MJ, Brito Medeiros VM, Fernandes AM, Silva de Morais AD, et al. Burst Trans-spinal Magnetic Stimulation Alleviates Nociceptive Pain in Parkinson Disease—A Pilot Phase II Double-Blind, Randomized Study. *Neuromodulation*. 2022” (Copyright permission of journal, Attachment G).

5 RESULTS

5.1 Sample description

Thirty patients were screened for participation, and twenty-six were randomized (Figure 5). Thirteen patients received active and 13 with sham bTsMS. Table 1 shows baseline demographic and clinical characteristics of the 26 patients that received the allocated interventions. The active bTsMS and sham bTsMS groups were similar in terms of baseline characteristics, and there are not statistically significant differences between groups initially.

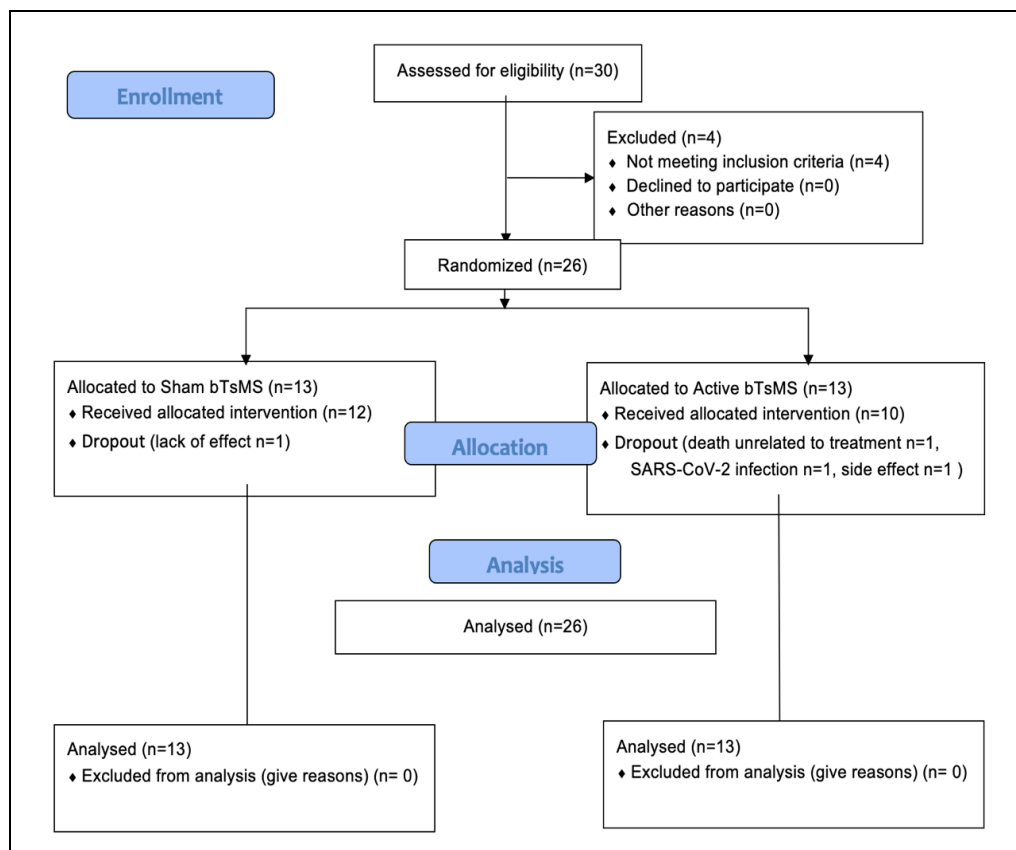


Figure 5 - CONSORT study diagram. bTsMS: burst trans-spinal magnetic stimulation

Table 1 - Demographical profile and baseline assessment characteristics of subjects included in the study

Variable	Sham bTsMS (n= 13)	Active bTsMS (n= 13)
Age (years) ^A	61.4±9.2 (42-79)	61.9±10.3 (36-73)
Sex, n (%)		
Male	9 (69.2)	5 (38.5)
Schooling, n (%)		
< 12 years	7 (53.8)	5 (38.5)
> 12 years	6 (46.2)	8 (61.5)
Etiology of musculoskeletal pain, n (%)		
Myofascial pain syndrome	12 (92.3)	12 (92.3)
Coat hanger headache	2 (15.4)	2 (15.4)
Localized pain	4 (30.8)	3 (23.1)
Handedness, n (%)		
Right-handed	12 (92.3)	13 (100.0)
Time since Parkinson disease 's diagnosis (years) ^A	9.3± 7.5 (0-26)	10.9± 5.2 (1-20)
Levodopa equivalent daily dose (mg) ^A	936.4±468.7 (300-1905)	847.8±425.7 (150-1564)
Side of initial motor symptom, n (%)		
Left	7 (50.0)	7 (50.0)
Right	6 (50.0)	6 (50.0)
Predominant pain side, n (%)		
Bilateral	7 (53.8)	11 (84.6)
Left	3 (23.1)	2 (15.4)
Right	3 (23.1)	0 (0.0)
Pain location, n (%)		
Neck	5 (38.5)	4 (30.8)
Shoulder	5 (38.5)	6 (46.1)
Upper limb	2 (15.4)	3 (23.1)
Upper back	1 (7.7)	2 (15.4)
Low back	9 (69.2)	10 (76.9)
Lower Limb	9 (69.2)	9 (69.2)
Duration of pain (years) ^B	4.5±3.9 (0.5-5)	5.6±5.4 (1-8)
Average pain (item 5 of BPI) ^A	7.0±1.3 (5-10)	6.1±1.7 (4-10)
New pain in the last evaluation, n (%)	1 (7.7)	3 (23.1)
Rehabilitation, n (%)	6 (46.2)	8 (61.5)
Pain catastrophizing scale ^A	26.4±14.5	27.0±9.0
HADS		
Depression subscale	7.6±5.6	7.1±3.2
Anxiety subscale	9.5±5.2	7.7±3.2
Motor complications in Parkinson disease, n (%)		
Motor fluctuations	6 (46.2)	6 (46.2)
Dyskinesia	5 (38.5)	7 (53.8)
Gait problems	9 (69.2)	10 (61.5)
UPDRS part III ^A	33.2±16.3 (10-67)	43.0±16.1 (14-66)
Hoehn and Yahr scale, n (%)		
Unilateral	2 (15.4)	2 (15.4)
Bilateral	8 (61.5)	11 (84.6)
Bilateral with balance and postural impairment	3 (23.1)	0 (0.0)
DBS, n (%)	3(23.1)	2(15.4)

^A Values are presented in: mean ± SD (minimum and maximum); ^B Values are present in: medium (quartiles); bTsMS: burst trans-spinal magnetic stimulation BPI: brief pain inventory; HADS: Hospital anxiety and depression scale; UPDRS: total unified Parkinson disease rating scale; DBS: Deep brain stimulation.

5.2 Pain assessment

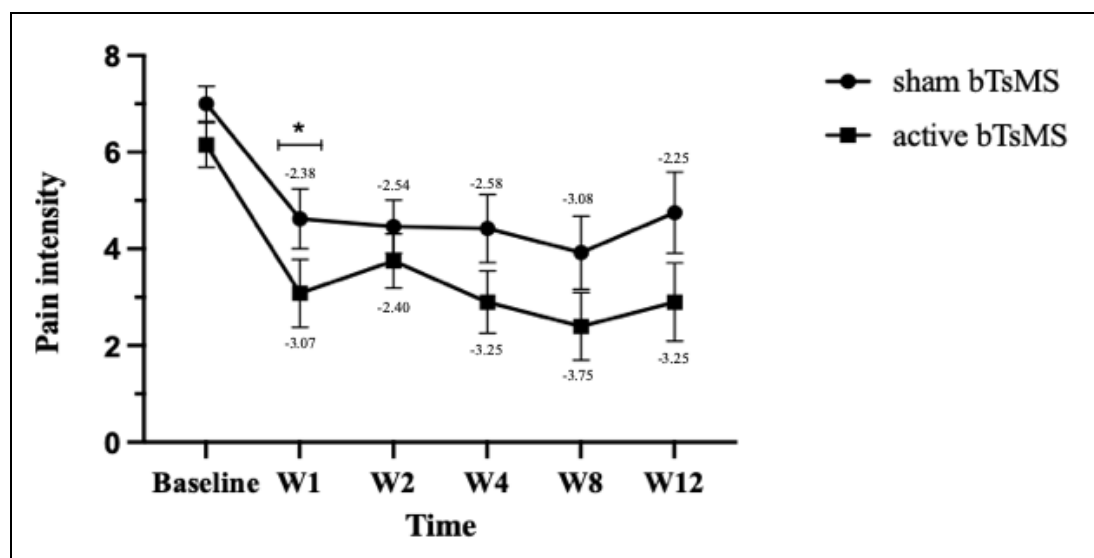
Data from twenty-six PD patients were analyzed in an intention-to-treat approach. Pain intensity reduction $\geq 50\%$ was higher after active bTsMS compared to sham bTsMS over the eight weeks of treatment ($p=0.044$) (Table 2). Pain intensity went from 6.2 ± 1.7 and 7.0 ± 1.3 at baseline to 2.4 ± 2.2 and 3.9 ± 2.6 on the eighth week of stimulation after the active and sham bTsMS series, respectively (Graphic 1). When comparisons were made including time points at each week of treatment, there were, at the end of the first week (the induction phase), eight (61.5%) responders to active bTsMS and two (15.4%) responders to sham bTsMS ($p=0.006$). However, assessments of pain relief differences during the maintenance sessions (e.g., after the first week), the number of responders were no longer significantly different between active and sham arms (Table 3). The number needed to treat was 2.2 after the first week of treatment. We ran supplementary analyses to investigate differences in response to bTsMS being related to the location of the main pain syndrome. We stratified patients according to the location of the main pain syndrome as being located above or below the spinal C7. There were no differences between predominant neck-shoulder-upper limb pain regions (e.g., above C7 spinal cord level) and thoraco-lumbar-lower limb (below C7 spinal cord segment) pain regions with number of responders after first week ($p=0.710$) and the last week ($p=0.218$) of treatment.

Table 2 - Influence of bTsMS on pain response within the first eight weeks

Parameter	β	Standard Error	(N=26)		
			OR	95% CI	p
Intercept (Week vs. Group)	-1.338	0.5924	0.261	0.082-0.834	0.023*
Week	0.111	0.0784	1.138	0.977-1.327	0.099
Active treatment group	1.347	0.6689	3.844	1.036-14.262	0.044*

Results obtained by Generalized Estimating Equations (GEE) analysis, weeks 1-8 included as a covariate; Pain intensity [Average NRS (numerical rating scale; 0-10)]; bTsMS: burst trans-spinal magnetic stimulation. VS: versus. * P<0.05. Pain response defined as pain intensity reduction of at least 50% compared to baseline.

Graphic 1 -Pain intensity effects of bTsMS at the different timepoints since baseline



Whiskers represent standard error; numbers close to whiskers represent absolute mean pain intensity reduction compared to baseline values in each group. * P<0.05 refer to % of responders in in each group (pain intensity reduction \geq 50%). Pain intensity: average NRS (numerical rating scale): 0-10; average pain intensity reduction: average pain intensity decreased from NRS at baseline; W: Week; bTsMS: burst trans-spinal magnetic stimulation.

Table 3 - Number of responders (pain intensity reduction \geq 50%) in each week of study

Measurement	Total (n=26)	Sham bTsMS (n=13)	Active bTsMS (n=13)	p
Week 1, n (%)	10(38.5)	2(15.4)	8(61.5)	0.006*
Week 2, n (%)	10(36.0)	4(30.8)	6(41.7)	0.679
Week 4, n (%)	12(52.2)	4(33.3)	8(72.7)	0.227
Week 8, n (%)	14(54.5)	5(41.7)	9(70.0)	0.426
Week 12, n (%)	11(40.9)	3(25.0)	8(60.0)	0.414

Results obtained by Generalized Estimating Equations (GEE) analysis; Pain intensity [Average NRS (numerical rating scale; 0-10)]; bTsMS: burst trans-spinal magnetic stimulation; * P<0.05.

5.3 Secondary outcomes

Patient's clinical global impressions of change were more frequently much/moderately improved after active bTsMS (70.0%) compared to sham bTsMS (18.2%) ($p=0.030$) (Table 4). Depression scores were lower after active bTsMS (4.0 ± 3.1) compared to sham bTsMS (8.7 ± 5.3) ($p = 0.011$). Other secondary outcomes are shown in Table 5.

Table 4 - Influence of bTsMS on Clinical global impression scale

	Total	Sham bTsMS	Active bTsMS	p
CGI-I physician, n(%) (n=22)				
Very much improved or much improved (≤ 2)	9.0(40.9)	3.0(25.0)	6(60.0)	0.192
Others (>2)	13.0(59.1)	9.0(75.0)	4.0(40.0)	
CGI-I patient, n(%) (n=21)				
Very much improved or much improved (≤ 2)	9.0(42.9)	2.0(18.2)	7(70.0)	0.030*
Others (>2)	13.0(57.1)	9.0(81.8)	3.0(30.0)	

Result obtained by Fisher exact test. bTsMS: burst trans-spinal magnetic stimulation; CGI-I: Clinical global impression scale-improvement; * P<0.05.

Table 5 - Influence of bTsMS on secondary outcomes related to mood, quality of life, motor symptoms, and pain (intensity, score, and interference on daily activities)

Variable	Group	(N=26) Baseline	(N=22) Eighth Week
PD-PCS score	<i>Active bTsMS</i>	43.4±20.0(12-90)	10.0±13.8(0-42)
	<i>Sham bTsMS</i>	43.2±22.1(12-72)	26.2±23.1(0-63)
HADS-D*	<i>Active bTsMS</i>	7.1±3.2(2-12)	4.0±3.1(0-9)
	<i>Sham bTsMS</i>	7.6±5.6(1-21)	8.7±5.3(2-18)
HADS-A	<i>Active bTsMS</i>	7.7±3.2(2-12)	4.1±2.3(1-8)
	<i>Sham bTsMS</i>	9.5±5.2(2-20)	6.6±5.1(1-16)
EQ-5D-3L total	<i>Active bTsMS</i>	0.44±0.13(0.30-0.74)	0.67±0.15(0.49-0.85)
	<i>Sham bTsMS</i>	0.49±0.14(0.17-0.69)	0.53±0.19(0.35-0.85)
EQ-5D-3L Health Score	<i>Active bTsMS</i>	56.4±5.24(0-95)	71.9±14.5(50-99)
	<i>Sham bTsMS</i>	55.8±29.5(1-85)	62.9±22.7(10-95)
UPDRS part III	<i>Active bTsMS</i>	43.0±16.1(14-66)	36.0±8.6(22-48)
	<i>Sham bTsMS</i>	33.2±16.3(10-67)	38.0±17.0(10-78)
BPI Pain Intensity Index	<i>Active bTsMS</i>	54.8±18.40(27.5-90.0)	19.8±19.8(0.0-55.0)
	<i>Sham bTsMS</i>	57.1±12.6(35.0-77.5)	35.6±21.6(0.0-75.0)
BPI Pain Interference on daily activities	<i>Active bTsMS</i>	65.4±17.8(31.9-90.0)	21.3±30.0(0.0-74.3)
	<i>Sham bTsMS</i>	68.2±18.3(42.9-97.1)	45.3±34.3(0.0-94.3)

Values are presented in: mean ± SD (minimum and maximum); bTsMS: burst trans-spinal magnetic stimulation; PD-PCS score: Parkinson Disease Pain Classification system score; HADS-D: depression subscale of the hospital anxiety and depression scale; HADS-A: anxiety subscale of the hospital anxiety and depression scale; EQ-5D-3L: the three-level EuroQol five-dimensional questionnaire; UPDRS part III: unified Parkinson's disease rating scale part III; BPI: Brief pain inventory; * P<0.05 (results obtained by two-way repeated measures ANOVA analysis between baseline and eighth week based on group-by-time interaction effect).

There were no differences between groups concerning Parkinson motor symptoms severity (unified Parkinson's disease rating scale part III, UPDRS part III), anxiety symptoms (anxiety subscale of the hospital anxiety and depression scale, HADS-A), pain interference in daily activities (Brief pain inventory-BPI- pain Interference on daily activities), quality of life (three-level EuroQol five-dimensional questionnaire-EQ-5D-3L- total, and health score), BPI pain intensity index, and PD-PCS score (Table 6).

Table 6 - Secondary outcomes analysis related to mood, quality of life, motor symptoms, and pain (intensity, score, and interference on daily activities)

Variable	Parameters	(N=26) Partial η^2	p
PD-PCS score	Time	0.424	< 0.001
	Time*Group	0.028	0.417
HADS-D	Time	0.041	0.323
	Time*Group	0.241	0.011**
HADS-A	Time	0.437	< 0.001
	Time*Group	0.008	0.656
EQ-5D-3L total	Time	0.259	0.008
	Time*Group	0.106	0.105
EQ-5D-3L Health Score	Time	0.215	0.017
	Time*Group	0.028	0.411
UPDRS part III	Time	0.016	0.537
	Time*Group	0.098	0.120
BPI Pain Intensity Index	Time	0.466	< 0.001
	Time*Group	0.030	0.399
BPI Pain Interference on daily activities	Time	0.445	< 0.001
	Time*Group	0.025	0.443

Results obtained by two-way repeated measures ANOVA analysis between baseline and eighth week; bTsMS:burst trans-spinal magnetic stimulation; PD-PCS score: Parkinson Disease Pain Classification system score; HADS-D: depression subscale of the hospital anxiety and depression scale; HADS-A: anxiety subscale of the hospital anxiety and depression scale; EQ-5D-3L: the three-level EuroQol five-dimensional questionnaire; UPDRS part III: unified Parkinson's disease rating scale part III; BPI: Brief pain inventory; ** of intersection between time and group $P < 0.05$.

5.4 Dropouts and adverse events report

Four patients dropped out during the study. One left due to a lack of analgesic effects (after the 7th sham daily session) from the placebo group. In the active group, 3 patients dropped out of the study. One patient had dizziness that was aggravated after active stimulation that led to treatment interruption. One dropped out due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection, and one had pulmonary embolism leading to death. Concerning adverse events that did not lead patients to drop out of study, two patients reported headache (one after 1 active stimulation session and one after 1 sham stimulation session) that did not persist until the next stimulation session, none of them needed analgesics. One had transient paresthesia after a one active stimulation session, one had dizziness after three sham stimulation sessions that did not need treatment, and one had transient blurred vision after two sham stimulation sessions. There were no other side effects such as seizures, nausea, and drowsiness.

5.5 Blinding assessment

After the end of the study, 21 patients (95.5%) said they could tell which protocol of treatment they received, 13 patients (62.0%) guessed it correct. Of these patients, eight (72.7%) were in sham group, and five (50.0%) were in active group ($p = 0.36$). Twenty patients (95.2%) said they would like to maintain the sessions of bTsMS for a more extended period if this option were offered to them.

6 DISCUSSION

Results of the current study showed that bTsMS reached a significant analgesic effect in patients with PD and chronic nociceptive pain, mainly in the first week of treatment, when stimulation sessions were carried out on a daily basis. The analgesic effect was not different between the active stimulation group and the sham one during the phase of two weekly maintenance sessions. During the 12 follow-up weeks, there were no important side effects related to the stimulation sessions and this approach was considered safe and feasible. In spite of having found an overall effect of bTsMS during the eight weeks of treatment, the most important pain relief occurred after the first week of daily stimulation sessions, with 61.5% responders in active bTsMS group and just 15.4% responders in the sham bTsMS group. Regarding secondary outcome of the bTsMS intervention, there was also a reduction in depressive symptoms, as well as an improvement in the global impression of change from patient's perception after treatment.

6.1 Pain perception in Parkinson's disease

Even though we managed to detect an analgesic effect of non-invasive spinal cord stimulation in PD for the first time, it is necessary to acknowledge that dopaminergic medication and treatment states may influence the pain perception, thus impacting PD patients in a very dynamic way. For instance, PD patients in off-medication state have shown a reduction in non-painful thresholds of mechanical detection and in thermal and mechanical nociceptive thresholds when compared to healthy volunteers^{3,12,126}. Dopaminergic replacement therapy and deep brain stimulation (DBS) systems, when active, may restore pain thresholds towards normal values, mainly as a result of modulation of small fiber-mediated sensory inputs^{126,127}. These data suggest that PD includes a pro-nociceptive state, inherent to this condition, which may be modulated by dopaminergic medication or neuromodulatory interventions prescribed primarily with the aim to treating motor symptoms. However, the recurring information in literature regarding pain in PD is the absence of correlation between pain improvement and the treatment prescribed to control motor symptom. This suggests that dopamine replacement therapy and DBS may work in both motor and NMS through different mechanism, or at the group level, in which responders do not have the same degree of improvement in these two types of symptoms^{12,174}. In fact, for DBS, it has been recently shown that small differences in the volume of activated tissue within the subthalamic nucleus may influence on different cortical networks and potentially explain different effects in NMS and motor symptoms after DBS^{126,175,176}.

6.2 Clinical improvement

Therapeutic measures to control PD-related pain are still very limited. A cross-sectional survey of pain in PD has revealed that dopaminergic treatment improves pain in approximately 35% of patients^{11,177}. In spite of greater pain improvement, in numerical terms, in the group where transdermal rotigotine was administered, compared to placebo group, this double-blind, placebo-controlled pilot study with exploratory purposes using dopaminergic agonist did not observe statistically difference significance between the groups¹⁴⁷. An open label study showed that duloxetine could be effective for treating pain in PD, however this outcome was not confirmed in a subsequent double-blind, randomized, placebo-controlled trial^{131,146}. Still, the phase II study, also with double-blind, randomized, placebo-controlled design did not show significant relief of severe pain in PD patients using extended-release oxycodone–naloxone. Also, nausea and constipation were more common in patients who received active treatment compared to those in the placebo group¹⁴⁸. In a study using high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (TMS), modulation of the primary motor cortex was attempted to reduce the musculoskeletal pain in PD patients. This was a double-blind, sham-controlled and randomized trial, and there was a significant analgesic effect in the active group compared to the sham one. In the same way, there was a positive impact of the active treatment on motor and mood symptoms and in and overall disease severity¹⁵⁵. DBS of the subthalamic nucleus decreases the prevalence of pain related to PD in approximately 50%, especially owing to reduction of dystonic, and

musculoskeletal pain¹². Pain scores had a 40% reduction in relation to the initial assessment in PD patients with chronic pain, who were implanted with DBS of subthalamic nucleus or of globus pallidus interna in a systematic review with meta-analysis¹⁵³. Epidural SCS was tested in a series of cases, characterized by single arm and non-randomized study, followed up prospectively to treat predominantly neuropathic pain in PD patients. Electrodes in this study were implanted in the cervical or thoracic spine level, and the pain average scores reached the best results with a reduction of 59% in the subgroup of burst stimulation. This study also revealed that basic evaluations of gait after treatment showed a slight improvement in this subtype of motor symptom¹⁵⁶.

6.3 Mechanisms of spinal cord stimulation

In the present study we chose to focus on pain relief effects of the bTMS technique for PD-related chronic nociceptive pain, mainly the musculoskeletal pain, since it is the most common type of pain in PD patients. Treatment options for nociceptive PD pain are rare^{3,17,175,178}, in spite of the significant negative impact on quality of life of patients¹⁷. Spinal cord neuromodulation possibly controls pain through potential segmental and suprasegmental mechanisms. In the first years of epidural SCS use, the analgesic effects of this technique, still with tonic stimulation, were assumed to be caused by stimulation of large-caliber myelinated fibers present in the dorsal columns of the spinal cord. This could lead to pain reduction according to the classic gate control theory of pain²⁰. The main mechanism in this case

would be the action of inhibitory interneurons, present in superficial Rexed laminae of the dorsal horn of the spinal cord, which would block the transmission of the nociceptive impulse, and the role of wide-dynamic range (WDR) cells would be secondary. It was latter shown that the epidural SCS influenced the processing of several neurophysiological responses of the spinal cord, including autonomic and motor processing²⁰. This led to a broader spread of the effects of the electric field on the spinal cord, which would probably be related to analgesic mechanisms²⁰. Additionally, epidural SCS has significant effects on the vasomotor control, and it is used to treat chronic obstructive arterial disease, mainly the peripheral type, in cases where is no indication for revascularization surgery¹⁷⁹ and as a potential adjunct treatment for orthostatic hypotension in atypical parkinsonism syndromes¹⁸⁰. More recently, spinal cord stimulation with burst waves was shown not to directly influence the dorsal column activity, but they have a predominant effect on WDR neurons of the dorsal horn. Besides influencing the lateral spinothalamic tract, related to the sensory-discriminative component of pain, burst stimulation also modulates the medial spinothalamic pathway distinctively, with alteration of the function of cortical areas such as the cingulate gyrus and the prefrontal cortex, suggesting that spinal cord burst stimulation may involve extensive suprasegmental areas, including pathways for pain processing related to the affective dimension^{23,160}. In experimental studies, the spinal stimulation-mediated analgesia was associated to increase in the release of inhibitory neurotransmitters, reduction of the activity in WDR cells, and activation of the

rostroventral medulla with descending nociceptive modulation¹⁸¹⁻¹⁸³. In human studies, it has been demonstrated that epidural SCS inhibits the nociceptive flexor reflex (Rfll), which is related to the level of treatment efficacy. Additionally, reduction in cortical excitability (somatosensory evoked potential-SEP) and a decrease in thalamic-to-cingulate connectivity were also reported, as a result of spinal stimulation^{22,184}. Regarding effects of non-invasive neuromodulation of the spinal cord by stimulation techniques other than theta-burst, studies have shown a reduction in corticospinal excitability measured from motor evoked potentials (MEP) arising from TMS in healthy individuals after non-invasive spinal stimulation^{185,186}. Studies in animal models with spinal cord injury showed that rats that were receiving trans-spinal magnetic stimulation (TsMS) had increased expression of growth-associated protein-43, 5-hydroxytryptamine and more spinal cord axonal regeneration than rats under sham stimulation, which indicate the potential benefits of this approach for the recovery of the motor function¹⁸⁷. However, so far there have not been studies to specifically test theta burst TsMS in experimental models of pain. For this reason, all the basic data available up to the moment originate from studies with classic patterns of stimulation. A reduction in MEPs has also been described in studies with transcutaneous spinal direct current stimulation (TsDCS) associated with reductions in SEPs^{188,189}. Other studies have reported that TsDCS seems to have a segmental action on the spinal cord. This type of stimulation also leads to an increase in intracortical facilitation and reduction in intracortical inhibition¹⁸⁹⁻¹⁹¹. A study with anodal TsDCS in patients with chronic pain showed that

anodal stimulation, when compared to sham, decreases RIII linearly with a reduction in pain scores, having an impact on both the nociceptive processing and on the perception of pain¹⁹². These data suggest that both strategies of invasive and non-invasive spinal cord stimulation involve responses at the segmental, supra-segmental levels, and also neuro-humoral responses, which may be related to the potential analgesic effects of these treatment techniques. However, more studies with chronic pain patients are needed to determine if both approaches are equally effective. Our results indicate a more widespread analgesic effect of bTsMS applied to the level of C7, since the pain was similarly affected by the treatment in a positive way whether above or under the stimulated spinal cord segment. In spite of this solid basic science and clinical rationale, the exact mechanisms of action of the theta inhibitory burst stimulation delivered to the spinal cord through bTsMS is yet to be determined, and it is the aim of the current research.

6.4 Differences between theta burst trans-spinal magnetic stimulation and epidural burst spinal cord stimulation protocols

An important methodological point is that bTsMS delivers fast ripples of induced electric currents, which are qualitatively different from the burst protocols of epidural SCS. In burst of epidural SCS, intra-burst pulses are delivered within the gamma frequency range of the electroencephalogram (EEG) (40-80Hz), while inter-burst frequencies may vary a lot, reaching high frequencies (2-1,200Hz)¹⁹³. In bTsMS, pulses are similarly delivered within bursts at gamma frequency (e.g., 50Hz). However, inter-burst frequencies are at the EEG theta range, in 5Hz, which is called theta-burst stimulation in the TMS literature¹⁹⁴. Using continuous theta-burst stimulation, as in the present study, it has shown to induce long-term depression-like plastic changes in TMS studies, both experimental and in humans. There is an increase in GABAergic inhibitory interneurons activity and a general decrease in cell membrane excitability^{26,163}. Theta burst stimulation has been originally shown in studies with slices of animal hippocampus that it caused intense synaptic plasticity as it created a diffuse priming effect in sequential pulses delivered at the theta rhythm, and the direction of these plastic changes in pyramidal cells from the hippocampus would be stirred by excitement or depression, depending respectively on the presence of high or low calcium levels of (Ca^{2+}) at the theta phase^{195,196}. These effects would also receive great influence from the tonus of GABAergic interneurons¹⁹⁷. These findings were successfully transposed to TMS in humans and clinical trials with repetitive therapeutic TMS, providing significant clinical outcomes.

Theta burst stimulation is currently one of the options to treat drug-resistant major depression, and it has been approved by the FDA and used around the world in several countries¹⁹⁸.

Another important difference between epidural SCS and bTsMS is that in the former, the electric current needs to pass through different structures such as the epidural tissue, and the cerebrospinal fluid, which may vary in thickness and impedance among people. These variables are known and taken into consideration when programming electrodes¹⁹⁹. In bTsMS, the electric current is created and induced in the spinal cord or its proximity due to electromagnetic induction. This means that, once the stimulation intensity is configured in the device, there is a predictability of induction of recordable spinal cord evoked potentials. It is then certain that the spinal cord has been reached as target, regardless of electric variables of biological tissues such as impedance since the electromagnetic pulse is not affected by interposition of structures between the coil and the electric current induced by it²⁰⁰.

6.5 Adverse events and blinding

Minor adverse events were reported in both the active and the sham groups. A single adverse event, pre-existing dizziness, which worsened after beginning bTsMS, directly led a patient to drop out of the trial in the active group. The only major side effect (death due to pulmonary embolism) was not considered to be specifically associated with the active treatment. Epidural SCS is used in patients with chronic arterial insufficiency and atherosclerosis as a means to improve blood flow, resulting from vasodilation of arterioles mediated by reduction in the activity of the sympathetic nervous system, and is considered safe in vasculopathy and in patients at risk for atherothrombosis or arterial occlusion²⁰¹. However, side effects on the venous vascular system need to be carefully considered and actively monitored in future studies.

Blinding is a major challenge in spinal cord stimulation studies, especially using non-invasive techniques. We created an original strategy as an attempt to reduce this potential source of bias. Two coils were used during the stimulation setup. Both coils were present during all stimulation sessions and were in specific configurations for each treatment group with the aim of simulating, in the sham group, the sound heard in the active group without the expected biological effect. Similar strategies were employed in studies on TMS^{163,202}. Furthermore, the active TENS in both groups was used to mitigate the risk of unblinding by simulating paresthesia in the sham group, which is common in the active group. Effectiveness of the blinding strategy suggests that participants of the active group had a similar percentage of correct answers in relation to the stimulation group they were allocated, when compared to the sham group.

6.6 Limitations

Several limitations of the current study should be considered. First, the exploratory nature of the present study should be taken into account. It was primarily focused on exploring the feasibility and temporal profile of the technique in PD patients with chronic nociceptive pain. The outcomes found here are valuable for conceiving and designing future trials. However, studies with small samples usually tend to overestimate the treatment effects, and this needs to be taken into account when interpreting results²⁰³. While we found an overall effect of active stimulation during the first eight weeks, this effect, in the analysis by treatment week, was only significant and mainly driven, for the period when stimulation was delivered on a daily basis, during induction sessions (e.g., after the first week of treatment). That means that the stimulation dosage for bTsMS is still to be determined, and currently it is not possible to know whether our maintenance sessions have been adapted to keep the effects seen after induction, or if these effects will only exist during daily stimulations, not supported for periods of time longer than sessions separated for more than one day. Such distinction is very important for the future potential of this technique in the clinical practice. Follow-up of patients in this trial was short. Information about results beyond the 12 weeks of duration will help researchers better design larger studies with adequate long-term assessment of the bTsMS effects and its potential predictive effect for subsequent implantation of epidural SCS. Another point is that patients included in the current study could have pain in body segments above the stimulation level (e.g., C7). We decided to proceed with this strategy, based

on several facts. One is that while the body pain could be located above the C7, musculoskeletal (MSK) pain frequently leads to the referred pain. Therefore, the pain location often does not coincide spatially with the site of the injury. In addition, nociceptive pain in PD is mainly axially localized, and in more than one site¹⁷. Based on our data suggesting that the analgesic effects of spinal cord stimulation with theta burst waves are diffuse, we hypothesized that the effects would not be segmentally restricted. However, while it is generally known that epidural SCS may have neurophysiological suprasegmental effects, it is still not known whether the analgesic effects extend above the stimulation level in non-invasive trans-spinal stimulation techniques²⁰⁴⁻²⁰⁷. Our analysis comparing patients with pain predominantly located above C7 and those with pain located in parts of the body innervated by spinal cord segments below C7 were not different. Still, in view of the exploratory nature of the current trial and its consequent small sample, allegations that bTsMS has diffuse analgesic effects need to be carefully examined until larger samples are studied. Lastly, there was no mechanistic investigation of the effects of bTsMS in this study. Changes in neurophysiological parameters, psychophysical aspects and functional neuroimaging caused by bTsMS may provide valuable information in future studies to develop the technique.

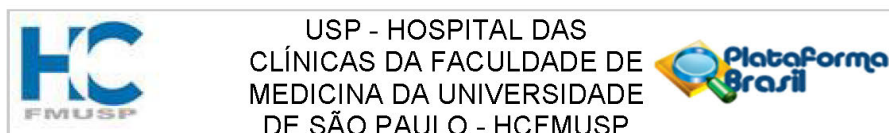
7 CONCLUSIONS

According to the data presented in this dissertation, we may conclude the following points:

- This pilot trial suggests lower-cervical bTsMS provided analgesia predominately within the first week of daily sessions.
- bTsMS also showed a reduction in depressive symptoms.
- There was an improvement in the patient's clinical global impressions of change after bTsMS compared to control group.
- bTsMS was safe in nociceptive pain in PD.
- bTsMS, in the settings used in the present trial and with small sample, was not able to improve Parkinson motor symptoms severity, anxiety symptoms, and quality of life. However, there is a potential that should be explored in future studies.
- More studies are needed to deepen knowledge about this technique as an adjunct therapy to nociceptive pain.

8 ATTACHMENTS

Attachment A - Approval of the Ethics Committee



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo prospectivo aleatorizado para avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson

Pesquisador: Daniel Ciampa Araujo de Andrade

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 36024620.8.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.258.361

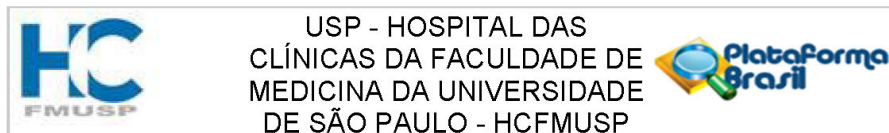
Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos contendo as Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1565867.pdf de 26/08/2020) e do Projeto Detalhado intitulado "Estudo prospectivo aleatorizado para avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson", submetido na Plataforma Brasil em 27/05/2020.

Introdução:

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum na população mundial(1). Os sinais cardinais da doença, que são essenciais para o diagnóstico, são as manifestações motoras que incluem bradicinesia, tremor, rigidez e instabilidade postural. Vários sintomas não- motores associados à doença também foram descritos com o avançar do conhecimento, entre eles dor, alterações cognitivas, psiquiátricas e disautônomicas(2). Dentre os acometimentos não-motores, a dor é um sintoma comum que incapacita e compromete significativamente a qualidade de vida dos pacientes com DP(3)(4). A dor crônica está presente em 20% dos pacientes com DP no momento do diagnóstico associado a sintomas motores iniciais com até 80% dos pacientes sendo acometidos no decorrer da doença(5)(6)(7). A dor na DP pode ser subdividida em dor relacionada a doença de Parkinson, dor relacionada ao tratamento da DP, dor

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



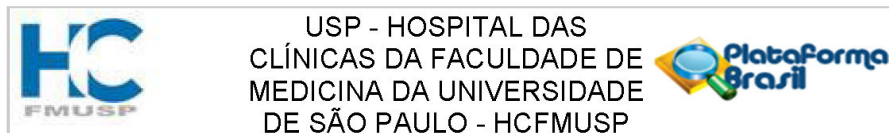
Continuação do Parecer: 4.258.361

indiretamente associada à DP e dor não relacionada à DP(8). De acordo com a classificação proposta por Ford, a dor relacionada à DP inclui dor musculoesquelética, dor relacionada à distonia, dor neuropática periférica ou radicular, dor central e acatisia(9). A dor musculoesquelética é o subtipo mais prevalente entre os pacientes com DP com frequência que varia desde 40% até 70% e engloba dores relacionadas à rigidez parkinsoniana, à doença reumatológica ou à deformidade esquelética com acometimento principalmente das pernas, regiões lombar, ombros e região cervical (6)(5)(10). Os sintomas de dor da DP são geralmente ignorados pelos médicos e 50% dos pacientes não recebem nem medicações, nem fisioterapia(5). Há poucas evidências para o manejo da dor na doença do Parkinson tanto para técnicas não farmacológicas (intervenções de reabilitação, cirúrgicas) e farmacológicas (11). Somente 30% dos pacientes relatam melhora da dor com otimização do tratamento dopaminérgico o que leva a discussão sobre a efetividade da melhora da dor musculoesquelética relacionada às flutuações e a rigidez(12). A estimulação invasiva epidural medular é uma opção terapêutica para tratamento da dor crônica com indicação em dor neuropática, dor lombar baixa refratária(13). Há relatos de uso da estimulação invasiva epidural medular para tratar dor crônica em doença de Parkinson com melhora também de sintomas motores, incluindo marcha(14)(15)(16). O desenvolvimento de técnicas de estimulação de elementos neuronais não invasiva, em particular a estimulação magnética transcraniana, tem alcançado diversas aplicações em doenças neurológicas(17). Recentemente, um estudo em indivíduos saudáveis mostrou que a estimulação magnética transcutânea da medula espinhal (EMT-e) foi eficaz em estimular a medula espinhal com a vantagem de ser não invasivo (18). A EMT-e possibilitaria, pelo custo muito menor, ser aplicada a uma quantidade maior de pacientes, além de possivelmente apresentar menos riscos que um procedimento cirúrgico. Nesse contexto, até o momento, a EMT-ME não foi aplicada em pacientes com DP para avaliar a efeito na dor musculoesquelética. Portanto, o objetivo desse estudo é avaliar especificamente a eficácia da EMT-e na melhora da dor musculoesquelética em uma coorte de pacientes com DP.

Metodologia Proposta:

3. Material e Método 3.1. Tipo de estudo O presente projeto descreve um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado com dois grupos de estudo. Os pacientes receberão estimulação ou sham. 3.2. Local A seleção dos pacientes e coleta de dados será realizada nos ambulatórios de Distúrbios do Movimento (Instituto Central) e de Neurocirurgia Funcional (Instituto de Psiquiatria) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e a estimulação medular não-invasiva será realizada no Instituto de Psiquiatria –

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.258.361

no laboratório de estimulação não-invasiva. Este projeto será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCFMUSP.3.3. Amostra do estudo Serão incluídos 40 pacientes com doença de Parkinson idiopática de acordo com os critérios da Movement Disorders Society(19). Os pacientes devem apresentar dor musculoesquelética. Pacientes com faixa etária de 18 a 85 anos, sem predileção por gênero, cor/raça ou classes/grupos sociais. Os pacientes estarão devidamente matriculados nos ambulatório de Distúrbios do Movimento (Instituto Central) e Neurocirurgia Funcional (Instituto de Psiquiatria) do HCFMUSP, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão abaixo relacionados. A dor deve ser de intensidade no mínimo moderada (pontuação em escala visual analógica de dor 4, com máximo de 10 pontos), para se evitar/minimizar o efeito sham e corroborar o uso do EMT-e. Serão divididos em 2 grupos:• EMT-m:Pacientes com dor musculoesquelética e que passarão por sessões de EMT-e;• EMT-sham: Pacientes com dor musculoesquelética e que passarão por sessões de sham EMT-e;O presente estudo almeja selecionar 40 pacientes portadores de DP com Dor Musculoesquelética na velocidade de 2 pacientes por semana.A estimativa inicial do número de pacientes da amostra baseia-se na taxa de perda de seguimento estimada (drop-out) de aproximadamente 33% no grupo placebo, para avaliar a diferença de 25% de perda de seguimento entre o grupo experimental e o grupo placebo, para se obter um risco aceitável de erros tipo 1 e tipo 2 (assumindo-se $\alpha = 0,05$ e $\beta = 0,10$), bem como em experiências de trabalhos semelhantes realizados previamente(20).

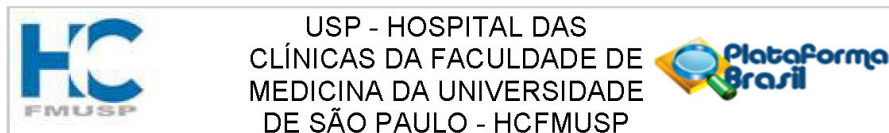
Critério de Inclusão:

1. Homens e mulheres (não grávidas) com idade entre 18 e 85 anos;
2. Participantes com doença de Parkinson idiopática. O participante deverá apresentar dor musculoesquelética de acordo com a Parkinson's Disease Pain Classification System (PD-PCS);
3. A dor deve ser de intensidade no mínimo moderada (pontuação em escala visual analógica de dor 4, com máximo de 10 pontos);
4. Capaz de dar consentimento informado de acordo com as políticas institucionais;
5. Capaz de cumprir todos os requisitos de teste e acompanhamento, conforme definido pelo protocolo do estudo.

Critério de Exclusão:

1. Pacientes com comorbidades psiquiátricas não estabilizadas;
2. Com intensidade da dor musculoesquelética menor que 4 em escala visual analógica de dor;
3. Impossibilidade de consentir sua participação no estudo;
4. Pacientes com infecção não-controlada ou outras condições médicas pré-existentes não-controladas (ex. diabetes descompensada, hipertensão arterial, pneumo ou cardiopatia sintomáticas);

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.258.361

5. Participação concomitante em outros protocolos experimentais;
6. Mulheres grávidas ou em fase de amamentação.

Metodologia de Análise de Dados:

O critério de análise de eficácia primária será a média semanal dos escores de Dor (dor média nas últimas 24 horas), relatados pelos doentes durante todo o período de estudo. A evolução desses escores será avaliada por intermédio de uma análise de variâncias (ANOVA) de medidas repetidas, sendo o fator os grupos de tratamento (ativo x sham) e a medida repetida os períodos de avaliação (semanais).

A diferença entre os grupos para variáveis numéricas que sigam a normalidade será analisada utilizando-se o teste de Mann-Whitney. Para variáveis categóricas será utilizado o teste do Qui-quadrado ou o exato de Fisher.

As características demográficas dos indivíduos serão resumidas e a comparabilidade entre os grupos será avaliada descritivamente. Se forem observadas diferenças clinicamente significativas entre os grupos, o efeito dessas diferenças será explorado em uma análise apropriada.

Será calculado o número necessário para tratar (NNT) considerando-se a redução nos escores de dor no mínimo 30% (objetivo primário) e 50% (objetivo secundário).

O nível de significância adotado será de 5% e o software utilizado para a análise estatística será o SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 24.0, da IBM (International Business Machines).

Desfecho Primário:

será investigar os efeitos da EMT-e sobre a dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson

Desfecho Secundário:

serão os efeitos da estimulação nos sintomas motores, em sintomas de depressão e/ou ansiedade, na qualidade de vida e em efeitos colaterais.

Objetivo da Pesquisa:

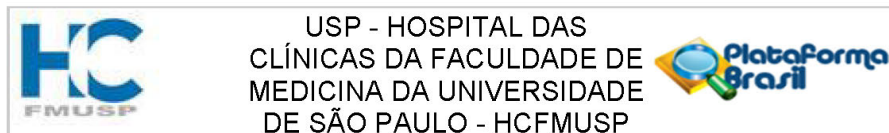
Hipótese:

Investigar os efeitos analgésicos da EMT-e sobre a dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson utilizando-se a intensidade da dor segundo a Parkinson's Disease Pain Classification System (PD-PCS).

Objetivo Primário:

Investigar os efeitos analgésicos da EMT-e sobre a dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson utilizando-se a intensidade da dor segundo a Parkinson's Disease Pain Classification System (PD-PCS).

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.258.361

Objetivo Secundário:

Avaliar os efeitos da EMT-e sobre a qualidade de vida; Avaliar os efeitos da EMT-e sobre os sintomas motores da doença de Parkinson; Avaliar os efeitos da EMT-e em sintomas de depressão e/ou ansiedade (naqueles pacientes que porventura possuam esses sintomas previamente ao início do estudo); Avaliar os possíveis efeitos adversos da EMT-e;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O procedimento não envolve qualquer corte (incisão), coleta de exames de sangue, ou qualquer procedimento que cause dor. A estimulação em si pode causar formigamento nas pernas e nas costas, de forma transitória. Esse formigamento é relacionado a estimulação das raízes que estão saindo da medula espinhal

Benefícios:

O principal objetivo deste estudo será avaliar se o EMT-e tem a capacidade de aliviar, nos voluntários com doença de DP, a dor musculoesquelética. Ao ajudar no desenvolvimento de nossas técnicas de estimulação medular você poderá ter benefícios no seu próprio tratamento da dor musculoesquelética, além de possível melhora na qualidade de vida, e em aspectos emocionais/humor relacionados à dor. Por fim, irá ajudar a planejar a realização de novos estudos e desenvolvimento de estratégias específicas de tratamento que podem melhorar sintomas semelhantes em outros pacientes. Vale lembrar, que como é um estudo inicial, não há garantia que haverá melhora dos sintomas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado com dois grupos de estudo, realizado apenas no Hospital das Clínicas da FMUSP. Serão randomizados 40 pacientes com doença de Parkinson e musculoesquelética, em dois braços:

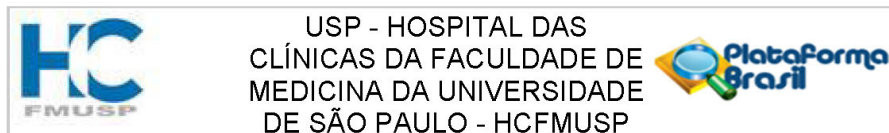
Grupo Ativo com 20 participantes: estimulação magnética da medula espinhal dorsal ativo

Grupo Sham com 20 participantes: estimulação magnética da medula espinhal dorsal sham

O projeto de pesquisa tem finalidade acadêmica DOUTORADO de Jorge Dornellys da Silva Lapa, CRM-SP: 165410, CPF: 033.724.895-86, sob orientação do pesquisador responsável Dr Daniel Ciampi Araújo de Andrade.

Em documento intitulado "Carta_Financi_ETM.pdf" assinado em 17/07/2020, o pesquisador responsável declaro que o projeto intitulado: "Estudo prospectivo aleatorizado para avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.258.361

musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson”, será custeado pelo Centro de Dor do Departamento de Neurologia HC-FMUSP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo “Conclusões e Lista de Inadequações.”

Recomendações:

Vide campo “Conclusões e Lista de Inadequações.”

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se da análise de respostas ao parecer consubstanciado pendente nº 4.232.936 emitido pela CAPPesq em 24/08/2020. As alterações realizadas constam na nova versão do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) intitulado “TCLEDOREPARKINSON_v2_26082020”, submetido em 26/08/2020

1. No documento intitulado “TCLE_EMM”, submetido em 27/05/2020, lê-se: “Nesta consulta serão aplicados questionários de dor e doença de Parkinson para podermos avaliar o nível de dor musculoesquelética no início do tratamento e compararmos com o final”, solicita-se que seja ADICIONADO quanto tempo o participante da pesquisa vai precisar dispor para responder aos questionários.

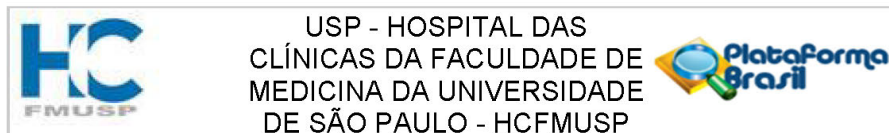
RESPOSTA: Foi modificado no termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) conforme orientação. Agora lê-se: “Nesta consulta serão aplicados questionários de dor e doença de Parkinson com duração média de 90 minutos para podermos avaliar o nível de dor musculoesquelética no início do tratamento e compararmos com o final”.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

2. No documento intitulado “TCLE_EMM”, submetido em 27/05/2020, lê-se: “No acompanhamento pós-estimulação, no final de cada semana de estimulação, haverá nova avaliação com uma escala, e no final da última semana de estimulação, serão realizadas a maioria da bateria de escalas e questionários do início do estudo, encerrando o estudo”, solicita-se que seja ADICIONADO quanto tempo o participante da pesquisa vai precisar dispor para responder às avaliações no final de cada semana de estimulação e a nova bateria de escalas e questionários no final da última semana.

RESPOSTA: Foi modificado no TCLE conforme orientação. Agora lê-se: “No acompanhamento pós-estimulação, no final de cada semana de estimulação, haverá nova avaliação com uma escala com duração de no máximo 5 minutos, e no final da última semana de estimulação, será realizada a maioria da bateria de escalas e questionários do início do estudo com duração média de 90 minutos, encerrando o estudo”.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.258.361

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

3. No documento intitulado "TCLE_EMM", submetido em 27/05/2020, lê-se: "Eventualmente, pode haver formigamentos na região das costas ou nas pernas, transitórios, sem causar dor.", solicita-se que seja ADICIONADO o tempo estimado de duração dos eventuais formigamentos, esclarecendo o significado de transitório (segundos, minutos, horas?).

RESPOSTA: Foi modificado no TCLE conforme solicitação. Agora lê-se: "Eventualmente, pode haver formigamentos na região das costas ou nas pernas, transitórios (duram no máximo o período de realização da estimulação), sem causar dor".

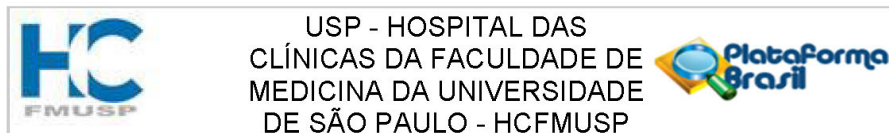
ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

4. No documento intitulado "TCLE_EMM", submetido em 27/05/2020, lê-se: "Após esse período, os pacientes poderão receber remédios para alívio da dor, diferentes daqueles que você está usando atualmente.", solicita-se que seja ESCLARECIDO ao participante da pesquisa qual conduta será tomada caso apresente dor durante as oito semanas de tratamento apesar do uso dos medicamentos usuais, levando em conta que para que seja incluído na pesquisa o participante da pesquisa deve ter dor musculoesquelética, em intensidade mínima de "quatro" na escala visual analógica de dor" APESAR dos medicamentos em uso; ESCLARECER também quem deve procurar nestas situações já que o endereço e o telefone oferecidos são genéricos".

RESPOSTA: Foi modificado no TCLE conforme solicitação. Agora lê-se: "Durante o período de visitas para estimulação, o paciente manterá o acompanhamento nos ambulatórios de origem, onde pode relatar sobre piora da dor e usar as medicações de resgate já prescritas pelo médico assistente para alívio da dor em casos de recrudescimento, além de avaliação pelos pesquisadores se há relação da piora da dor com a estimulação medular, o que pode levar à interrupção desse tratamento. Em casos de piora que não melhore com as medicações prescritas (incluindo as medicações de resgate para períodos de maior piora da dor), poderá haver uma avaliação em ambulatório de dor geral (neurologia) do nosso grupo para decidir sobre a melhor conduta caso a caso. Após esse período, os pacientes poderão receber remédios para alívio da dor, diferentes daqueles que o (a) senhor (a), está usando atualmente, inclusive o tratamento da estimulação magnética da medula espinhal dorsal caso o resultado seja comprovado como benéfico para reduzir a dor. Se o (a) senhor (a) já utiliza remédios para dor, em nenhum momento os pesquisadores deste estudo solicitarão que o (a) senhor (a) deixe de utilizá-los ou mude as suas doses".

Em relação a segunda parte da solicitação, o TCLE também foi modificado. Agora lê-se: "Há uma equipe de profissionais identificados que participam da coleta de dados deste estudo e que serão

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.258.361

acessíveis no laboratório em que participou. Jorge Dornellys da Silva Lapa é o pesquisador executante com telefone (79)999166306 para contato 24 horas por dia em todos dias de semana, além de endereço eletrônico dr.dornellys@hotmail.com".

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

5. No documento intitulado "TCLE_EMM", submetido em 27/05/2020, lê-se: "Após esse período, os pacientes poderão receber remédios para alívio da dor, diferentes daqueles que você está usando atualmente.", solicita-se que seja ESCLARECIDO se ao final da pesquisa, os pacientes do grupo estimulação magnética da medula espinhal dorsal sham terão acesso à estimulação magnética da medula espinhal dorsal, caso o resultado desta estimulação seja comprovado como benéfico para reduzir a dor, já que apresenta o benefício de evitar os efeitos adversos dos medicamentos analgésicos.

RESPOSTA: Foi modificado no TCLE conforme orientação. Agora lê-se: "Após esse período, os pacientes poderão receber remédios para alívio da dor, diferentes daqueles que o (a) senhor (a), está usando atualmente, inclusive o tratamento da estimulação magnética da medula espinhal dorsal caso o resultado seja comprovado como benéfico para reduzir a dor. Os pacientes do grupo sham poderão se beneficiar do tratamento ativo, após o término do estudo, se houver comprovação do benefício e os pacientes do grupo ativo poderão novamente se submeter ao tratamento se necessário".

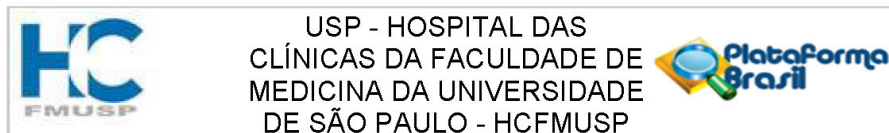
ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

6. Qual a duração estimada dos efeitos analgésicos das oito semanas de aplicação estimulação magnética da medula espinhal dorsal? Os participantes incluídos na pesquisa poderão receber a estimulação magnética da medula espinhal dorsal, após o final da pesquisa, caso seja comprovado o seu benefício?

RESPOSTA: Em relação à duração dos efeitos analgésicos das oito semanas de aplicação estimulação magnética da medula espinhal dorsal, não há ainda uma resposta definitiva, no entanto, realizar a estimulação em várias sessões (fase de indução e de manutenção) tem o objetivo de alcançar o maior tempo possível de analgesia, baseado na experiência de tratamento de dor crônica e de doenças psiquiátricas com estimulação magnética transcraniana, que alcançam resultados mais duradouros com esse tipo de protocolo.

Em relação à disponibilização do tratamento da estimulação magnética da medula espinhal dorsal após comprovado como benéfico para reduzir a dor, poderá ser ofertado aos participantes incluídos na pesquisa após o término na mesma. Foi adicionado ao texto do TCLE e agora se lê: "Os pacientes do grupo sham poderão se beneficiar do tratamento ativo após o término do estudo

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.258.361

se houver comprovação do benefício e os pacientes do grupo ativo poderão novamente se submeter ao tratamento se necessário”.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

7. Qual a fundamentação científica para o uso da aplicação estimulação magnética da medula espinhal dorsal para alívio da dor musculoesquelética em pacientes com Doença de Parkinson?

RESPOSTA: A fundamentação científica para a estimulação magnética da medula espinhal dorsal para alívio da dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson está relacionada aos resultados prévios da estimulação medular epidural invasiva com controle da dor crônica, além de relatos de caso que incluem especificamente pacientes com doença de Parkinson com essa técnica. O mecanismo da estimulação medular para melhorar a dor é baseado na teoria do “portão da dor” de Melzack e Wall, em que a estimulação de grandes fibras mielinizadas não nociceptivas dos nervos periféricos (fibras A-) inibia a atividade de pequenas projeções nociceptivas (A- e C) no corno dorsal da medula espinhal (R MELZACK, PD WALL, 1965). Outras explicações mais recentes associam a ativação do ácido gama-amino butírico (GABA)-B e dos receptores de adenosina A-1 à modulação da dor (CUI et al., 1998). Relatos de caso mostram que a estimulação epidural invasiva da medula espinhal reduziu a intensidade da dor na doença de Parkinson e até sintomas motores (AP YADAV, MAL NICOLELIS, 2017).

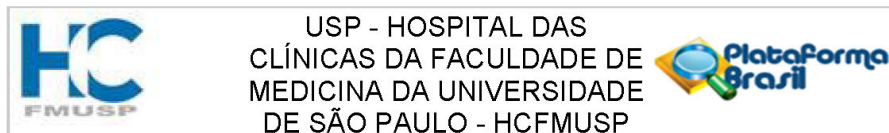
A escolha dos pacientes com doença de Parkinson para estimulação magnética medular baseia-se na relativa homogeneidade desse grupo, além da dor ser um sintoma não motor frequente nesses pacientes com a dor musculoesquelética a apresentação mais comum. Não há também protocolos de tratamento de dor bem definidos para os pacientes com doença de Parkinson ainda que a dor seja um sintoma com impacto negativo importante na qualidade de vida. Por fim, ao usar uma forma não invasiva de estimulação medular, se o benefício se confirmar na melhora da dor, poderá ser ofertada a um número maior de pacientes com riscos menores que de uma cirurgia.

Referências:

2. CUI, J.G. et al. Effect of spinal cord stimulation on tactile hypersensitivity in mononeuropathic rats is potentiated by simultaneous GABAB and adenosine receptor activation. *Neuroscience Letters*, v. 247, n. 2–3, p. 183–186, maio 1998.
1. MELZACK R, WALL P.D. Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 19 nov. 1965.
3. YADAV A.P, NICOLELIS M.A.L. Electrical stimulation of the dorsal columns of the spinal cord for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2017;32(6):820–32.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.258.361

8. Os pesquisadores devem garantir que os resultados do estudo serão divulgados para os participantes da pesquisa e instituições onde os dados foram obtidos (Nota Operacional 001/2013, item 3.4, número 14; (Item VI; Art. 17º da Sessão II da Resolução CNS nº 510 de 2016);

RESPOSTA: Foi modificado no TCLE conforme orientação para deixar claro a resolução sobre garantia que os resultados do estudo serão divulgados para os participantes da pesquisa e instituições onde os dados foram obtidos. Agora lê-se: "Os pesquisadores garantem que os resultados do estudo serão divulgados para os participantes, após o término da pesquisa, incluindo em que grupo o paciente foi alocado (sham versus ativo), além da divulgação dos resultados para a instituição em que os dados foram obtidos (Nota Operacional 001/2013, item 3.4, número 14; Item VI; Art. 17º da Sessão II da Resolução CNS nº 510 de 2016)".

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

9. No documento intitulado "TCLE_EMM", submetido em 27/05/2020, lê-se: "Você deverá comparecer para avaliação presencial para o protocolo de estimulação com EMT-e por 5 dias consecutivos na primeira semana e após 2 vez por semana por mais 7 semanas, além da consulta inicial. Não se preocupe com as datas.", solicita-se que seja CORRIGIDO para "2 vezes por semana";

RESPOSTA: Foi modificado no TCLE conforme orientação. Agora lê-se: "O (A) senhor (a) deverá comparecer para avaliação presencial para o protocolo de estimulação com EMT-e por 5 dias consecutivos na primeira semana e após 2 vezes por semana por mais 7 semanas, além da consulta inicial".

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

10. No documento intitulado "TCLE_EMM", submetido em 27/05/2020, ora lê-se: "Você" ora "Sr(Sra). Alguma razão para a mudança na maneira de dirigir-se ao participante da pesquisa?

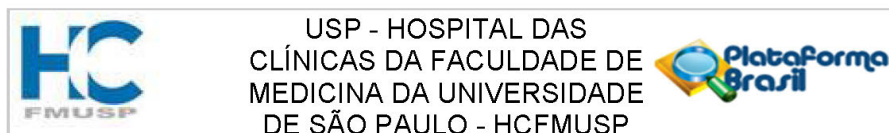
RESPOSTA: Foi modificado no TCLE conforme orientação para padronização. Agora lê-se "senhor(a)" em todas as passagens que se referem aos participantes.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.258.361

encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1565867.pdf	26/08/2020 20:56:38		Aceito
Outros	pb_resposta_parecer.pdf	26/08/2020 20:51:15	JORGE DORNELLYS DA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEDOREPARKINSON_v2_26082020.docx	26/08/2020 20:40:23	JORGE DORNELLYS DA SILVA LAPA	Aceito
Outros	Termoparausodados.pdf	03/08/2020 09:14:07	JORGE DORNELLYS DA	Aceito
Cronograma	Cronogramadoprojeto.docx	03/08/2020 09:12:04	JORGE DORNELLYS DA	Aceito
Orçamento	Carta_Financi_ETM.pdf	03/08/2020 09:08:50	JORGE DORNELLYS DA	Aceito
Outros	DECLARACAODEANUENCIA_QUEILA.pdf	03/08/2020 09:07:45	JORGE DORNELLYS DA	Aceito
Outros	cartacomprimissoPDFjorge.pdf	03/08/2020 09:04:51	JORGE DORNELLYS DA	Aceito
Folha de Rosto	FR_14115.pdf	28/07/2020 14:38:50	Daniel Ciampia Araujo de Andrade	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_EMM.pdf	27/05/2020 14:23:51	Daniel Ciampia Araujo de Andrade	Aceito

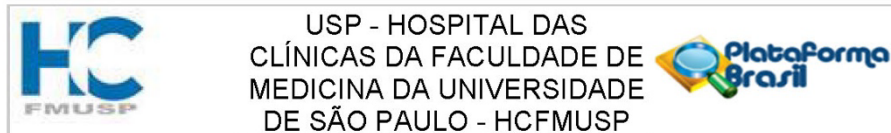
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.258.361

SAO PAULO, 04 de Setembro de 2020

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Attachment B - Raw data

ID	Randomization (1- Treatment/ 0-Sham)	PCS (Catastrophism) total	HADS - D total	HADS - A total	Final HADS - D total	Final HADS - A total	UPDRS total	Final UPDRS total
1	1	13	8	9	1	3	14	25
2	1	37	12	11	5	5	44	48
3	1	30	10	8	5	5	31	34
4	0	43	8	16	10	13	30	28
5	0	44	13	20	17	14	61	50
6	1	17	3	6	6	8	29	33
7	1	12	2	5	2	4	35	38
8	0	12	3	10	2	1	24	33
9	0	32	6	9	10	5	36	48
10	1	39	10	11	9	7	48	48
11	0	39	5	11	8	6	29	43
12	0	16	5	8	5	4	21	34
13	0	30	6	6	7	6	67	78
14	1	25	2	2	2	1	28	32
15	1	26	8	5	8	4	59	39
16	1	35	9	12	999	999	60	999
17	1	35	5	10	0	1	64	41
18	1	25	8	4	2	3	34	22
19	0	48	21	15	18	16	10	10
20	0	9	5	7	4	3	25	30
21	0	29	15	10	14	7	20	26
22	1	34	8	6	999	999	66	999
23	1	23	7	11	999	999	47	999
24	0	7	3	2	3	1	27	47
25	0	10	1	2	6	3	47	29
26	0	24	8	8	999	999	35	999

continued on next page

continued from previous page

ID	EQ-5D-3L - Weights	EQ-5D-3L - Health Score (0-100)	Final EQ-5D-3L - Weights	Final EQ-5D-3L - Health Score (0-100)
1	0,4076	50	0,5865	70
2	0,6167	67	0,7868	80
3	0,3045	40	0,4914	60
4	0,4076	80	0,3713	50
5	0,1733	0	0,352	40
6	0,4076	60	0,5548	70
7	0,7368	85	0,522	60
8	0,6667	95	0,754	95
9	0,4576	60	0,4576	75
10	0,4076	1	0,6192	50
11	0,5695	75	0,5558	70
12	0,4076	70	0,8512	75
13	0,5195	30	0,3713	50
14	0,4076	80	0,8512	90
15	0,4076	60	0,5548	70
16	0,3045	80	999	999
17	0,4164	30	0,8512	99
18	0,5695	50	0,8512	70
19	0,5277	15	0,3545	10
20	0,6896	70	0,8512	80
21	0,3627	20	0,3545	70
22	0,3045	50	999	999
23	0,4076	80	999	999
24	0,5695	80	0,522	60
25	0,4664	60	0,5476	80
26	0,5195	70	999	999

continued on next page

continued from previous page

ID	Final EQ-5D-3L - Weights	Final EQ-5D-3L - Health Score (0-100)	Levodopa Equivalent Dose - Initial	Levodopa Equivalent Dose - Final	Blinding Asses (1- Treatment/ 2- Sham/ 3- ignored)
1	0,5865	70	1225	1225	1
2	0,7868	80	400	400	1
3	0,4914	60	850	900	1
4	0,3713	50	1905	1905	2
5	0,352	40	900	900	2
6	0,5548	70	1100	1100	2
7	0,522	60	600	600	1
8	0,754	95	1400	1400	2
9	0,4576	75	700	725	1
10	0,6192	50	1564	1697	2
11	0,5558	70	750	750	2
12	0,8512	75	400	400	1
13	0,3713	50	1320	1000	1
14	0,8512	90	400	400	2
15	0,5548	70	908	908	2
16	999	999	975	999	999
17	0,8512	99	1500	1375	2
18	0,8512	70	150	400	1
19	0,3545	10	300	300	2
20	0,8512	80	300	550	2
21	0,3545	70	1050	1150	3
22	999	999	700	999	999
23	999	999	650	999	999
24	0,522	60	1300	1000	2
25	0,5476	80	900	900	2
26	999	999	948	999	999

continued on next page

continued from previous page

ID	Blinding Asses - Maintenance (1- Yes/ 2- No/ 3-ignored)	CGI-I Physician (1- Much Better/ 2- Better/ 3- Slightly Better/ 4- No alterations / 5-Slightly Worse/ 6- Worse/ 7-Much Worse)
1	1	1
2	1	1
3	1	5
4	2	4
5	1	3
6	1	3
7	1	2
8	1	2
9	1	4
10	1	3
11	1	3
12	1	4
13	1	5
14	1	2
15	1	4
16	999	999
17	1	1
18	1	2
19	1	3
20	1	2
21	3	2
22	999	999
23	999	999
24	1	4
25	1	3
26	999	999

continued on next page

continued from previous page

ID	CGI-I Patient (1- Much Better/ 2- Better/ 3- Slightly Better/ 4- No alterations/ 5-Slightly Worse/ 6- Worse/ 7-Much Worse)	EVA - 1st Evaluation	EVA - Event 6	EVA - Event 8	EVA - Event 12	EVA - Event 20
1	1	7	1	3	3	2
2	1	7	1	5	1	0
3	4	6	3	5	2	7
4	4	8	6	8	5	6
5	3	7	4	5	6	4
6	2	6	0	1	0	0
7	2	7	6	5	3	2
8	2	6	0	0	0	0
9	4	7	5	3	7	5
10	3	5	4	5	6	4
11	4	7	6	4	7	6
12	3	6	4	5	4	3
13	3	8	5	2	3	2
14	2	7	0	4	2	3
15	3	4	5	4	4	4
16	999	7	2	999	999	999
17	1	10	7	4	3	2
18	1	4	2	0	1	0
19	3	7	6	4	5	6
20	2	6	6	6	4	1
21	3	5	6	5	0	0
22	999	4	2	2	999	999
23	999	6	7	7	7	999
24	4	6	5	5	7	7
25	999	10	0	5	5	7
26	999	8	7	6	999	999

continued on next page

continued from previous page

ID	EVA 1 month later	PDPSS Initial - total	PDPSS Final total	Efeitos Colaterais (0-não/1-sim)	BPI - Initial - Pain Intensity Index	BPI - Initial - Pain interference daily activity score
1	4	42	2	0	62,5	67,14285714
2	1	42	0	1	70	77,14285714
3	7	36	42	1	55	78,57142857
4	5	72	63	1	65	75,71428571
5	7	63	16	0	70	97,14285714
6	0	12	0	1	42,5	42,85714286
7	2	42	8	0	70	64,28571429
8	0	54	45	1	42,5	71,42857143
9	4	42	20	0	50	71,42857143
10	7	45	24	0	47,5	70
11	6	63	54	0	55	55,71428571
12	6	24	3	0	65	75,71428571
13	1	72	2	0	60	90,71428571
14	2	63	6	0	50	70
15	4	24	16	0	32,5	36
16	999	63	999	0	70	90
17	2	90	2	0	90	82,85714286
18	0	24	0	0	32,5	31,85714286
19	5	63	54	0	77,5	75,71428571
20	0	24	1	0	55	42,85714286
21	7	20	0	0	35	42,85714286
22	999	45	999	1	27,5	68,57142857
23	999	36	999	0	62,5	71,42857143
24	8	12	28	0	45	42,85714286
25	8	20	28	0	50	85,71428571
26	999	32	999	1	72,5	58,42857143

continued on next page

conclusion

ID	BPI - Final - Pain Intensity Index	BPI - Final - Pain interference daily activity score
1	12,5	5,714285714
2	0	0
3	55	69,85714286
4	75	88,57142857
5	35	60
6	0	0
7	15	0
8	32,5	28,57142857
9	45	55,85714286
10	45	74,28571429
11	57,5	51,42857143
12	15	0
13	20	38,57142857
14	22,5	14,28571429
15	37,5	44,28571429
16	999	999
17	10	4,285714286
18	0	0
19	52,5	88,57142857
20	10	1,428571429
21	0	0
22	999	999
23	999	999
24	44,75	35,71428571
25	40	94,28571429
26	999	999

Attachment C - Informed consent

1

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “Estudo prospectivo aleatorizado para avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson”.

PESQUISADOR PRINCIPAL: **Prof. Daniel Ciampi Araújo de Andrade**. CARGO/FUNÇÃO: **Médico do Centro de Dor do Departamento de Neurologia**. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DE SÃO PAULO Nº **108.232**.

DEPARTAMENTO/INSTITUTO: **Divisão de Clínica Neurológica e Divisão de Clínica Neurocirúrgica do Departamento de Neurologia, Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**

Todas as páginas deverão ser rubricadas pelo pesquisador responsável/pessoa por ele delegada e pelo participante/responsável legal. Este documento tem duas vias, sendo uma retida com o pesquisador responsável e outra com o participante da pesquisa (Resolução CNS 466/2012 item IV.3.f e IV.5.d). Solicita-se adequação.

Nome resumido do projeto: Avaliação da eficácia e da segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson	Confidencial				
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 20 de maio de 2020					
Nome do Pesquisador: Prof. Dr. Daniel Ciampi Araújo de Andrade Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;">_____</td> <td style="width: 50%; border: none;">_____</td> </tr> <tr> <td style="border: none; text-align: center;">Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante Legal</td> <td style="border: none; text-align: center;">Rubrica do Investigador Responsável</td> </tr> </table>	_____	_____	Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante Legal	Rubrica do Investigador Responsável
_____	_____				
Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante Legal	Rubrica do Investigador Responsável				

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE
SÃO PAULO- HCFMUSP**

Apresentação do estudo e objetivo(s):

O (A) senhor (a) está sendo convidado(a) a participar da pesquisa “**Estudo prospectivo aleatorizado para avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson**”.

Dentre os acometimentos não-motores, a dor é um sintoma comum que incapacita e compromete significativamente a qualidade de vida dos pacientes com Doença de Parkinson (DP). A dor crônica está presente em 20% dos pacientes com DP no momento do diagnóstico associado a sintomas motores iniciais com até 80% dos pacientes sendo acometidos no decorrer da doença. A dor musculoesquelética é o subtipo mais prevalente entre os pacientes com DP com frequência que varia desde 40% até 70%. Há poucas evidências para o manejo da dor na doença do Parkinson tanto para técnicas não farmacológicas (intervenções de reabilitação, cirúrgicas) e farmacológicas.

A estimulação invasiva epidural medular é uma opção terapêutica para tratamento da dor crônica com indicação em dor neuropática, dor lombar baixa refratária. O desenvolvimento de técnicas de estimulação de elementos neuronais não invasiva, em particular a estimulação magnética transcraniana, tem alcançado diversas aplicações em doenças neurológicas. Recentemente, um estudo em indivíduos saudáveis mostrou que a estimulação magnética transcutânea da medula espinhal (EMT-e) foi eficaz em estimular a medula espinhal com a vantagem de ser não invasiva.

Não há estudos na literatura que tenham avaliado o efeito do EMT-e em pacientes portadores de DP com dor musculoesquelética. Portanto, o principal objetivo desta pesquisa é avaliar especificamente a eficácia da EMT-e na melhora da dor musculoesquelética em pacientes com DP. Caso tenhamos sucesso, essa técnica de neuromodulação não invasiva poderá ser incluída no arsenal terapêutico do tratamento da

Nome resumido do projeto: Avaliação da eficácia e da segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson	Confidencial
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 20 de maio de 2020	
Nome do Pesquisador: Prof. Dr. Daniel Ciampi Araújo de Andrade Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border-top: 1px solid black; width: 45%; text-align: center;"> Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante Legal </div> <div style="border-top: 1px solid black; width: 45%; text-align: center;"> Rubrica do Investigador Responsável </div> </div>

dor musculoesquelética da DP e ainda podendo abrir caminho para investigação em outras doenças.

Descrição dos procedimentos que serão realizados e métodos que serão empregados

Para esta pesquisa o (a) senhor (a) terá que realizar inicialmente uma consulta médica com história e exame físico completo. Não haverá mudanças nas medicações em uso. Nesta consulta serão aplicados questionários de dor e doença de Parkinson com duração média de 90 minutos para podermos avaliar o nível de dor musculoesquelética no início do tratamento e compararmos com o final.

Após esta consulta inicial o (a) senhor (a) será encaminhado (a) para receber um dos dois tratamentos: estimulação ativa ou sham (placebo). O (A) senhor (a) será randomizado (designado por acaso, por um computador) para um dos dois modos de estimulação (estimulação ativa ou sham). O (A) senhor (a) tem igual chance de estar em qualquer um dos grupos, como o lançamento de uma moeda (1:1). Ambos os grupos receberão o mesmo dispositivo de estimulação, porém um emitirá a energia elétrica, e o outro não emitirá. O (A) senhor (a), o médico do estudo e a equipe da clínica não saberão qual grupo o (a) senhor (a) é atribuído até a conclusão do estudo.

O (A) senhor (a) será solicitado a comparecer ao hospital no dia da estimulação da medula espinhal – não irá precisar ficar internado. Será aplicada, através de uma bobina, um estímulo magnético sobre a medula espinhal. A bobina é posicionada sobre a pele. Não há qualquer dor. Eventualmente, pode haver formigamentos na região das costas ou nas pernas, transitórios (duram no máximo o período de realização da estimulação), sem causar dor. A estimulação dura 15 minutos. Prevemos a realização de 5 estimulações de segunda a sexta-feira (uma por dia) e mais 2 sessões por semana de estimulação por 7 semanas.

No acompanhamento pós-estimulação, no final de cada semana de estimulação, haverá nova avaliação com uma escala com duração de no máximo 5 minutos, e no final da última semana de estimulação, será realizada a maioria da bateria de escalas e questionários do início do estudo com duração média de 90 minutos, encerrando o estudo. Durante o período de visitas para estimulação, o paciente manterá o acompanhamento nos ambulatórios de origem, onde pode relatar sobre piora da dor e usar as medicações de resgate já prescritas pelo médico assistente para alívio da dor em casos de recrudescimento,

Nome resumido do projeto: Avaliação da eficácia e da segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson	Confidencial
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 20 de maio de 2020	
Nome do Pesquisador: Prof. Dr. Daniel Ciampi Araújo de Andrade Hopital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <hr style="width: 100%;"/> Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante Legal </div> <div style="text-align: center;"> <hr style="width: 100%;"/> Rubrica do Investigador Responsável </div> </div>

além de avaliação pelos pesquisadores se há relação da piora da dor com a estimulação medular, o que pode levar á interrupção desse tratamento. Em casos de piora que não melhore com as medicações prescritas (incluindo as medicações de resgate para períodos de maior piora da dor), poderá haver uma avaliação em ambulatório de dor geral (neurologia) do nosso grupo para decidir sobre a melhor conduta caso a caso. Se o (a) senhor (a) já utiliza remédios para dor, em nenhum momento os pesquisadores deste estudo solicitarão que o (a) senhor (a) deixe de utilizá-los ou mude as suas doses. Após esse período, os pacientes poderão receber remédios para alívio da dor, diferentes daqueles que o (a) senhor (a), está usando atualmente, inclusive o tratamento da estimulação magnética da medula espinhal dorsal caso o resultado seja comprovado como benéfico para reduzir a dor. Os pacientes do grupo sham poderão se beneficiar do tratamento ativo após o término do estudo se houver comprovação do benefício e os pacientes do grupo ativo poderão novamente se submeter ao tratamento se necessário.

Avaliações e Questionários

- a) *Parkinson's Disease Pain Classification System*: essa ferramenta serve para diagnosticar a dor musculoesquelética e para o acompanhamento semanal;
- b) Inventário Breve de Dor;
- c) *EuroQol- 5 Dimension* para avaliar qualidade de vida;
- d) Escala hospitalar de ansiedade e depressão;
- e) Questionário SF-MPQ (*Short Form of the McGill Questionnaire*);
- f) Escala de catastrofização da dor;
- g) Impressão clínica global, do doente e do examinador;
- h) Avaliação do cegamento;
- i) MDS-UPDRS III (avaliação motora na DP): será aplicada antes do início das sessões de estimulação no uso regular da medicação e após a última estimulação será aplicado sempre em uso da medicação;

Nome resumido do projeto: Avaliação da eficácia e da segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson	Confidencial		
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 20 de maio de 2020			
Nome do Pesquisador: Prof. Dr. Daniel Ciampi Araújo de Andrade Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante Legal</td> <td style="width: 50%; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Rubrica do Investigador Responsável</td> </tr> </table>	Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante Legal	Rubrica do Investigador Responsável
Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante Legal	Rubrica do Investigador Responsável		

- j) Estágios de gravidade da DP segundo a escala de Hoehn Yahr: será aplicada antes do início das sessões de estimulação no uso regular da medicação e após a última estimulação será aplicado sempre em uso da medicação;

Benefícios esperados para o participante

O principal objetivo deste estudo será avaliar se o EMT-e tem a capacidade de aliviar, nos voluntários com doença de DP, a dor musculoesquelética. Ao ajudar no desenvolvimento de nossas técnicas de estimulação medular, o (a) senhor (a) poderá ter benefícios no seu próprio tratamento da dor musculoesquelética, além de possível melhora na qualidade de vida, e em aspectos emocionais/humor relacionados à dor. Por fim, irá ajudar a planejar a realização de novos estudos e desenvolvimento de estratégias específicas de tratamento que podem melhorar sintomas semelhantes em outros pacientes. Vale lembrar, que como é um estudo inicial, não há garantia que haverá melhora dos sintomas.

Riscos Potenciais, Efeitos Colaterais e Desconforto:

O procedimento não envolve qualquer corte (incisão), coleta de exames de sangue, ou qualquer procedimento que cause dor. A estimulação em si pode causar formigamento nas pernas e nas costas, de forma transitória. Esse formigamento é relacionado a estimulação das raízes que estão saindo da medula espinhal.

Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar:

Os sintomas de dor da DP são geralmente ignorados pelos médicos e 50% (metade) dos pacientes não recebem nem medicações, nem fisioterapia. Há poucas evidências para o manejo da dor na doença do Parkinson tanto para técnicas não medicamentosas (intervenções de reabilitação, cirúrgicas) e medicações.

O (a) Sr (a) pode optar por não participar deste estudo e continuar com seu tratamento habitual no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo ou na rede assistencial do SUS.

Acompanhamento e assistência durante e após o término da pesquisa.

Nome resumido do projeto: Avaliação da eficácia e da segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson	Confidencial				
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 20 de maio de 2020					
Nome do Pesquisador: Prof. Dr. Daniel Ciampi Araújo de Andrade Hopital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;">_____</td> <td style="width: 50%; border: none;">_____</td> </tr> <tr> <td style="border: none; text-align: center;">Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante Legal</td> <td style="border: none; text-align: center;">Rubrica do Investigador Responsável</td> </tr> </table>	_____	_____	Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante Legal	Rubrica do Investigador Responsável
_____	_____				
Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante Legal	Rubrica do Investigador Responsável				

O (A) senhor (a) deverá comparecer para avaliação presencial para o protocolo de estimulação com EMT-e por 5 dias consecutivos na primeira semana e após 2 vezes por semana por mais 7 semanas, além da consulta inicial. Não se preocupe com as datas. O (A) senhor (a) receberá um cartão onde elas serão marcadas e será lembrado sempre que tiver que comparecer ao hospital pelos pesquisadores

O(a) senhor(a) não deixará de realizar os tratamentos e acompanhamentos médicos que já está realizando em nenhum momento deste estudo. Todos os cuidados serão tomados para evitar efeitos colaterais e complicações relacionadas ao uso da EMT-e deste estudo.

Após o término do estudo, o acompanhamento médico no Hospital das Clínicas da FMUSP continuará com seu seguimento e tratamento nos seus respectivos ambulatórios de origem.

Direitos e garantias aos participantes da pesquisa

1. É garantida a liberdade de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição e sem penalização alguma de sigilo e privacidade;
2. Conforme previsto em resoluções anteriores, (Item III.2.o da Resolução CNS no 466 de 2012) o patrocinador do estudo e seus respectivos pesquisadores não irão onerar outros serviços de saúde (planos de saúde e o SUS) ou o(a) senhor (a). Eles são responsabilizados pelos custos relativos aos cuidados de rotina (exames e procedimentos) necessários após assinatura do consentimento livre esclarecido. (Item III.2.o da Resolução CNS no 466 de 2012);
3. Conforme é já determinado (Item II.3.2 da Resolução CNS 466/2012) é garantida assistência integral e gratuita em caso de danos decorrentes direta ou indiretamente da participação no estudo. Ressalta-se que é de responsabilidade da instituição financiadora e dos pesquisadores a prestação desta assistência e acompanhamento do participante da pesquisa que vier a sofrer tais danos;
4. Apesar do estudo não prever gastos adicionais além das visitas médicas, caso o participante (item IV.3.g da Resolução CNS No 466 de 2012) venha necessitar de gastos para ele ou seu acompanhante ele deve informar a equipe de pesquisa, e caso este gasto venha a realmente ocorrer, será garantido

Nome resumido do projeto: Avaliação da eficácia e da segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson	Confidencial				
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 20 de maio de 2020					
Nome do Pesquisador: Prof. Dr. Daniel Ciampi Araújo de Andrade Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">_____</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">_____</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante Legal</td> <td style="text-align: center;">Rubrica do Investigador Responsável</td> </tr> </table>	_____	_____	Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante Legal	Rubrica do Investigador Responsável
_____	_____				
Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante Legal	Rubrica do Investigador Responsável				

o custeio integral de despesas decorrentes da participação no estudo, tais como transporte e alimentação, nos dias em que for necessária sua presença ou caso precise comparecer por qualquer intercorrência;

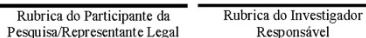
5. De acordo com o item (Item IV.3.h, da Resolução CNS no 466 de 2012), o participante em estudos tem direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa pelas fontes financiadoras;
6. O (A) senhor (a) tem direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;
7. É seu direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;
8. Os pesquisadores comprometem-se a utilizar os seus dados colhidos em função desta pesquisa somente para os fins da mesma;
9. Os pesquisadores garantem que os resultados do estudo serão divulgados para os participantes, após o término da pesquisa, incluindo em que grupo o paciente foi alocado (sham versus ativo), além da divulgação dos resultados para a instituição em que os dados foram obtidos (Nota Operacional 001/2013, item 3.4, número 14; Item VI; Art. 17º da Sessão II da Resolução CNS nº 510 de 2016);
10. O (A) senhor (a) terá direito a receber uma via do presente termo de consentimento livre e esclarecido;

Despesas e compensações:

Não são previstas despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não haverá compensação financeira em função de sua participação.

Garantia de acesso:

Em qualquer etapa do estudo, o (a) senhor (a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Prof. Dr. Daniel Ciampi Araújo de Andrade que poderá ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, São

<p>Nome resumido do projeto: Avaliação da eficácia e da segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson</p> <p>Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 20 de maio de 2020</p>	<p>Confidencial</p>
<p>Nome do Pesquisador: Prof. Dr. Daniel Ciampi Araújo de Andrade Hopital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP</p>	<p style="text-align: center;">  Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante Legal Rubrica do Investigador Responsável </p>

Paulo – SP e Telefones (11) 2661-7152. Há uma equipe de profissionais identificados que participam da coleta de dados deste estudo e que serão acessíveis no laboratório em que participou. Jorge Dornellys da Silva Lapa é o pesquisador executante com telefone (79)999166306 para contato 24 horas por dia em todos dias de semana, além de endereço eletrônico dr.dornellys@hotmail.com.

Se o (a) senhor (a) tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Nome resumido do projeto: Avaliação da eficácia e da segurança da estimulação magnética da medula espinal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson	Confidencial
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 20 de maio de 2020	
Nome do Pesquisador: Prof. Dr. Daniel Ciampi Araújo de Andrade Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <hr style="width: 100%;"/> Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante Legal </div> <div style="text-align: center;"> <hr style="width: 100%;"/> Rubrica do Investigador Responsável </div> </div>

9

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “**Estudo prospectivo aleatorizado para avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson**”.

Eu discuti com o pesquisador principal ou com um pesquisador delegado por ele (pesquisadores delegados) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os objetivos 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 médico de base do qual já faço uso e de eventuais tratamentos novos que possam advir da participação nesta pesquisa. 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. Assino esse termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

_____ Data / /

Assinatura do paciente/representante legal

_____ Data / /

Nome do participante/representante legal

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Nome resumido do projeto: Avaliação da eficácia e da segurança da estimulação magnética da medula espinal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson	Confidencial
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 20 de maio de 2020	
Nome do Pesquisador: Prof. Dr. Daniel Ciampi Araújo de Andrade Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	_____ Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante Legal
	_____ Rubrica do Investigador Responsável

(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 ____ / ____ / ____

Nome resumido do projeto: Avaliação da eficácia e da segurança da estimulação magnética da medula espinal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson	Confidencial	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 20 de maio de 2020		
Nome do Pesquisador: Prof. Dr. Daniel Ciampi Araújo de Andrade Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	_____ Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante Legal	_____ Rubrica do Investigador Responsável

Attachment E - Scales and questionnaires

ra avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson
Page 1

My First Instrument

Record ID

ra avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson Page 2

Ficha De Triagem com criterios de elegibilidade

Data	<hr/>
	(DD/MM/AAAA)
Nome	<hr/>
	(Descrever; 99- Ignorado)
RGHC (letra)	<hr/>
RGHC (número)	<hr/>
criterios do estudo	
[Attachment: "Crite rios de Inclusa o e na o inclusa oDP.docx"]	
Possui critérios de Elegibilidade para o Estudo?	<input type="radio"/> Nao <input type="radio"/> Sim
Se não, qual (is) motivo (s)?	<hr/>
	(Descrever; 99- Ignorado)
Aceitou participar do Estudo?	<input type="radio"/> Nao <input type="radio"/> Sim
Se não, qual (is) motivo (s)?	<hr/>
	(Descrever; 99- Ignorado)
Observações	<hr/>
	(Descrever; 99- Ignorado)

ra avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson
Page 3

Dn4 Pain 1

Data da avaliação

(data_avaliacao_dn4)

Locais da dor (colocar número ou nome das partes):

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

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

	Não	Sim
Queimação	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sensação de frio dolorosa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Choque elétrico	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

	Não	Sim
Formigamento	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Alfinetada e Agulhada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Adormecimento	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Coceira	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

	Não	Sim
Hipoestasia ao toque	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hipoestasia a picada de agulha	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

	Não	Sim
Escovação	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Escore DN4

(soma dos sintomas positivos)

ra avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson
Page 4

Pdps Validation Study

Documento digitalizado PD-PSS

1. Seu paciente tem dor? É dor relacionada à DP? Por favor, responda às seguintes perguntas com sim ou não

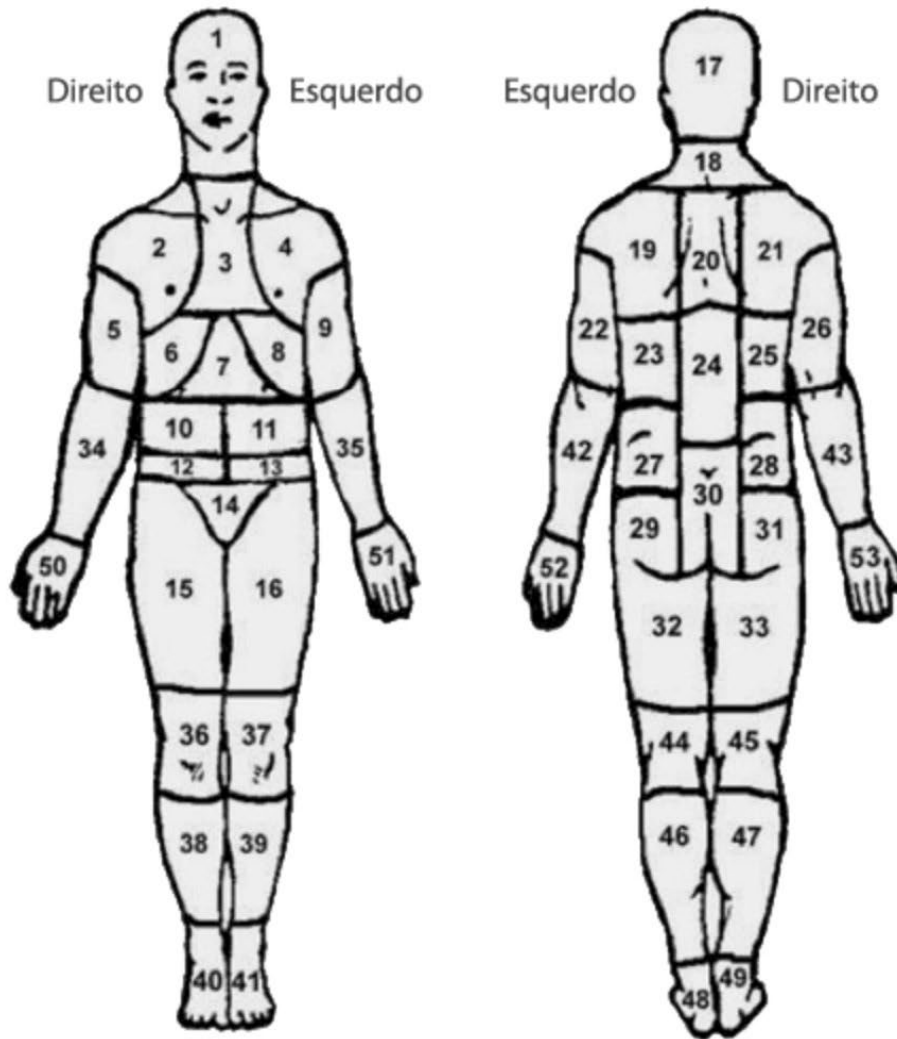
	sim	não
O paciente tem dor?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
A origem da dor foi simultânea ao início dos sintomas motores?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
A dor ocorre ou é agravada durante os períodos Off?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
A dor ocorre ou se agrava durante as flutuações motoras (dyiskinesia)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
A dor diminui ou desaparece após o uso da medicação do tratamento motor (ex: levodopa, agonista dopaminérgico)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2. Se você respondeu SIM a alguma das perguntas acima, vá para a etapa 3. Se todas as respostas foram NÃO, então o seu paciente tem dor não relacionada à DP.

3. Por favor, classifique cada um dos pacientes com dor relacionada à DP abaixo.

- Dor Musculoesquelética
- síndrome dolorosa miofascial
 - Dor localizada
 - Coat hanger headache ("dor em cabide")


Localizações (números correspondentes do manequim)



Localizações (números correspondentes do manequim)

DN4 positivo (>4)

Yes No

Intensidade (0-10)	0	10
		
	(Place a mark on the scale above)	
Frequência	<input type="checkbox"/> Raro (1)	<input type="checkbox"/> Intermediário (2)
	<input type="checkbox"/> Frequente (3)	
Impacto sobre vida diária	<input type="checkbox"/> baixo (1)	<input type="checkbox"/> moderado (2)
	<input type="checkbox"/> grave (3)	
Pontuação total (intensidade x frequência x impacto)	<hr/>	

ra avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson Page 7

Questionário Sociodemográfico

Data de inclusão do participante no estudo

(DD/ MM/AAAA)

RGHC do participante

Iniciais do participante

Sexo

- Masculino
 Feminino

Data de nascimento

(DD/MM/AAAA)

Idade (no momento da inclusão)

Etnia

- Branca
 Preta
 Amarela
 Parda
 Indígena
 Sem declaração

Nível de escolaridade

- Analfabeto
 Ensino Fundamental incompleto
 Ensino Fundamental completo
 Ensino Médio incompleto
 Ensino Médio completo
 Superior incompleto
 Superior completo
 Pós-graduação

Estado Civil

- Solteiro
 Casado
 União estável
 Separado
 Divorciado
 Viúvo

Religião

- Ateu
 Evangélico
 Católico
 Espirita
 Outra

Profissão

(Descrever; 99- Ignorado)

Situação de trabalho	<input type="radio"/> Empregado <input type="radio"/> Desempregado <input type="radio"/> Aposentado <input type="radio"/> Dona de casa <input type="radio"/> Autônomo <input type="radio"/> Estudante <input type="radio"/> Licença saúde <input type="radio"/> Informal
Há quanto tempo o senhor tem a dor?	_____
Ano do diagnóstico da Doença de Parkinson	_____
A doença de Parkinson se iniciou de que lado?	<input type="radio"/> Direita <input type="radio"/> Esquerda <input type="radio"/> Ignorado
Qual a mão dominante?	<input type="radio"/> Direita <input type="radio"/> Esquerda
Possui algum dispositivo implantado (ex. DBS, SCS)?	<input type="radio"/> sim <input type="radio"/> não
Se sim, qual estimulador?	<input type="radio"/> DBS <input type="radio"/> Estimulador Medular <input type="radio"/> Marca passo Cardíaco (lato sensu) <input type="radio"/> Outros
O senhor tem alguma complicação motora?	<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> discinesias <input type="checkbox"/> flutuações motoras <input type="checkbox"/> alterações de marcha
O senhor está fazendo reabilitação (ex. fisioterapia)?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Qual a renda familiar (em reais)?	_____ (Em reais)
Observações (inclui telefone)	_____ (Descrever; 99- Ignorado)

ra avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson
Page 9

Questionário Brief Pain Inventory Bpi

Data da avaliação

(DD/MM/AAAA)

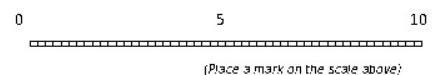
Questão 1: Durante toda a vida, a maioria das pessoas apresenta dor de vez em quando (dor de cabeça, dor de dente, etc.). Você teve hoje, dor diferente dessas?

- Não
 Sim

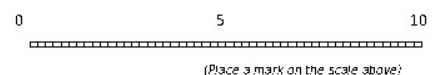
Questão 2: Marque sobre o diagrama, com um X, a (s) área (s) onde você sente dor e onde a dor é mais intensa:

- Cabeça
- Ombro D
- Tórax anterior
- Ombro E
- Braço D
- Hipocôndrio D
- Região epigástrica
- Hipocôndrio E
- Braço E
- Flanco D
- Flanco E
- Região periumbilical D
- Região periumbilical E
- Genital
- Coxa D
- Coxa E
- Cabeça (região posterior)
- Cervical (região posterior)
- Escapula E
- Tórax posterior
- Escapula D
- Braço (posterior) E
- Tórax posterior E
- Lombar
- Tórax posterior D
- Braço (posterior) D
- Região lombar E
- Região lombar D
- Glúteo E
- Região coccigea
- Glúteo D
- Coxa (posterior) E
- Coxa (posterior) D
- Antebraço D
- Antebraço E
- Joelho D
- Joelho E
- Perna D
- Perna E
- Pé D
- Pé E
- Antebraço (posterior) E
- Antebraço (posterior) D
- Região poplíteia E
- Região poplíteia D
- Perna (posterior) E
- Perna (posterior) D
- Região calcânea E
- Região calcânea D
- Mão D (região interna)
- Mão E (região interna)
- Mão E (região externa)
- Mão D (região externa)

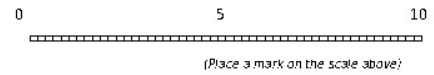
Questão 3: Circule o número que melhor descreve a sua pior dor nas últimas 24 horas:



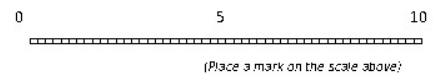
Questão 4: Circule o número que melhor descreve a dor mais fraca que você sentiu nas últimas 24 horas:



Circule o número que melhor descreve a média da sua dor (últimas 24h):



Circule o número que mostra quanta dor você está sentindo agora (neste momento):



Quais tratamentos ou medicações você está recebendo para dor?

Nome do medicamento

(Descrever, 99 - Ignorado)

Dose/ Frequencia

Data de início

(DD/MM/AAAA)

Nome do medicamento

(Descrever, 99 - Ignorado)

Dose/ Frequencia

Data de início

(DD/MM/AAAA)

Nome do medicamento

(Descrever, 99 - Ignorado)

Dose/ Frequencia

Data de início

(DD/MM/AAAA)

Nome do medicamento

(Descrever, 99 - Ignorado)

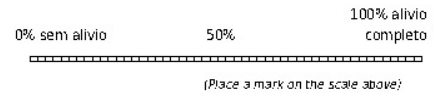
Dose/ Frequencia

Data de início

(DD/MM/AAAA)

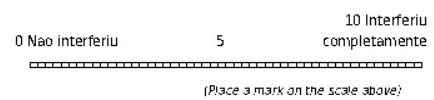
Nome do medicamento	<hr/>
	{Descrever, 99 - Ignorado}
Dose/ Frequencia	<hr/>
Data de início	<hr/>
	{DD/MM/AAAA}
Nome do medicamento	<hr/>
	{Descrever, 99 - Ignorado}
Dose/ Frequencia	<hr/>
Data de início	<hr/>
	{DD/MM/AAAA}
Nome do medicamento	<hr/>
	{Descrever, 99 - Ignorado}
Dose/ Frequencia	<hr/>
Data de início	<hr/>
	{DD/MM/AAAA}
Nome do medicamento	<hr/>
	{Descrever, 99 - Ignorado}
Dose/ Frequencia	<hr/>
Data de início	<hr/>
	{DD/MM/AAAA}
Nome do medicamento	<hr/>
	{Descrever, 99 - Ignorado}
Dose/ Frequencia	<hr/>
Data de início	<hr/>
	{DD/MM/AAAA}

Nas últimas 24 horas, qual a intensidade da melhora proporcionada pelos tratamentos ou medicações que você está usando?

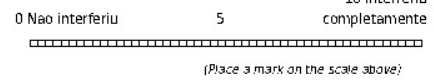


Circule o número que melhor descreve como, nas últimas 24 horas, a dor interferiu na sua vida:

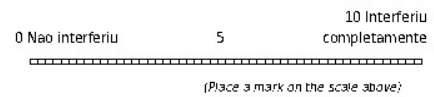
Atividade geral



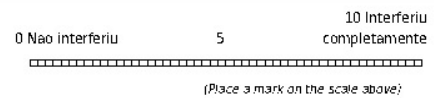
Humor



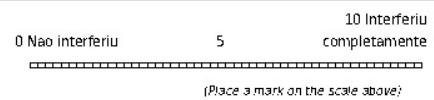
Habilidade de caminhar



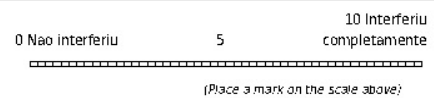
Trabalho



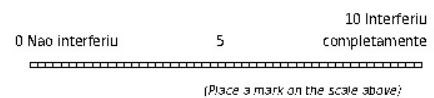
Relacionamento com outras pessoas



Sono



Habilidade de apreciar a vida



ra avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson
Page 14

Escala De Ansiedade E Depressão Hads

Este questionário ajudará seu médico a saber como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na última semana. Não é preciso ficar pensando a cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas tem mais valor do que aquelas em que se pensa muito. Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

- | | |
|--|---|
| Eu me sinto tenso ou contraído | <input type="radio"/> A maior parte do tempo
<input type="radio"/> Boa parte do tempo
<input type="radio"/> De vez em quando
<input type="radio"/> Nunca |
| Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes | <input type="radio"/> Sim, do mesmo jeito que antes
<input type="radio"/> Não tanto quanto antes
<input type="radio"/> So um pouco
<input type="radio"/> Já não sinto mais prazer em nada |
| Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer | <input type="radio"/> Sim e de um jeito muito forte
<input type="radio"/> Sim, mas não muito forte
<input type="radio"/> Um pouco, mas isso não me preocupa
<input type="radio"/> Não sinto nada disso |
| Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas | <input type="radio"/> Do mesmo jeito que antes
<input type="radio"/> Atualmente um pouco menos
<input type="radio"/> Atualmente bem menos
<input type="radio"/> Não consigo mais |
| Estou com a cabeça cheia de preocupações | <input type="radio"/> A maior parte do tempo
<input type="radio"/> Boa parte do tempo
<input type="radio"/> De vez em quando
<input type="radio"/> Raramente |
| E me sinto alegre | <input type="radio"/> Nunca
<input type="radio"/> Poucas vezes
<input type="radio"/> Muitas vezes
<input type="radio"/> A maior parte do tempo |
| Consigo ficar sentado a vontade e me sentir relaxado | <input type="radio"/> Sim, quase sempre
<input type="radio"/> Muitas vezes
<input type="radio"/> Poucas vezes
<input type="radio"/> Nunca |
| Eu estou lento para pensar e fazer as coisas | <input type="radio"/> Sim, quase sempre
<input type="radio"/> Muitas vezes
<input type="radio"/> De vez em quando
<input type="radio"/> Nunca |
| Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago | <input type="radio"/> Nunca
<input type="radio"/> De vez em quando
<input type="radio"/> Muitas vezes
<input type="radio"/> Quase sempre |

Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência	<input type="radio"/> Completamente <input type="radio"/> Não estou mais cuidando como deveria <input type="radio"/> Talvez não tanto quanto antes <input type="radio"/> Me cuido do mesmo jeito que antes
Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum	<input type="radio"/> Sim, demais <input type="radio"/> Bastante <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Não me sinto assim
Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir	<input type="radio"/> Do mesmo jeito que antes <input type="radio"/> Um pouco menos que antes <input type="radio"/> Bem menos que antes <input type="radio"/> Quase nunca
De repente, tenho a sensação de entrar em pânico	<input type="radio"/> A quase todo o momento <input type="radio"/> Várias vezes <input type="radio"/> De vez em quando <input type="radio"/> Não sinto isso
Eu consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa	<input type="radio"/> Quase sempre <input type="radio"/> Várias vezes <input type="radio"/> Poucas vezes <input type="radio"/> Quase nunca

ra avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson Page 16

Escala De Catastrofismo Associado Dor Odf331

Data

(DD/ MM/AAAA)

	Nunca	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Sempre
Estou constantemente preocupado (a) em saber se a dor terá fim	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sinto que não consigo continuar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
É terrível e penso que nunca mais vai melhorar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
É horrível e sinto que me ultrapassa completamente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sinto que já não aguento mais	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fico com medo que a dor piore	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Estou sempre a pensar em outras situações dolorosas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Quero ansiosamente que a dor desapareça	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Não consigo deixar de pensar nisso	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Estou sempre a pensar no quanto dói	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Estou sempre a pensar que quero muito que a dor passe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Não há nada que eu possa fazer para reduzir a intensidade da dor	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pergunto-me se poderá acontecer algo grave	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

ra avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson
Page 17

Avaliação Do Cegamento Blinding Assessment

Agora que o estudo terminou, gostaríamos de avaliar a sua opinião sobre qual grupo de estudo você acredita que fez parte, tratamento com estimulação ou com Placebo (sham).

- Você acredita que o tratamento utilizado foi a estimulação
- Você acredita que o tratamento utilizado foi o placebo (sham)

Agora que respondeu a qual grupo de estudo você acredita que fez parte, gostaríamos de saber se você gostaria de manter o tratamento por um tempo maior, caso seja possível.

- Sim, eu gostaria de manter o tratamento.
- Não, eu não gostaria de manter o tratamento.

ra avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson Page 18

Escala De Impresso Clinica Global Melhora Global Md

Comparando à condição clínica global do paciente no início do tratamento, qual o grau de alteração que ocorreu? Marque apenas uma resposta.

- Muito melhor
- Melhor
- Ligeiramente melhor
- Sem alterações
- Ligeiramente pior
- Pior
- Muito pior

ra avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson
Page 19

Escala De Impresso Clinica Global Melhora Global Pa

Comparando à sua condição clínica global no início do tratamento, qual o grau de alteração que ocorreu? Marque apenas uma resposta.

- Muito melhor
- Melhor
- Ligeiramente melhor
- Sem alterações
- Ligeiramente pior
- Pior
- Muito pior

ra avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson
Page 20

escala Hoehn e yahr

Estágios da doença de Parkinson

- 0: Assintomático
- 1: Apenas envolvimento unilateral
- 2: Envolvimento bilateral sem alteração de equilíbrio
- 3: Envolvimento bilateral leve a moderada com alguma instabilidade postural (necessita de ajuda para se recuperar do teste do puxão) mas independente fisicamente
- 4: Incapacidade grave, ainda capaz de caminhar ou permanecer em pé sem ajuda
- 5: Confinado à cama ou cadeira de rodas a não ser que recebe ajuda

ra avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson Page 21

Euroqol 5d-3d liberado

<p>Mobilidade (Em primeiro lugar, gostaria de fazer-lhe algumas perguntas sobre mobilidade atualmente)</p>	<p><input type="radio"/> Você diria que... não tem problemas em andar? <input type="radio"/> Você diria que... tem alguns problemas em andar? <input type="radio"/> Está limitado/a a ficar na cama?</p>
<p>Cuidados pessoais (Em seguida, gostaria de fazer-lhe algumas perguntas sobre cuidados pessoais)</p>	<p><input type="radio"/> Você diria que... não tem problemas com os seus cuidados pessoais? <input type="radio"/> Você diria que... tem alguns problemas para se lavar ou se vestir? <input type="radio"/> É incapaz de se lavar ou se vestir sozinho/a?</p>
<p>ATIVIDADES HABITUAIS (A seguir, vou fazer-lhe algumas perguntas sobre suas atividades habituais, por exemplo, trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)</p>	<p><input type="radio"/> Você diria que... não tem problemas em desempenhar as suas atividades habituais? <input type="radio"/> Você diria que... tem alguns problemas em desempenhar as suas atividades habituais? <input type="radio"/> É incapaz de desempenhar as suas atividades habituais?</p>
<p>DOR / MAL-ESTAR Agora, vou fazer-lhe algumas perguntas sobre dores ou mal-estar. Você diria que...</p>	<p><input type="radio"/> Não tem dores ou mal-estar? <input type="radio"/> Tem dores ou mal-estar moderados? <input type="radio"/> Tem dores ou mal-estar extremos?</p>
<p>Ansiedade/depressão Para terminar, vou fazer-lhe algumas perguntas sobre ansiedade ou depressão. Você diria que...</p>	<p><input type="radio"/> Não está ansioso/a ou deprimido/a? <input type="radio"/> Está moderadamente ansioso/a ou deprimido/a? <input type="radio"/> Está extremamente ansioso/a ou deprimido/a?</p>
<p>Valor da saúde HOJE Euro-Qol (a a 100) Para ajudá-lo(a) a dizer quão bom ou mau o seu estado de saúde é, vou pedir que você observe a escala, que é parecida com um termômetro. O melhor estado que você conseguir imaginar está marcado por 100 (cem) na parte mais alta da escala e o pior estado que você conseguir imaginar está marcado por 0 (zero) na parte mais baixa da escala.</p> <p>EQ VAS</p>	<p style="text-align: right;">100 saúde possível</p> <p>0 melhor saúde</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">(Place a mark on the scale above)</p>

ra avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson
Page 22

Equivalente de levodopa

Valor do equivalente de levodopa
<https://www.parkinsonsmeasurement.org/toolBox/levodopaEquivalentDose.htm>

ra avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson
Page 23

comparecimento do paciente para sessão de TMS-e

Paciente compareceu para sessão de TMS-e?

- Sim
 Não

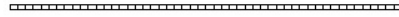
ra avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson
Page 24

ENV antes

1. Data

2. EVA

0 Sem dor 10 Insuportável



(Place a mark on the scale above)

ra avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson
Page 25

ENV depois

1. Data

2. EVA

0 Sem dor 10 Insuportável



(Place a mark on the scale above)

ra avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson
Page 26

Efeitos Colaterais TsMS

	Não	Sim
Cefaleia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Náusea	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vômito	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tontura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sonolência	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Visão turva	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Outros	<hr/>	
Detalhamento do evento adverso: data de início e término e outras informações pertinentes	<hr/>	
Observações	<hr/>	

ra avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson
Page 27

Termo De Consentimento Livre E Esclarecido Tcle

Data

(DD/MM/AAAA)

TCLE

ra avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson Page 28

ENV medio das últimas 24h (item 5 BPI)

1. Data

2. EVA

0 Sem dor 10 Insuportável

=====

(Place a mark on the scale above)

UPDRS III - teste

3a O paciente usa medicação para o tratamento dos sintomas da doença de Parkinson?	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim
3b Se o paciente recebe medicação para o tratamento dos sintomas da doença de Parkinson, marque o estado clínico do paciente usando as seguintes definições:	<input type="radio"/> ON: On é o estado funcional típico de quando os pacientes estão a tomar medicação e têm uma boa resposta. <input type="radio"/> OFF: Off é o estado funcional típico de quando os pacientes têm uma resposta fraca apesar de tomarem medicação
3c O paciente usa Levodopa ?	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim
3.C1 Se sim, minutos desde a última dose de levodopa: _____	
<p>3.1 FALA</p> <p>Instruções para o avaliador: Escute a fala espontânea do paciente e participe da conversa se necessário. Tópicos sugeridos: pergunte sobre o trabalho do paciente, passatempos, exercício, ou como ele chegou ao consultório. Avalie o volume, modulação (prosódia) e a clareza, incluindo fala arrastada, palilalia (repetição de sílabas) e taquifemia (discurso rápido, juntando as sílabas).</p>	<input type="radio"/> 0: Normal: Sem problemas de fala. <input type="radio"/> 1: Discreto: Perda de modulação, dicção ou volume, mas todas as palavras são facilmente compreensíveis. <input type="radio"/> 2: Ligeiro: Perda de modulação, dicção ou volume, com algumas palavras não dadas, mas a frase como um todo é fácil de compreender. <input type="radio"/> 3: Moderado: A fala é difícil de compreender ao ponto de algumas, mas não a maioria das frases, serem difíceis de compreender. <input type="radio"/> 4: Grave: A maioria da fala é difícil de compreender ou ininteligível.
<p>3.2 EXPRESSÃO FACIAL</p> <p>Instruções para o avaliador: Observe o paciente sentado em repouso durante 10 segundos, sem falar e também enquanto fala. Observe a frequência do piscar de olhos, face tipo máscara ou perda de expressão facial, sorriso espontâneo ou afastamento dos lábios.</p>	<input type="radio"/> 0: Normal: Expressão facial normal. <input type="radio"/> 1: Discreto: Mínima fâcies inexpressiva manifestada apenas pela diminuição na frequência do piscar de olhos. <input type="radio"/> 2: Ligeiro: Além da diminuição da frequência do piscar de olhos, presença de fâcies inexpressiva na parte inferior da face, particularmente nos movimentos da boca, tal como menos sorriso espontâneo, mas sem afastamento dos lábios. <input type="radio"/> 3: Moderado: Fâcies inexpressiva com afastamento dos lábios por algum tempo quando a boca está em repouso. <input type="radio"/> 4: Grave: Fâcies inexpressiva com afastamento dos lábios na maior parte do tempo quando a boca está em repouso.

3.3 RIGIDEZ

Instruções para o avaliador: A rigidez é avaliada usando movimentos passivos lentos das grandes articulações com o paciente numa posição relaxada e o avaliador manipulando os membros e pescoço.

Primeiro teste sem a manobra de ativação. Teste e pontue o pescoço e cada membro separadamente.

Para os braços, teste as articulações do punho e cotovelos simultaneamente. Para as pernas teste as articulações coxo-femural e do joelho simultaneamente. Se não for detectada rigidez, use uma manobra de ativação tais como bater o primeiro e o segundo dedo, abrir/fechar a mão, ou toque do calcanhar, no membro que não está sendo testado. Explique ao paciente que deve tentar relaxar o máximo possível enquanto é testada a rigidez.

0: Normal: Sem rigidez.

1: Discreto: Rigidez apenas detectada com uma manobra de ativação.

2: Ligeiro: Rigidez detectada sem a manobra de ativação, mas a amplitude total de movimento é facilmente alcançada.

3: Moderado: Rigidez detectada sem a manobra de ativação; amplitude total alcançada com esforço.

4: Grave: Rigidez detectada sem a manobra de ativação e amplitude total de movimento não alcançada.

	0: Normal	1: Discreto	2: Ligeiro	3: Moderado	4: Grave
PESCOÇO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MEMBRO SUPERIOR DIREITO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MEMBRO SUPERIOR ESQUERDO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MEMBRO INFERIOR DIREITO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MEMBRO INFERIOR ESQUERDO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3.4 BATER DOS DEDOS DA MÃO (PINÇA)

Instruções para o avaliador: Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente para que toque com o indicador no polegar 10 vezes, o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuição da amplitude.

0: Normal: Sem problemas.

1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações nos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim das 10 repetições.

2: Ligeiro: Qualquer um dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante os movimentos; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da sequência das 10 repetições.

3: Moderado: Qualquer um dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante os movimentos ou pelo menos uma pausa mais longa (bloqueio); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após o primeiro movimento.

4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.

	0: Normal	1: Discreto	2: Ligeiro	3: Moderado	4: Grave
DIREITO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ESQUERDO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3.5 MOVIMENTOS DAS MÃOS

Instruções para o avaliador: Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a fechar a mão com força com o braço fletido ao nível do cotovelo de forma que a palma da mão esteja virada para o avaliador. Peça ao paciente para abrir a mão 10 vezes o mais rápido e amplo possível. Se o paciente não fechar a mão firmemente ou não abrir a mão por completo, lembre-o de o fazer. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.

0: Normal: Sem problemas.

1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim da tarefa.

2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da tarefa.

3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante o movimento ou pelo menos uma pausa mais prolongada (bloqueio); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui

após a primeira sequência de abrir e fechar.

4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão,

	0: Normal	1: Discreto	2: Ligeiro	3: Moderado	4: Grave
DIREITO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ESQUERDO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3.6 MOVIMENTOS DE PRONAÇÃO-SUPINAÇÃO DAS MÃOS

Instruções para o avaliador: Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a estender o braço em frente ao seu corpo com a palma da mão virada para baixo; depois a virar a palma da mão para cima e para baixo alternadamente 10 vezes o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.

0: Normal: Sem problemas.

1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas D interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim da sequência.

2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da sequência.

3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante o movimento ou pelo menos uma pausa mais prolongada (bloqueio); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira sequência de pronação-supinação.

4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.

	0: Normal	1: Discreto	2: Ligeiro	3: Moderado	4: Grave
DIREITO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ESQUERDO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3.7 BATER DOS DEDOS DOS PÉS Pontuação

Instruções para o avaliador: Coloque o paciente sentado numa cadeira de encosto reto e com braços, com ambos os pés no chão. Teste cada pé separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a colocar o calcanhar no chão numa posição confortável e depois tocar com os dedos dos pés 10 vezes no chão, o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.

0: Normal: Sem problemas.

1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim das 10 repetições.

2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui a meio da tarefa.

3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante a sequência ou pelo menos uma pausa mais prolongada (bloqueio); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira repetição.

4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.

	0: Normal	1: Discreto	2: Ligeiro	3: Moderado	4: Grave
DIREITA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ESQUERDA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3.8 AGILIDADE DAS PERNAS

Instruções para o avaliador: Coloque o paciente sentado numa cadeira de encosto reto e com braços, com ambos os pés confortavelmente no chão. Teste cada pé separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a colocar o pé no chão numa posição confortável e depois a levantá-lo e batê-lo no chão 10 vezes, o mais rápido e alto possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.

0: Normal: Sem problemas.

1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão discreta; c) a amplitude diminui perto do fim da tarefa. D

2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante os movimentos; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da tarefa.

3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante a sequência ou pelo menos uma pausa mais prolongada (bloqueio); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após o primeiro movimento. E

4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.

	0: Normal	1: Discreto	2: Ligeiro	3: Moderado	4: Grave
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

DIREITO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ESQUERDO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3.9 LEVANTAR-SE DA CADEIRA

Instruções para o avaliador: Coloque o paciente sentado numa cadeira de encosto reto e com braços, com ambos os pés no chão e costas no fundo da cadeira (se o paciente não for muito baixo). Peça ao paciente para cruzar os seus braços sobre o peito e depois levantar-se. Se o paciente não conseguir, tentar novamente até um máximo de duas vezes. Se ainda assim não conseguir, permitir ao paciente que se chegue à frente na cadeira para se levantar com os braços cruzados ao nível do peito. Permitir apenas uma tentativa nesta situação. Se sem sucesso, permitir que o paciente se empurre usando as mãos nos braços da cadeira. Permitir um máximo de três tentativas usando esta estratégia. Se ainda assim não conseguir, ajude o paciente a levantar-se. Após o paciente estar de pé, observe a postura para o item 3.13.

- 0: Normal: Sem problemas. Capaz de se levantar rapidamente sem hesitações.
- 1: Discreto: O levantar é mais lento que o normal; ou pode ser necessária mais que uma tentativa; ou pode ser necessário mover-se à frente na cadeira para se levantar. Sem necessidade de usar os braços da cadeira.
- 2: Ligeiro: Empurra-se para cima usando os braços da cadeira sem dificuldade.
- 3: Moderado: Necessita de se empurrar, mas tende a cair para trás; ou pode ter de tentar mais do que uma vez utilizando os braços da cadeira, mas consegue levantar-se sem ajuda.
- 4: Grave: Incapaz de se levantar sem ajuda.

3.10 MARCHA

Instruções para o avaliador: A avaliação da marcha é melhor realizada solicitando que o paciente caminhe para longe e depois em direção ao avaliador para que quer o lado direito, quer o lado esquerdo do corpo possam ser facilmente observados simultaneamente. O paciente deve andar pelo menos 10 metros (30 pés), depois dar a volta e regressar para junto do avaliador. Este item mede vários comportamentos: amplitude dos passos, velocidade dos passos, altura da elevação do pé, contato do calcanhar durante a marcha, dar a volta, e o balanço dos braços, mas não o bloqueio da marcha (freezing). Aproveite para avaliar o bloqueio da marcha (freezing) (próximo item 3.11) enquanto o paciente caminha. Observe postura para o item 3.13.

- 0: Normal: Sem problemas.
- 1: Discreto: Marcha independente com mínima alteração.
- 2: Ligeiro: Marcha independente mas com alteração substancial.
- 3: Moderado: Precisa de um auxílio de marcha (bengala, muleta, andador) para andar em segurança, mas não de outra pessoa.
- 4: Grave: Incapaz de caminhar ou consegue apenas com ajuda de outra pessoa.

3.11 BLOQUEIO NA MARCHA (FREEZING)

Instruções para o avaliador: Enquanto avalia a marcha, avalie também a presença de qualquer episódio de bloqueio na marcha (freezing). Procure hesitações no início e titubação nos movimentos especialmente quando se vira e atinge o final da tarefa. Na medida em que a segurança permitir, os pacientes NÃO podem usar truques sensoriais durante a avaliação.

- 0: Normal: Sem bloqueio na marcha (freezing).
- 1: Discreto: Bloqueio ao iniciar a marcha, ao se virar ou ao atravessar portas com apenas uma interrupção durante qualquer um destes eventos, mas depois continua sem bloqueios durante a marcha em linha reta.
- 2: Ligeiro: Bloqueio no início, nas voltas ou ao atravessar portas com mais de uma interrupção durante qualquer uma destas atividades, mas depois continua sem bloqueios durante a marcha em linha reta.
- 3: Moderado: Bloqueia uma vez durante a marcha em linha reta.
- 4: Grave: Bloqueia várias vezes durante a marcha em linha reta.

3.12 ESTABILIDADE POSTURAL

Instruções para o avaliador: Este teste avalia a resposta ao movimento súbito do corpo produzido por um puxão rápido e forte sobre os ombros, enquanto o paciente está de pé com os olhos abertos e os pés confortavelmente afastados e paralelos um ao outro. Teste a retropulsão. Posicione-se atrás do paciente e instrua-o sobre o que ocorrerá. Explique ao paciente que pode dar um passo atrás para evitar a queda. Deve haver uma parede sólida atrás do avaliador a, pelo menos, 1-2 metros de distância para permitir a observação do número de passos atrás. O primeiro puxão é uma demonstração instrutiva e é deliberadamente mais suave e não pontuado. Na segunda vez os ombros devem ser puxados rápida e bruscamente em direção ao avaliador com força suficiente para deslocar o centro de gravidade de modo a que o paciente tenha de dar um passo para trás. O avaliador deve estar preparado para amparar o paciente, mas deve estar suficientemente afastado para permitir espaço suficiente para o paciente dar vários passos e recuperar de forma independente. Não permita que o paciente flexione o corpo anormalmente em antecipação ao puxão. Observe o número de passos para trás ou a queda. Até inclusive dois passos para a recuperação é considerado normal, por isso uma pontuação anormal começa aos três passos. Se o paciente não compreender o teste, o avaliador pode repeti-lo para que a pontuação seja baseada numa avaliação que o avaliador sinta que reflete as limitações do paciente e não a falta de compreensão ou preparação. Observe a postura em pé para o item 3.13.

- 0: Normal: Sem problemas. Recupera com um ou dois passos.
- 1: Discreto: 3 a 5 passos, mas o paciente recupera sem ajuda.
- 2: Ligeiro: Mais de 5 passos, mas o paciente recupera sem ajuda.
- 3: Moderado: Mantém-se de pé em segurança, mas com ausência de resposta postural; cai se não for aparado pelo avaliador.
- 4: Grave: Muito instável, tende a perder o equilíbrio espontaneamente ou com um ligeiro puxão nos ombros.

3.13 POSTURA

Instruções para o avaliador: A postura é avaliada com o paciente em posição ereta após se ter levantado da cadeira, durante a marcha, e enquanto são testados os reflexos posturais. Se notar uma postura incorreta, diga ao paciente para se posicionar direito e observe se a postura melhora (ver a opção 2 abaixo). Pontue a pior postura observada nestes três momentos de observação. Esteja atento à flexão e inclinação lateral.

- 0: Normal: Sem problemas.
- 1: Discreto: O paciente não está completamente ereto, mas a postura pode ser normal para uma pessoa mais idosa.
- 2: Ligeiro: Evidente flexão, escoliose ou inclinação lateral, mas o paciente consegue corrigir e adotar uma postura normal quando solicitado.
- 3: Moderado: Postura encurvada, escoliose ou inclinação lateral, que não pode ser voluntariamente corrigida pelo paciente até uma postura normal.
- 4: Grave: Flexão, escoliose ou inclinação com postura extremamente anormal.

3.14: ESPONTANEIDADE GLOBAL DE MOVIMENTO (BRADICINESIA CORPORAL)

Instruções para o avaliador: Esta pontuação global combina todas as observações de lentidão, hesitação e pequena amplitude e pobreza de movimentos em geral, incluindo a redução da gesticulação e do cruzamento de pernas. Esta avaliação é baseada na impressão global do avaliador após observar os gestos espontâneos enquanto sentado, e a forma do levantar e andar.

- 0: Normal: Sem problemas.
- 1: Discreto: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos discreta.
- 2: Ligeiro: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos ligeira.
- 3: Moderado: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos moderada.
- 4: Grave: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos grave.

3.15 TREMOR POSTURAL DAS MÃOS

Instruções para o avaliador: Todo o tremor, incluindo o tremor de repouso reemergente, que está presente na postura é incluído nesta pontuação. Pontue cada mão separadamente. Pontue a maior amplitude observada. Instrua o paciente a estender os braços em frente do corpo com as palmas das mãos viradas para baixo. O punho deve estar reto e os dedos confortavelmente separados para que não se toquem. Observe esta postura durante 10 segundos.

0: Normal: Sem tremor.

1: Discreto: O tremor está presente mas tem menos de 1 cm de amplitude.

2: Ligeiro: O tremor tem pelo menos 1 cm mas menos de 3 cm de amplitude.

3: Moderado: O tremor tem pelo menos 3 cm, mas menos de 10 cm de amplitude.

4: Grave: O tremor tem pelo menos 10 cm de amplitude.

	0: Normal	1: Discreto	2: Ligeiro	3: Moderado	4: Grave
DIREITO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ESQUERDO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3.16 TREMOR CINÉTICO DAS MÃOS

Instruções para o avaliador: Este tremor é testado através da manobra de dedo-nariz. Iniciando com o braço estendido, peça ao paciente que execute pelo menos três manobras dedo-nariz com cada mão, chegando o mais longe possível para tocar o dedo do avaliador. A manobra dedo-ao-nariz deve ser executada com lentidão suficiente para que o tremor não seja ocultado, o que pode acontecer com movimentos muito rápidos do braço. Repetir com a outra mão, pontuando cada mão separadamente. O tremor pode estar presente durante o movimento ou quando se alcança qualquer um dos alvos (nariz ou dedo). Pontue a maior amplitude observada.

0: Normal: Sem tremor.

1: Discreto: O tremor está presente mas tem menos de 1 cm de amplitude.

2: Ligeiro: O tremor tem pelo menos 1 cm mas menos de 3 cm de amplitude.

3: Moderado: O tremor tem pelo menos 3 cm mas menos de 10 cm de amplitude.

4: Grave: O tremor tem pelo menos 10 cm de amplitude.

	0: Normal	1: Discreto	2: Ligeiro	3: Moderado	4: Grave
DIREITO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ESQUERDO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3.17 AMPLITUDE DO TREMOR DE REPOUSO

Instruções para o avaliador: Este e o próximo item foram colocados deliberadamente no final da avaliação para permitir ao avaliador reunir observações sobre o tremor de repouso que podem ter surgido a qualquer momento da avaliação, incluindo quando o paciente está calmamente sentado, durante a marcha e durante as atividades em que algumas partes do corpo estão em movimento, mas outras estão em repouso. Pontue a amplitude máxima observada em qualquer momento, como a pontuação final. Pontue apenas a amplitude e não a persistência ou a intermitência do tremor. Como parte desta pontuação, o paciente deve sentar-se calmamente numa cadeira, com as mãos colocadas nos braços da cadeira (e não no colo) e os pés confortavelmente apoiados no chão durante 10 segundos sem nenhuma outra instrução. O tremor de repouso é avaliado separadamente para os quatro membros e também para o lábio/mandíbula. Pontue apenas a amplitude máxima observada a qualquer momento, sendo essa a pontuação final.

Extremidades

0: Normal: Sem tremor.

1: Discreto: ≤ 1 cm de amplitude máxima.

2: Ligeiro: > 1 cm mas < 3 cm de amplitude máxima.

3: Moderado: 3 - 10 cm de amplitude máxima.

4: Grave: > 10 cm de amplitude máxima.

Lábio/Mandíbula

0: Normal: Sem tremor.

1: Discreto: ≤ 1 cm de amplitude máxima.

2: Ligeiro: > 1 cm mas ≤ 2 cm de amplitude máxima.

3: Moderado: > 2 cm mas ≤ 3 cm de amplitude máxima.

4: Grave: > 3 cm de amplitude máxima.

	0: Normal	1: Discreto	2: Ligeiro	3: Moderado	4: Grave
MEMBRO SUPERIOR DIREITO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MEMBRO SUPERIOR ESQUERDO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MEMBRO INFERIOR DIREITO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MEMBRO INFERIOR ESQUERDO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
LÁBIO/ MANDÍBULA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3.18 PERSISTÊNCIA DO TREMOR DE REPOUSO

Instruções para o avaliador: Este item recebe uma pontuação única para todo o tremor de repouso e foca-se na persistência do tremor de repouso durante o período de avaliação quando diferentes partes do corpo estão em repouso. Este item é pontuado deliberadamente no final da avaliação para que vários minutos de informação possam ser reunidos em uma única pontuação.

0: Normal: Sem tremor.

1: Discreto: Tremor de repouso presente durante ≤ 25% do tempo de avaliação.

2: Ligeiro: Tremor de repouso presente durante 26-50% do tempo de avaliação.

3: Moderado: Tremor de repouso presente durante 51-75% do tempo de avaliação.

4: Grave: Tremor de repouso presente durante > 75% do tempo de avaliação.

Somatório total UPDRS III

IMPACTO DAS DISCINESIAS NAS PONTUAÇÕES DA PARTE III

A. Estiveram presentes discinesias (coreia ou distonia) durante a avaliação?

- Não
 Sim

B. Se sim, estes movimentos interferiram com as suas pontuações?

- Não
 Sim

ra avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson
Page 39

Escala Hospitalar De Ansiedade E Depresso Hads

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: Na última semana	<input type="radio"/> A maior parte do tempo <input type="radio"/> Boa parte do tempo <input type="radio"/> De vez em quando <input type="radio"/> Nunca
D 2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes: Na última semana	<input type="radio"/> Sim, do mesmo jeito que antes <input type="radio"/> Não tanto quanto antes <input type="radio"/> Só um pouco <input type="radio"/> Já não sinto mais prazer em nada
A 3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer: Na última semana	<input type="radio"/> Sim, e de um jeito muito forte <input type="radio"/> Sim, mas não tão forte <input type="radio"/> Um pouco, mas isso não me preocupa <input type="radio"/> Não sinto nada disso
D 4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas: Na última semana	<input type="radio"/> Do mesmo jeito que antes <input type="radio"/> Atualmente um pouco menos <input type="radio"/> Atualmente bem menos <input type="radio"/> Não consigo mais
A 5) Estou com a cabeça cheia de preocupações: Na última semana	<input type="radio"/> A maior parte do tempo <input type="radio"/> Boa parte do tempo <input type="radio"/> De vez em quando <input type="radio"/> Raramente
D 6) Eu me sinto alegre: Na última semana	<input type="radio"/> Nunca <input type="radio"/> Poucas vezes <input type="radio"/> Muitas vezes <input type="radio"/> A maior parte do tempo
A 7) Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado: Na última semana	<input type="radio"/> Sim, quase sempre <input type="radio"/> Muitas vezes <input type="radio"/> Poucas vezes <input type="radio"/> Nunca
D 8) Eu estou lento para pensar e fazer as coisas: Na última semana	<input type="radio"/> Quase sempre <input type="radio"/> Muitas vezes <input type="radio"/> De vez em quando <input type="radio"/> Nunca
A 9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago: Na última semana	<input type="radio"/> Nunca <input type="radio"/> De vez em quando <input type="radio"/> Muitas vezes <input type="radio"/> Quase sempre

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

Na última semana

Completamente
 Não estou mais me cuidando como deveria
 Talvez não tanto quanto antes
 Me cuido do mesmo jeito que antes

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

Na última semana

Sim, demais
 Bastante
 Um pouco
 Não me sinto assim

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

Na última semana

Do mesmo jeito que antes
 Um pouco menos do que antes
 Bem menos do que antes
 Quase nunca

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

Na última semana

A quase todo momento
 Várias vezes
 De vez em quando
 Não sinto isso

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

Na última semana

Quase sempre
 Várias vezes
 Poucas vezes
 Quase nunca

Escore final depressão

Escore final ansiedade

Ficha De Triagem com criterios de elegibilidade 2

Data	<hr/>
	(DD/MM/AAAA)
Nome	<hr/>
	(Descrever; 99- Ignorado)
RGHC (letra)	<hr/>
RGHC (número)	<hr/>

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1. Homens e mulheres (não grávidas) com idade entre 18 e 85 anos
2. Participantes com doença de Parkinson idiopática. O participante deverá apresentar dor musculoesquelética de acordo com a Parkinson's Disease Pain Classification System (PD-PCS);
3. A dor deve ser de intensidade no mínimo moderada (pontuação em escala visual analógica de dor ≥ 4 , com máximo de 10 pontos);
4. Capaz de dar consentimento informado de acordo com as políticas institucionais;
5. Capaz de cumprir no mínimo 70% das sessões sendo ao menos 4 das 5 sessões de indução conforme definido pelo protocolo do estudo, com capacidade de responder aos questionários e testes e realizar o acompanhamento.

CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO

1. Idade inferior a 18 anos ou superior a 85 anos;
2. Pacientes que possuam dor neuropática de forma predominante;
3. Intensidade da dor musculoesquelética menor que 4 em escala numérica verbal;
4. Pontuação maior que 4 na escala DN4;
5. Pacientes que desejem a qualquer momento abandonar o estudo;
6. Pacientes com comorbidades psiquiátricas não estabilizadas;
7. Pacientes com infecção não-controlada ou outras condições médicas pré-existentes não-controladas (ex. diabetes descompensada, hipertensão arterial, pneumo ou cardiopatia sintomáticas);
8. Participação concomitante em outros protocolos experimentais;
9. Mulheres grávidas ou em fase de amamentação.
10. Indivíduos incapazes de avaliar os riscos e benefícios da participação no presente estudo (barreiras de linguagem, transtornos psiquiátricos ou déficit cognitivo);
11. Impossibilidade de consentir sua participação no estudo.

Possui critérios de Elegibilidade para o Estudo?	<input type="radio"/> Nao <input type="radio"/> Sim
Se não, qual (is) motivo (s)?	<hr/>
	(Descrever; 99- Ignorado)
Aceitou participar do Estudo?	<input type="radio"/> Nao <input type="radio"/> Sim
Se não, qual (is) motivo (s)?	<hr/>
	(Descrever; 99- Ignorado)

Observações

(Descrever; 99- Ignorado)

ra avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson
Page 43

Pdps Validation Study 3

Documento digitalizado PD-PSS

1. Seu paciente tem dor? É dor relacionada à DP? Por favor, responda às seguintes perguntas com sim ou não

	sim	não
O paciente tem dor?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
A origem da dor foi simultânea ao início dos sintomas motores?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
A dor ocorre ou é agravada durante os períodos Off ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
A dor ocorre ou se agrava durante as flutuações motoras (dyiskinesia?)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
A dor diminui ou desaparece após o uso da medicação do tratamento motor (ex: levodopa, agonista dopaminérgico)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

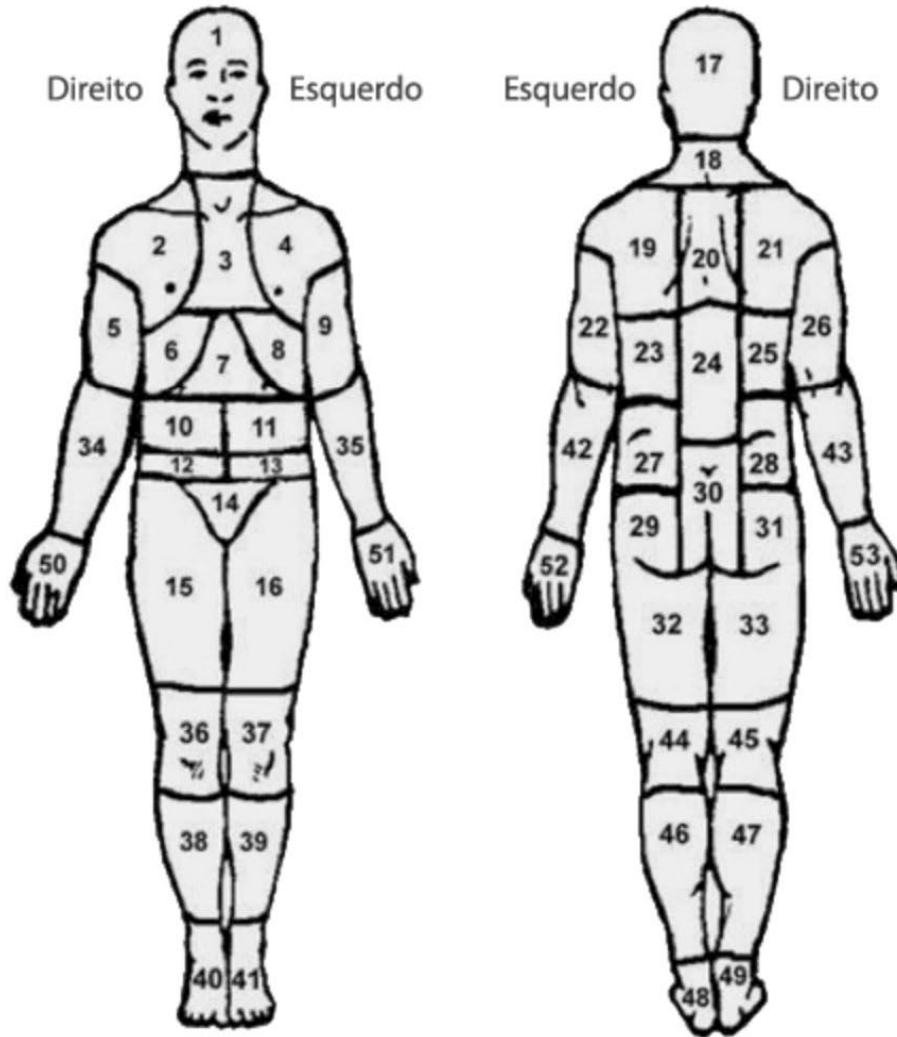
2. Se você respondeu **SIM** a alguma das perguntas acima, vá para a etapa 3. Se todas as respostas foram **NÃO**, então o seu paciente tem dor não relacionada à DP.

3. Por favor, classifique cada um dos pacientes com dor relacionada à DP abaixo.

Dor Musculoesquelética

- Síndrome dolorosa miofascial
- Dor localizada
- Coat hanger headache ("dor em cabide")

Localizações (números correspondentes do manequim)



- 1 2 3 4
 5 6 7 8
 9 10 11 12
 13 14 15 16
 17 18 19 20
 21 22 23 24
 25 26 27 28
 29 30 31 32
 33 34 35 36
 37 38 39 40
 41 42 43 44
 45 46 47 48
 49 50 51 52
 53

DN4 positivo (>4)

Yes No

Intensidade (0-10)

0 10



(Place a mark on the scale above)

Frequência

Raro (1) Intermediário (2)
 Frequente (3)

Impacto sobre vida diária

baixo (1) moderado (2)
 grave (3)

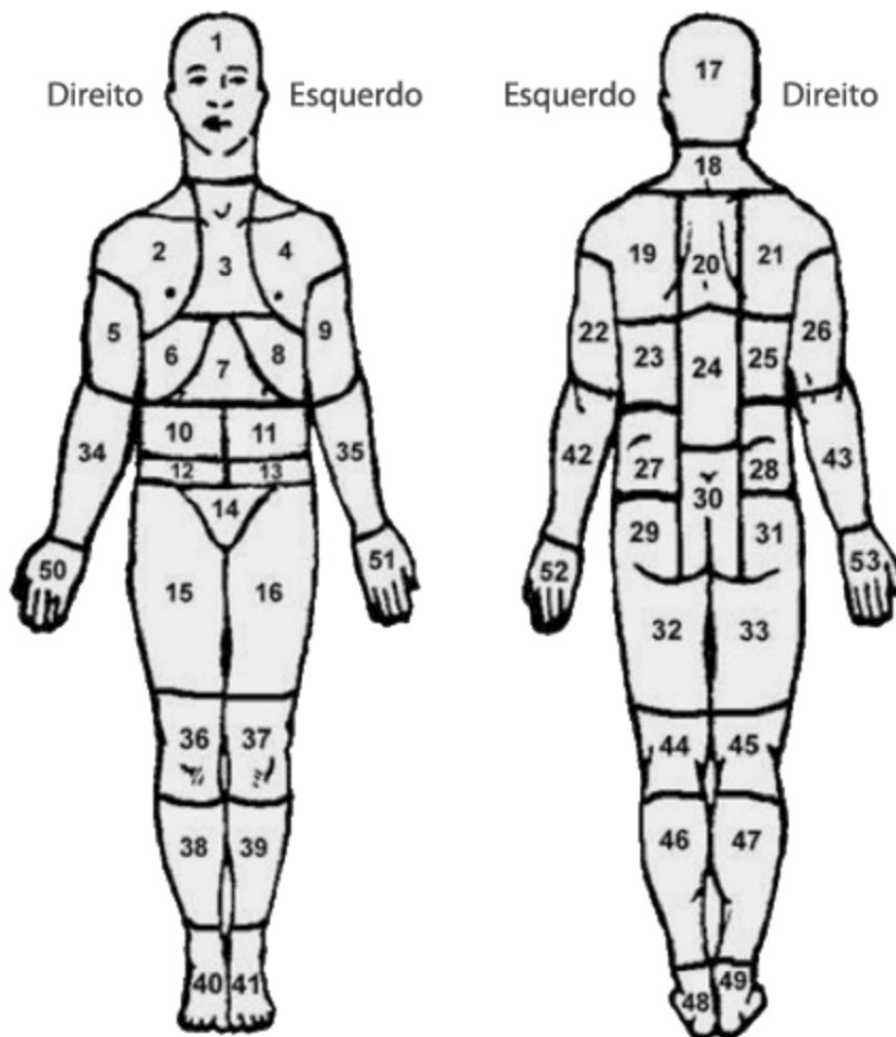
Pontuação total (intensidade x frequência x impacto)

ra avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson
Page 46

Pdpss Validation Study Última Avaliação

Documento digitalizado PD-PSS

Localizações (números correspondentes do manequim) - Adicionar somente os locais de dor remanescentes em relação ao questionário da primeira avaliação.



- 1 2 3 4
 5 6 7 8
 9 10 11 12
 13 14 15 16
 17 18 19 20
 21 22 23 24
 25 26 27 28
 29 30 31 32
 33 34 35 36
 37 38 39 40
 41 42 43 44
 45 46 47 48
 49 50 51 52
 53

Intensidade (0-10) - Considerar intensidade nas últimas 24h

0 10



(Place a mark on the scale above)

Frequência

- Raro (1) Intermediário (2)
 Frequente (3)

Impacto sobre vida diária

- baixo (1) moderado (2)
 grave (3)

Pontuação total (intensidade x frequência x impacto)

ra avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson
Page 48

Questionário Brief Pain Inventory Última Avaliação

Data da avaliação

(DD/MM/AAAA)

Questão 1: Durante toda a vida, a maioria das pessoas apresenta dor de vez em quando (dor de cabeça, dor de dente, etc.). Você teve hoje, dor diferente dessas?

- Não
 Sim

Questão 2: Marque sobre o diagrama, com um X, a (s) área (s) onde você sente dor e onde a dor é mais intensa:

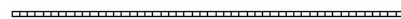
- Cabeça
- Ombro D
- Tórax anterior
- Ombro E
- Braço D
- Hipocôndrio D
- Região epigástrica
- Hipocôndrio E
- Braço E
- Flanco D
- Flanco E
- Região periumbilical D
- Região periumbilical E
- Genital
- Coxa D
- Coxa E
- Cabeça (região posterior)
- Cervical (região posterior)
- Escapula E
- Tórax posterior
- Escapula D
- Braço (posterior) E
- Tórax posterior E
- Lombar
- Tórax posterior D
- Braço (posterior) D
- Região lombar E
- Região lombar D
- Glúteo E
- Região coccígea
- Glúteo D
- Coxa (posterior) E
- Coxa (posterior) D
- Antebraço D
- Antebraço E
- Joelho D
- Joelho E
- Perna D
- Perna E
- Pé D
- Pé E
- Antebraço (posterior) E
- Antebraço (posterior) D
- Região poplíteia E
- Região poplíteia D
- Perna (posterior) E
- Perna (posterior) D
- Região calcânea E
- Região calcânea D
- Mão D (região interna)
- Mão E (região interna)
- Mão E (região externa)
- Mão D (região externa)

Paciente apresentou nova dor nociceptiva (DN4 < 4)?

- Sim
- Não

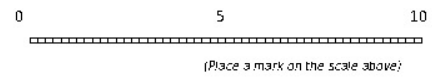
Questão 3: Circule o número que melhor descreve a sua pior dor nas últimas 24 horas:

0 5 10

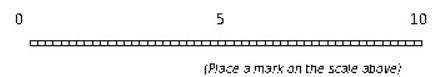


(Place a mark on the scale above?)

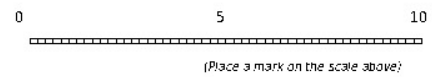
Questão 4: Circule o número que melhor descreve a dor mais fraca que você sentiu nas últimas 24 horas:



Circule o número que melhor descreve a média da sua dor (últimas 24h):



Circule o número que mostra quanta dor você está sentindo agora (neste momento):



Quais tratamentos ou medicações você está recebendo para dor?

Nome do medicamento

(Descrever, 99 - Ignorado)

Dose/ Frequencia

Data de início

(DD/MM/AAAA)

Nome do medicamento

(Descrever, 99 - Ignorado)

Dose/ Frequencia

Data de início

(DD/MM/AAAA)

Nome do medicamento

(Descrever, 99 - Ignorado)

Dose/ Frequencia

Data de início

(DD/MM/AAAA)

Nome do medicamento

(Descrever, 99 - Ignorado)

Dose/ Frequencia

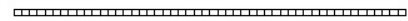
Data de início	<hr/>
	{DD/MM/AAAA}
Nome do medicamento	<hr/>
	{Descrever, 99 - Ignorado}
Dose/ Frequencia	<hr/>
Data de início	<hr/>
	{DD/MM/AAAA}
Nome do medicamento	<hr/>
	{Descrever, 99 - Ignorado}
Dose/ Frequencia	<hr/>
Data de início	<hr/>
	{DD/MM/AAAA}
Nome do medicamento	<hr/>
	{Descrever, 99 - Ignorado}
Dose/ Frequencia	<hr/>
Data de início	<hr/>
	{DD/MM/AAAA}
Nome do medicamento	<hr/>
	{Descrever, 99 - Ignorado}
Dose/ Frequencia	<hr/>
Data de início	<hr/>
	{DD/MM/AAAA}
Nome do medicamento	<hr/>
	{Descrever, 99 - Ignorado}
Dose/ Frequencia	<hr/>

Data de início

(DD/MM/AAAA)

Nas últimas 24 horas, qual a intensidade da melhora proporcionada pelos tratamentos ou medicações que você está usando?

0% sem alívio 50% 100% alívio completo

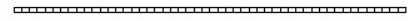


(Place a mark on the scale above)

Circule o número que melhor descreve como, nas últimas 24 horas, a dor interferiu na sua vida:

Atividade geral

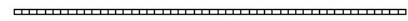
0 Não interferiu 5 10 Interferiu completamente



(Place a mark on the scale above)

Humor

0 Não interferiu 5 10 Interferiu completamente



(Place a mark on the scale above)

Habilidade de caminhar

0 Não interferiu 5 10 Interferiu completamente



(Place a mark on the scale above)

Trabalho

0 Não interferiu 5 10 Interferiu completamente



(Place a mark on the scale above)

Relacionamento com outras pessoas

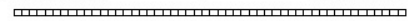
0 Não interferiu 5 10 Interferiu completamente



(Place a mark on the scale above)

Sono

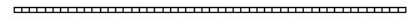
0 Não interferiu 5 10 Interferiu completamente



(Place a mark on the scale above)

Habilidade de apreciar a vida

0 Não interferiu 5 10 Interferiu completamente



(Place a mark on the scale above)

ra avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson
Page 53

Dn4 Pain 1 Última Avaliação

Preencher somente se aparecimento de nova dor entre o início das estimulações e a presente avaliação.

Data da avaliação

(data_avaliacao_dn4)

Locais da dor (colocar número ou nome das partes):

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

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

	Não	Sim
Queimação	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sensação de frio dolorosa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Choque elétrico	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

	Não	Sim
Formigamento	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Alfinetada e Agulhada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Adormecimento	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cocceira	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

	Não	Sim
Hipoestasia ao toque	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hipoestasia a picada de agulha	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

	Não	Sim
Escovação	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Escore DN4

(soma dos sintomas positivos)

VAS (0-10)

0 10



(Place a mark on the scale above)

Attachment F - Side effect questionnaire

ra avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinhal dorsal na dor musculoesquelética em pacientes com doença de Parkinson
Page 1

Efeitos Colaterais TsMS

Record ID _____

	Não	Sim
Cefaleia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Náusea	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vômito	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tontura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sonolência	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Visão turva	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Outros _____

Detalhamento do evento adverso: data de início e término e outras informações pertinentes _____

Observações _____

Attachment G - Copyright permission of journal

Re: Jorge Dornellys da Silva Lapa [221215-000567]



Elsevier.com Store ⓘ
elsevier.com

Traduzir a mensagem para: Português (Brasil) | Nunca traduzir do: Inglês

PH Permissions Helpdesk <permissionshelpdesk@elsevier.com>
Para: Você

Dear Jorge Dornellys da S. Lapa

Thank you for checking this with us.

As the author of the article from the journal **Neuromodulation: Technology at the Neural Interface**, you are allowed to use it in whole or as parts in your thesis and formal permission is not required. Please go ahead and use it. There will be no copyright issues.

Please ensure to credit the original source.

Let me know if you have any further questions.

Kind regards,

Roopa Lingayath
Senior Copyrights Coordinator
ELSEVIER | HCM - Health Content Management

Visit [Elsevier Permissions](#)

From: Jorge Dornellys Lapa
Date: Wednesday, December 14, 2022 04:57 PM GMT

I am the first author of the manuscript "BURST TRANS-SPINAL MAGNETIC STIMULATION ALLEVIATES NOCICEPTIVE PAIN IN PARKINSON'S DISEASE - A PILOT PHASE II DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED STUDY". I am writing my PhD thesis and the main informations are from this article (methods, results...). I need to use these informations, sometimes full parts (without modifying the text from article), in a thesis for non-commercial purposes. How I could use parts of this text in my PhD thesis without issues with copyright?

Thank you for your attention!

With kind regards,
Jorge Dornellys da S. Lapa

9 REFERENCES

1. Jost WH, Reichmann H. "An essay on the shaking palsy" 200 years old. *J Neural Transm*. 2017;124(8):899-900.
2. Antonini A, Albin RL. Dopaminergic treatment and nonmotor features of Parkinson disease: The horse lives. *Neurology*. 2013;80(9):784-5.
3. Beiske AG, Loge JH, Rønningen A, Svensson E. Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *Pain*. 2009;141(1-2):173-7.
4. Roh JH, Kim BJ, Jang JH, Seo WK, Lee SH, Kim JH, et al. The relationship of pain and health-related quality of life in Korean patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2009;119(6):397-403.
5. 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(5):429-42.
6. Camacho-Conde JA, Campos-Arillo VM. The phenomenology of pain in Parkinson's disease. *Korean J Pain*. 2020;33(1):90-6.
7. Braak H, Braak E, Yilmazer D, Schultz C, de Vos R, Jansen E. Nigral and extranigral pathology in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*. 1995;(46):15-31.

8. Klingelhofer L, Reichmann H. Parkinson's disease as a multisystem disorder. *J Neural Transm.* 2017;124(6):709-13.
9. Rukavina K, Leta V, Sportelli C, Buhidma Y, Duty S, Malcangio M, et al. Pain in Parkinson's disease: New concepts in pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(4):579-88.
10. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease - An evidence-based medicine review. *Mov Disord.* 2019;34(2):180-98.
11. Jost WH, Buhmann C. The challenge of pain in the pharmacological management of Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(15):1847-54.
12. Cury RG, Galhardoni R, Fonoff ET, Dos MG, Ghilardi S, Fonoff F, et al. Effects of deep brain stimulation on pain and other nonmotor symptoms in Parkinson disease. *Neurology.* 2014;83(16):1403-9.
13. Treede R, Rief W, Barke A, Finnerup NB, Scholz J, First MB, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain.* 2018;160(1):19-27.
14. Sá KN, Moreira L, Baptista AF, Yeng LT, Teixeira MJ, Galhardoni R, et al. Prevalence of chronic pain in developing countries: Systematic review and meta-analysis. *Pain Reports.* 2019;4(6):1-8.

15. Defazio G, Berardelli A, Fabbrini G, Martino D, Fincati E, Fiaschi A, et al. Pain as a Nonmotor Symptom of Parkinson Disease Evidence From a Case-Control Study. *Arch Neurol*. 2008;65(9):1191-4.
16. Tinazzi M, Del Vesco C, Fincati E, Ottaviani S, Smania N, Moretto G, et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(7):822-5.
17. Mylius V, Perez Lloret S, Cury RG, Teixeira MJ, Barbosa VR, Barbosa ER, et al. The Parkinson disease pain classification system: results from an international mechanism-based classification approach. *Pain*. 2021;162(4):1201-10.
18. Freynhagen R, Parada HA, Calderon-Ospina CA, Chen J, Rakhmawati Emril D, Fernández-Villacorta FJ, et al. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(6):1011-8.
19. Rock AK, Truong H, Park YL, Pilitsis JG. Spinal cord stimulation. Vol. 30. *Neurosurgery clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 169-94.
20. Melzack R, Wall P. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150(3699):971-9.
21. Caylor J, Reddy R, Yin S, Cui C, Huang M, Huang C, et al. Spinal cord stimulation in chronic pain: evidence and theory for mechanisms of action. *Bioelectron Med*. 2019;5(1):1-41.

22. De Andrade DC, Bendib B, Hattou M, Keravel Y, Nguyen JP, Lefaucheur JP. Neurophysiological assessment of spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome. *Pain*. 2010;150(3):485-91.
23. De Ridder D, Vanneste S. Burst and tonic spinal cord stimulation: Different and common brain mechanisms. *Neuromodulation*. 2016;19(1):47-59.
24. Chakravarthy K, Fishman MA, Zuidema X, Hunter CW, Levy R. Mechanism of Action in Burst Spinal Cord Stimulation: Review and Recent Advances. *Pain Med (United States)*. 2019;20(Suppl 1):S13-22.
25. Kirketeig T, Schultheis C, Zuidema X, Hunter CW, Deer T. Burst Spinal Cord Stimulation: A Clinical Review. *Pain Med (United States)*. 2019;20(Suppl 1):S31-40.
26. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*. 2005;45(2):201-6.
27. Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, Poewe W, Lang AE, Weintraub D, et al. Past, Present, and Future of Parkinson's Disease: A Special Essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord*. 2018;32(9):1264-310.
28. Charcot JM. *De la paralysie agitante. In oeuvres complètes (t 1) leçons sur les maladies du système nerveux*. Paris: A Delahaye, 1872. p. 155-188.

29. Parent M, Parent A. Substantia nigra and Parkinson's disease: A brief history of their long and intimate relationship. *Can J Neurol Sci.* 2010;37(3):313-9.
30. Greenfield JG, Bosanquet FD. The brain-stem lesions in Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1953;16(4):213-26.
31. Goetz CG. The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011;1(1):a008862.
32. Hornykiewicz O. Dopamine miracle: From brain homogenate to dopamine replacement. *Mov Disord.* 2002;17(3):501-8.
33. Almeida QJ, Hyson HC. The evolution of pharmacological treatment for Parkinson's disease. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2008;3(1):50-4.
34. Duker AP, Espay AJ. Surgical treatment of parkinson disease. past, present, and future. *Neurol Clin.* 2013;31(3):799-808.
35. Chao Y, Gang L, Na ZL, Ming WY, Zhong WS, Mian WS. Surgical management of Parkinson's disease: Update and review. *Interv Neuroradiol.* 2007;13(4):359-68.
36. Schrag A, Quinn NP, Irving RJ, Oram SH, Boyd J, Rutledge P, et al. Cross sectional prevalence survey of idiopathic Parkinson ' s disease and parkinsonism in London Ten year audit of secondary prevention in coronary bypass patients. *BMJ.* 2000;321(July):21-2.

37. Von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15(4):473-90.
38. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2017;124(8):901-5.
39. Ray Dorsey E, Elbaz A, Nichols E, Abd-Allah F, Abdelalim A, Adsuar JC, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):939-53.
40. Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, Cunningham MCQ, Guerra HL, Lima-Costa MF, et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: A community-based survey in Brazil (the Bambuí Study). *Mov Disord*. 2006;21(6):800-8.
41. Belvisi D, Pellicciari R, Fabbri A, Costanzo M, Pietracupa S, Lucia M De, et al. Risk factors of Parkinson disease: Simultaneous assessment, interactions, and etiologic subtypes. *Neurology*. 2020;95(18):e2500-8.
42. Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men : What's the Difference ? *J Park Dis*. 2019;9(3):501-15.
43. Gallo V, Vineis P, Cancellieri M, Chiodini P, Barker RA, Brayne C, et al. Exploring causality of the association between smoking and Parkinson's disease. *Int J Epidemiol*. 2019;48(3):912-25.

44. Hong CT, Chan L, Bai C. The Effect of Caffeine on the Risk and Progression of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(6):1860.
45. Xu Q, Park Y, Blair A. Physical activities and future risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2010;75(4):341-8.
46. Tsukita K, Sakamaki-tsukita H, Takahashi R. Long-term Effect of Regular Physical Activity and Exercise Habits in Patients With Early Parkinson Disease. *Neurology*. 2022;98(8):e859-72.
47. Gonzalez MC, Dalen I, Maple-Grødem J, Tysnes OB, Alves G. Parkinson's disease clinical milestones and mortality. *NPJ Parkinsons Dis*. 2022;8(1):58.
48. de Lau LML, Schipper CMAS, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Prognosis of Parkinson disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam Study. *Arch Neurol*. 2005;62(8):1265-9.
49. Macleod AD, Taylor KSM, Counsell CE. Mortality in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29(13):1615-22.
50. Kaur R, Mehan S, Singh S. Understanding multifactorial architecture of Parkinson's disease: pathophysiology to management. *Neurol Sci*. 2019;40(1):13-23.

51. Sellbach AN, Boyle RS, Silburn PA, Mellick GD. Parkinson's disease and family history. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006;12(7):399-409.
52. Gandhi PN, Chen SGC, Wilson-Delfosse AL. Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2): A Key Player in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *J Neurosci Res*. 2009;87(6):1283-95.
53. Nonnekes J, Post B, Tetrud JW, Langston JW, Bloem BR. MPTP-induced parkinsonism: an historical case series Increasing understanding of encephalitis. *Lancet Neurol*. 2018;17(4):300-1.
54. Narayana S, Liewa Z, Bronsteinb JM, Ritza B. Occupational Pesticide Use and Parkinson's Disease in the Parkinson Environment Gene (PEG) Study. *Env Int*. 2017;107:266-73.
55. Schapira AH, Jenner P. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(6):1049-55.
56. Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: Evaluation and changes of concepts. *Mov Disord*. 2012;27(1):8-30.
57. Dickson DW. Neuropathology of Parkinson disease. *Park Relat Disord*. 2018;46(Suppl 1):S30-3.
58. Gu XL, Long CX, Sun L, Xie C, Lin X, Cai H. Astrocytic expression of Parkinson's disease-related A53T -synuclein causes neurodegeneration in mice. *Mol Brain*. 2010;3(1):1-16.

59. Double DL, Reyes R, Werry WL, Halliday HM. Selective cell death in neurodegeneration: Why are some neurons spared in vulnerable regions? *Prog Neurobiol.* 2010;92(3):316-29.
60. Long-Smith CM, Sullivan AM, Nolan YM. The influence of microglia on the pathogenesis of Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2009;89(3):277-87.
61. Garcia P, Jürgens-Wemheuer W, Uriarte Huarte O, Michelucci A, Masuch A, Brioschi S, et al. Neurodegeneration and neuroinflammation are linked, but independent of alpha-synuclein inclusions, in a seeding/spreading mouse model of Parkinson's disease. *Glia.* 2022;70(5):935-60.
62. Rietdijk CD, Perez-Pardo P, Garssen J, van Wezel RJ, Kraneveld AD. Exploring Braak's Hypothesis of Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 2017 Feb 13;8:37.
63. Winner B, Jappelli R, Maji SK, Desplats PA, Boyer L, Aigner S, et al. In vivo demonstration that α -synuclein oligomers are toxic. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(10):4194-9.
64. Borghammer P, Van Den Berge N. Brain-First versus Gut-First Parkinson's Disease: A Hypothesis. *J Parkinsons Dis.* 2019;9(s2):S281-95.
65. 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.* 1999;122(8):1437-48.

66. Brazdis RM, Alecu JE, Marsch D, Dahms A, Simmnacher K, Lörentz S, et al. Demonstration of brain region-specific neuronal vulnerability in human iPSC-based model of familial Parkinson's disease. *Hum Mol Genet.* 2021;29(7):1180-91.
67. Tandé D, Höglinger G, Debeir T, Freundlieb N, Hirsch EC, François C. New striatal dopamine neurons in MPTP-treated macaques result from a phenotypic shift and not neurogenesis. *Brain.* 2006;129(5):1194-200.
68. Cheng H-C, Ulane CM, Burke RE. Clinical Progression in Parkinson's Disease and the Neurobiology of Axons. *Ann Neurol.* 2010;67(6):715-25.
69. Halliday G, Hely M, Reid W, Morris J. The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2008;115(4):409-15.
70. Grosch J, Winkler J, Kohl Z. Early degeneration of both dopaminergic and serotonergic axons – a common mechanism in parkinson's disease. *Front Cell Neurosci.* 2016;10(DEC2016):1-8.
71. Bohnen NI, Albin RL. The cholinergic system in Parkinson's disease. *Behav Brain Res.* 2011;221(2):564-73.
72. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(2):197-211.

73. Visanji NP, Brooks PL, Hazrati LN, Lang AE. The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future. *Acta Neuropathol Commun.* 2014;2(1):1-12.
74. Loh A, Boutet A, Germann J, Al-Fatly B, Elias GJB, Neudorfer C, et al. A Functional Connectome of Parkinson's Disease Patients Prior to Deep Brain Stimulation: A Tool for Disease-Specific Connectivity Analyses. *Front Neurosci.* 2022;16(June):1-9.
75. McGregor MM, Nelson AB. Circuit Mechanisms of Parkinson's Disease. *Neuron.* 2019;101(6):1042-56.
76. Beck S, Hallett M. Surround inhibition in the motor system. *Exp Brain Res.* 2011;210(2):165-72.
77. Schroll H, Hamker FH. Computational models of basal-ganglia pathway functions: Focus on functional neuroanatomy. *Front Syst Neurosci.* 2013;7(DEC):1-18.
78. Pelzer EA, Melzer C, Schönberger A, Hess M, Timmermann L, Eggers C, et al. Axonal degeneration in Parkinson's disease – Basal ganglia circuitry and D2 receptor availability. *NeuroImage Clin.* 2019;23(February):101906.
79. Humphries MD, Obeso JA, Dreyer JK. Insights into Parkinson's disease from computational models of the basal ganglia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(11):1181-8.

80. 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(16 part 2):1403-10.
81. Selikhova M, Williams DR, Kempster PA, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain*. 2009;132(11):2947-57.
82. Ahmed I, Bose SK, Pavese N, Ramlackhansingh A, Turkheimer F, Hotton G, et al. Glutamate NMDA receptor dysregulation in Parkinson's disease with dyskinesias. *Brain*. 2011;134(4):979-86.
83. 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 U S A*. 2011;108(2):840-5.
84. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181-4.
85. Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(6):745-52.
86. Marsili L, Rizzo G, Colosimo C. Diagnostic criteria for Parkinson's disease: From James Parkinson to the concept of prodromal disease. *Front Neurol*. 2018;9:1-10.

87. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591-601.
88. Li X, Fan X, Yang H, Liu Y. Review of Metabolomics-Based Biomarker Research for Parkinson's Disease. *Mol Neurobiol*. 2022;59(2):1041-57.
89. Hustad E, Aasly JO. Clinical and Imaging Markers of Prodromal Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2020;11(May):1-11.
90. Tripathi M, Kumar A, Bal C. Neuroimaging in Parkinsonian Disorders. *Neurol India*. 2018;66(Supplement):S68-78.
91. Pavese N, Tai YF. Nigrosome Imaging and Neuromelanin Sensitive MRI in Diagnostic Evaluation of Parkinsonism. *Mov Disord Clin Pract*. 2018;5(2):131-40.
92. Kathuria H, Mehta S, Ahuja CK, Chakravarty K, Ray S, Mittal BR, et al. Utility of Imaging of Nigrosome-1 on 3T MRI and Its Comparison with 18F-DOPA PET in the Diagnosis of Idiopathic Parkinson Disease and Atypical Parkinsonism. *Mov Disord Clin Pract*. 2021;8(2):224-30.
93. Fabiani G, Camargo CHF, Filho RM, Froehner GS, Teive HAG. Evaluation of Brain SPECT with 99mTc-TRODAT-1 in the Differential Diagnosis of Parkinsonism. *Parkinsons Dis*. 2022 Mar 8;2022:1746540.

94. Fallahi B, Esmaeili A, Beiki D, Oveisgharan S, Noorollahi-Moghaddam H, Erfani M, et al. Evaluation of ^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT in the diagnosis of Parkinson's disease versus other progressive movement disorders. *Ann Nucl Med*. 2016;30(2):153-62.
95. Djaldetti R, Lev N, Melamed E. Lesions outside the CNS in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(6):793-800.
96. Karri M, Ramasamy B, Kalidoss R. Prevalence of non-motor symptoms in Parkinson's disease and its impact on quality of life in tertiary care center in India. *Ann Indian Acad Neurol*. 2020;23(3):270-4.
97. Prakash KM, Nadkarni NV, Lye WK, Yong MH, Tan EK. The impact of non-motor symptoms on the quality of life of Parkinson's disease patients: a longitudinal study. *Eur J Neurol*. 2016;23(5):854-60.
98. O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, Massey LA, Silveira-Moriyama L, Lees AJ. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: A clinicopathological study. *Mov Disord*. 2008;23(1):101-6.
99. Watson GS, Leverenz JB. Profile of cognitive impairment in parkinson's disease. *Brain Pathol*. 2010;20(3):640-5.
100. Fang C, Lv L, Mao S, Dong H, Liu B. Cognition Deficits in Parkinson's Disease: Mechanisms and Treatment. *Parkinsons Dis*. 2020;2020:2076942.

101. Aarsland D, Brønnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Cognitive impairment in incident, untreated parkinson disease: The norwegian parkwest study. *Neurology*. 2009;72(13):1121-6.
102. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. 2008;23(6):837-44.
103. Xu Y, Yang J, Shang H. Meta-analysis of risk factors for Parkinson's disease dementia. *Transl Neurodegener*. 2016;5(1):1-8.
104. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2016;22:S119-22.
105. Kurtis MM, Rodriguez-Blazquez C, Martinez-Martin P. Relationship between sleep disorders and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2013;19(12):1152-5.
106. Barone DA, Henschcliff C. Rapid eye movement sleep behavior disorder and the link to alpha-synucleinopathies. *Clin Neurophysiol*. 2018;129(8):1551-64.
107. Shen Y, Huang JY, Li J, Liu CF. Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease: Clinical Implications and Management. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(8):974-81.

108. Augustine A, Winstanley CA, Krishnan V. Impulse control disorders in parkinson's disease: From bench to bedside. *Front Neurosci.* 2021;15(March):1-9.
109. Gatto EM, Aldinio V. Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. A Brief and Comprehensive Review. *Front Neurol.* 2019;10:351.
110. Hellman AM, Shah SP, Pawlowski SM, Duda JE, Morley JF. Continuous non-invasive monitoring to detect covert autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* 2015;21(7):723-8.
111. Fasano A, Visanji NP, Liu LWC, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2015;14(6):625-39.
112. Parkinson J. *A essay on the shaking palsy.* Sherwood, Neely and Jones. Pasternoster-Row, London; 1817.
113. Skogar O, Løkk J. Pain management in patients with Parkinson's disease: Challenges and solutions. *J Multidiscip Healthc.* 2016;9:469-79.
114. Politis M, Wu K, Molloy S, Bain PG, Chaudhuri KR, Piccini P. Parkinson's disease symptoms: The patient's perspective. *Mov Disord.* 2010;25(11):1646-51.
115. Tinazzi M, Recchia S, Simonetto S, Defazio G, Tamburin S, Moretto G, et al. Hyperalgesia and laser evoked potentials alterations in hemiparkinson: Evidence for an abnormal nociceptive processing. *J Neurol Sci.* 2009;276(1-2):153-8.

116. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(suppl. 1):98-103.
117. Chaudhuri KR, Rizos A, Trenkwalder C, Rascol O, Pal S, Martino D, et al. King's Parkinson's disease pain scale, the first scale for pain in PD: An international validation. *Mov Disord.* 2015;30(12):1623-31.
118. Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, Kaziyama VM, Ferreira KA, Souza I, et al. Translation to Portuguese and Validation of the Douleur Neuropathique 4 Questionnaire. *J Pain.* 2010;11(5):484-90.
119. Marques A, Attal N, Bouhassira D, Moisset X, Cantagrel N, Rascol O, et al. How to diagnose parkinsonian central pain? *Park Relat Disord.* 2019;64(December 2018):50-3.
120. Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 2004;17(4):393-8.
121. Ford B, Louis ED, Greene P, Fahn S. Oral and genital pain syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1996;11(4):421-6.
122. Cury RG, Galhardoni R, Fonoff ET, Perez Lloret S, Dos Santos Ghilardi MG, Barbosa ER, et al. Sensory abnormalities and pain in Parkinson disease and its modulation by treatment of motor symptoms. *Eur J Pain (United Kingdom).* 2016;20(2):151-65.

123. Zambito-Marsala S, Erro R, Bacchin R, Fornasier A, Fabris F, Lo Cascio C, et al. Abnormal nociceptive processing occurs centrally and not peripherally in pain-free Parkinson disease patients: A study with laser-evoked potentials. *Park Relat Disord*. 2017;34:43-8.
124. Sung S, Vijjaratnam N, Chan DWC, Farrell M, Evans AH. Pain sensitivity in Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis. *Park Relat Disord*. 2018;48:17-27.
125. Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, Ory F, Quelven I, Chollet F, et al. Effects of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: A clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord*. 2005;20(12):1557-63.
126. Ciampi De Andrade D, Lefaucheur JP, Galhardoni R, Ferreira KSL, Brandão Paiva AR, Bor-Seng-Shu E, et al. Subthalamic deep brain stimulation modulates small fiber-dependent sensory thresholds in Parkinson's disease. *Pain*. 2012;153(5):1107-13.
127. Slaoui T, Mas-Gerdelat A, Ory-Magne F, Rascol O, Brefel-Courbon C. La lévodopa modifie les seuils nociceptifs chez le patient parkinsonien. *Rev Neurol (Paris)*. 2007;163(1):66-71.
128. Campos ACP, Berzuino MB, Hernandez MS, Fonoff ET, Pagano RL. Monoaminergic regulation of nociceptive circuitry in a Parkinson's disease rat model. *Exp Neurol*. 2019;318(December 2018):12-21.

129. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. A timeline for Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* 2010;16(2):79-84.
130. Cao LF, Peng XY, Huang Y, Wang B, Zhou FM, Cheng RX, et al. Restoring Spinal Noradrenergic Inhibitory Tone Attenuates Pain Hypersensitivity in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Neural Plast.* 2016;2016:6383240.
131. 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(4):201-5.
132. Fields HL, Margolis EB. Understanding Opioid Reward Mu opioid receptors: function and dysfunction. *Trends Neurosci.* 2015;38(4):217-25.
133. Haber SN, Calzavara R. The cortico-basal ganglia integrative network: the role of the thalamus. *Brain Res Bull.* 2009;78(0):69-74.
134. Márkus Z, Eödegh 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(3):269-79.
135. 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.

136. Koyama T, Kato K, Mikami A. During pain-avoidance neurons activated in the macaque anterior cingulate and caudate. *Neurosci Lett*. 2000;283(1):17-20.
137. Stancanello J, Romanelli P, Pantelis E, Sebastiano F, Modugno N. Atlas-based functional radiosurgery: Early results. *Med Phys*. 2009;36(2):457-63.
138. 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(42):10789-95.
139. Geha PY, Baliki MN, Harden RN, Bauer WR, Parrish TB, Apkarian AV. The brain in chronic CRPS pain: abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions. *Neuron*. 2009;60(4):570-81.
140. Pringsheim T, Day GS, Smith DB, Rae-Grant A, Licking N, Armstrong MJ, et al. Dopaminergic therapy for motor symptoms in early Parkinson disease practice Guideline summary. *Neurology*. 2021;97(20):942-57.
141. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33(8):1248-66.
142. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*. 2020;323(6):548-60.

143. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology*. 2009;72(21 suppl. 4):S1-136.
144. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Reincrona S, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: A multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*. 2005;128(10):2240-9.
145. Saba RA, Maia DP, Cardoso FEC, Borges V, Andrade LAF, Ferraz HB, et al. guidelines for Parkinson's disease treatment: consensus from the movement disorders Scientific department of the Brazilian academy of neurology - motor symptoms. *Arq Neuropsiquiatr*. 2022;80(3):316-29.
146. Iwaki H, Ando R, Tada S, Nishikawa N, Tsujii T, Yamanishi Y, et al. A double-blind, randomized controlled trial of duloxetine for pain in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2020;414:116833.
147. Rascol O, Zesiewicz T, Chaudhuri KR, Asgharnejad M, Surmann E, Dohin E, et al. A Randomized Controlled Exploratory Pilot Study to Evaluate the Effect of Rotigotine Transdermal Patch on Parkinson's Disease–Associated Chronic Pain. *J Clin Pharmacol*. 2016;(September 2015):852-61.

148. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Rascol O, Ehret R, Vališ M, et al. Prolonged-release oxycodone-naloxone for treatment of severe pain in patients with Parkinson's disease (PANDA): A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015;14(12):1161-70.
149. Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehncrona S, Volkmann J, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(5):578-86.
150. Limousin P, Foltynie T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(4):234-42.
151. Kishore A, Rao R, Krishnan S, Panikar D, Sarma G, Sivasanakaran MP, et al. Long-Term Stability of Effects of Subthalamic Stimulation in Parkinson's Disease: Indian Experience. *Mov Disord.* 2010;25(14):2438-44.
152. Mansouri A, Taslimi S, Badhiwala JH, Witiw CD, Nassiri F, Odekerken VJJ, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Meta-analysis of results of randomized trials at varying lengths of follow-up. *J Neurosurg.* 2018;128(4):1199-213.
153. Flouty O, Yamamoto K, Germann J, E Harmsen I, Jung HH, Cheyuo C, et al. Idiopathic Parkinson's disease and chronic pain in the era of deep brain stimulation: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 2022;1-10.

154. Gandolfi M, Geroin C, Antonini A, Smania N, Tinazzi M. Understanding and Treating Pain Syndromes in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*. 1st ed. 2017;134:827-58.
155. Li J, Mi TM, Zhu B fan, Ma JH, Han C, Li Y, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary motor cortex relieves musculoskeletal pain in patients with Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Park Relat Disord*. 2020;80:113-9.
156. Chakravarthy K V., Chaturvedi R, Agari T, Iwamuro H, Reddy R, Matsui A. Single arm prospective multicenter case series on the use of burst stimulation to improve pain and motor symptoms in Parkinson's disease. *Bioelectron Med*. 2020;6(1):4-11.
157. Reis Menezes J, Bernhart Carra R, Aline Nunes G, da Silva Simões J, Jacobsen Teixeira M, Paiva Duarte K, et al. Transcutaneous magnetic spinal cord stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2020;81:306-9.
158. Karri J, Joshi M, Polson G, Tang T, Lee M, Orhurhu V, et al. Spinal cord stimulation for chronic pain syndromes: A review of considerations in practice management. *Pain Physician*. 2020;23(6):599-616.
159. London D, Mogilner A. Spinal Cord Stimulation: New Waveforms and Technology. *Neurosurg Clin N Am*. 2022;33(3):287-95.

160. Tang R, Martinez M, Goodman-Keiser M, Farber JP, Qin C, Foreman RD. Comparison of burst and tonic spinal cord stimulation on spinal neural processing in an animal model. *Neuromodulation*. 2014;17(2):143-51.
161. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DLH, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain: An updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016;157(8):1599-606.
162. de Andrade DC, Ferreira KASL, Nishimura CM, Yeng LT, Batista AF, de Sá K, et al. Psychometric validation of the Portuguese version of the Neuropathic Pain Symptoms Inventory. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:107.
163. De Martino E, Fernandes AM, Galhardoni R, De Oliveira Souza C, Ciampi De Andrade D, Graven-Nielsen T. Sessions of Prolonged Continuous Theta Burst Stimulation or High-frequency 10 Hz Stimulation to Left Dorsolateral Prefrontal Cortex for 3 Days Decreased Pain Sensitivity by Modulation of the Efficacy of Conditioned Pain Modulation. *J Pain*. 2019;20(12):1459-69.
164. Ferreira KA, Teixeira MJ, Mendonza TR, Cleeland CS. Validation of brief pain inventory to Brazilian patients with pain. *Support Care Cancer*. 2011;19(4):505-11.

165. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia C, Pereira WA. Mood disorders among inpatients in ambulatory and validation of the anxiety and depression scale HAD. *Rev Saude Publica*. 1995;29(5):355-63.
166. Santos M, Cintra MACT, Monteiro AL, Santos B, Gusmão-Filho F, Andrade MV, et al. Brazilian valuation of EQ-5D-3L health states. *Med Decis Mak*. 2016;36(2):253-63.
167. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008;23(15):2129-70.
168. De Lima MS, Soares BGDO, Paoliello G, Vieira RM, Martins CM, Neto JIDM, et al. The Portuguese version of the Clinical Global Impression - Schizophrenia Scale: Validation study. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29(3):246-9.
169. Dongyang L, Fernandes AM, da Cunha PHM, Tibes R, Sato J, Listik C, et al. Posterior-superior insular deep transcranial magnetic stimulation alleviates peripheral neuropathic pain — A pilot double-blind, randomized cross-over study. *Neurophysiol Clin*. 2021;51(4):291-302.
170. Rocha RDO, Teixeira MJ, Yeng LT, Cantara MG, Faria VG, Liggieri V, et al. Thoracic sympathetic block for the treatment of complex regional pain syndrome type I: A double-blind randomized controlled study. *Pain*. 2014;155(11):2274-81.

171. Harrell Jr F. *Regression modeling strategies with applications to linear models, logistic and ordinal regression, and survival analysis*. Cham: Springer-Verlag; 2015.
172. Fitzmaurice G, Laird N, Ware J. *Applied longitudinal analysis*. 2nd ed. Hoboken: Wiley; 2012.
173. Twisk J. *Applied longitudinal data analysis for epidemiology: a practical guide*. 2nd ed. Amsterdam: Cambridge University Press; 2013.
174. Cury RG, Galhardoni R, Teixeira MJ, Dos Santos Ghilardi MG, Silva V, Myczkowski ML, et al. Subthalamic deep brain stimulation modulates conscious perception of sensory function in Parkinson's disease. *Pain*. 2016;157(12):2758-65.
175. 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(1):18-23.
176. 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(7):1367-8.
177. Buhmann C, Wrobel N, Grashorn W, Freundt O, Wesemann K, Diedrich S, et al. Pain in Parkinson disease: a cross-sectional survey of its prevalence, specifics, and therapy. *J Neurol*. 2017;264(4):758-69.

178. Lee MA, Walker RW, Hildreth TJ, Prentice WM. A Survey of Pain in Idiopathic Parkinson's Disease. *J Pain Symptom Manage*. 2006;32(5):462-9.
179. Wu M, Linderoth B, Foreman RD. Putative mechanisms behind effects of spinal cord stimulation on vascular diseases: a review of experimental studies. *Auton Neurosci*. 2008;138(1-2):9-23.
180. Squair JW, Berney M, Castro Jimenez M, Hankov N, Demesmaeker R, Amir S, et al. Implanted System for Orthostatic Hypotension in Multiple-System Atrophy. *N Engl J Med*. 2022;386(14):1339-44.
181. Linderoth B, Meyerson BA. Spinal cord stimulation: Exploration of the physiological basis of a widely used therapy. *Anesthesiology*. 2010;113(6):1265-7.
182. Guan Y, Wacnik PW, Yang F, Carteret AF, Chung C-Y, Meyer RA, et al. Spinal Cord Stimulation-induced Analgesia Electrical Stimulation of Dorsal Column and Dorsal Roots Attenuates Dorsal Horn Neuronal Excitability in Neuropathic Rats. *Anesthesiology*. 2010;113(6):1392-405.
183. Song Z, Ansah OB, Meyerson BA, Pertovaara A, Linderoth B. The rostroventromedial medulla is engaged in the effects of spinal cord stimulation in a rodent model of neuropathic pain. *Neuroscience*. 2013;247:134-44.

184. Moens M, Sunaert S, Mariën P, Brouns R, De Smedt A, Droogmans S, et al. Spinal cord stimulation modulates cerebral function: An fMRI study. *Neuroradiology*. 2012;54(12):1399-407.
185. Insausti-Delgado A, Lopez-Larraz E, Nishimura Y, Birbaumer N, Ziemann U, Ramos-Murguialday A. Quantifying the effect of trans-spinal magnetic stimulation on spinal excitability. *Int IEEE/EMBS Conf Neural Eng NER*. 2019;2019:279-82.
186. Nakagawa K, Nakazawa K. Static magnetic field stimulation applied over the cervical spinal cord can decrease corticospinal excitability in finger muscle. *Clin Neurophysiol Pract*. 2018;3:49-53.
187. Liu H, Xiong D, Pang R, Deng Q, Sun N, Zheng J, Liu J, Xiang W, Chen Z, Lu J, Wang W, Zhang A. Effects of repetitive magnetic stimulation on motor function and GAP43 and 5-HT expression in rats with spinal cord injury. *J Int Med Res*. 2020;48(12):300060520970765.
188. Cogiamanian F, Vergari M, Pulecchi F, Marceglia S, Priori A. Effect of spinal transcutaneous direct current stimulation on somatosensory evoked potentials in humans. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(11):2636-40.
189. Lenoir C, Jankovski A, Mouraux A. Anodal Transcutaneous Spinal Direct Current Stimulation (tsDCS) Selectively Inhibits the Synaptic Efficacy of Nociceptive Transmission at Spinal Cord Level. *Neuroscience*. 2018;393:150-63.

190. Murray LM, Knikou M. Repeated cathodal transspinal pulse and direct current stimulation modulate cortical and corticospinal excitability differently in healthy humans. *Exp Brain Res*. 2019;237(7):1841-52.
191. Murray LM, Islam MA, Knikou M. Cortical and Subcortical Contributions to Neuroplasticity after Repetitive Transspinal Stimulation in Humans. Terao Y, editor. *Neural Plast*. 2019;2019:4750768.
192. Guidetti M, Ferrucci R, Vergari M, Aglieco G, Naci A, Versace S, et al. Effects of Transcutaneous Spinal Direct Current Stimulation (tsDCS) in Patients With Chronic Pain: A Clinical and Neurophysiological Study. *Front Neurol*. 2021;12:695910.
193. Katz N, Dworkin RH, North R, Thomson S, Eldabe S, Hayek SM, et al. Research design considerations for randomized controlled trials of spinal cord stimulation for pain: Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials/Institute of Neuromodulation/International Neuromodulation Society recommendati. *Pain*. 2021;162(7):1935-56.
194. Lefaucheur JP, Ayache SS, Sorel M, Farhat WH, Zouari HG, Ciampi De Andrade D, et al. Analgesic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in neuropathic pain: Influence of theta burst stimulation priming. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2012;16(10):1403-13.

195. Larson J, Lynch G. Induction of synaptic potentiation in hippocampus by patterned stimulation involves two events. *Science*. 1986;232(4753):985-8.
196. Saudargiene A, Cobb S, Graham BP. A computational study on plasticity during theta cycles at Schaffer collateral synapses on CA1 pyramidal cells in the hippocampus. *Hippocampus*. 2015;25(2):208-18.
197. Li CT, Huang YZ, Bai YM, Tsai SJ, Su TP, Cheng CM. Critical role of glutamatergic and GABAergic neurotransmission in the central mechanisms of theta-burst stimulation. *Hum Brain Mapp*. 2019;40(6):2001-9.
198. Chu H Te, Cheng CM, Liang CS, Chang WH, Juan CH, Huang YZ, et al. Efficacy and tolerability of theta-burst stimulation for major depression: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2021;106:110168.
199. Xiaoyi Min, Kent AR. Modeling the impact of spinal cord stimulation paddle lead position on impedance, stimulation threshold, and activation region. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2015;2015:5801-4.
200. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Iorio R Di, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(6):1071-107.

201. Saini HS, Shnoda M, Saini I, Sayre M, Tariq S. The Effects of Spinal Cord Stimulators on End Organ Perfusion: A Literature Review. *Cureus*. 2020;12(3):e7253.
202. Galhardoni R, Da Silva VA, García-Larrea L, Dale C, Baptista AF, Barbosa LM, et al. Insular and anterior cingulate cortex deep stimulation for central neuropathic pain disassembling the percept of pain. *Neurology*. 2019;92(18):E2165-75.
203. Faber J, Fonseca LM. How sample size influences research outcomes. *Dental Press J Orthod*. 2014;19(4):27-9.
204. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol*. 2020;131(2):474-528.
205. Al-Kaisy A, Baranidharan G, Sharon H, Palmisani S, Pang D, Will O, et al. Comparison of Paresthesia Mapping With Anatomic Placement in Burst Spinal Cord Stimulation: Long-Term Results of the Prospective, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Crossover CRISP Study. *Neuromodulation*. 2022;25(1):85-93.
206. De Carolis G, Paroli M, Tollapi L, Doust M, Burgher AH, Yu C, et al. Prospective Evaluation Paresthesia-Independence: An Assessment of Technical Factors Related to 10 kHz Paresthesia-Free Spinal Cord Stimulation. *Pain Physician*. 2017;20:331-41.

207. Bannister K, Kucharczyk MW, Graven-Nielsen T, Porreca F. Introducing descending control of nociception: a measure of diffuse noxious inhibitory controls in conscious animals. *Pain*. 2021;162(7):1957-9.

APPENDICES

Appendix A - Submitted article *Development and validation of the dystonia pain classification system: a multicenter study*

Movement Disorders - Paper submitted: MDS-23-0177



Carolyn deCourt <onbehalf@manuscriptcentral.com>

Para: clalice.listik@gmail.com; elistik@uabmc.edu; flaviadepaiva@gmail.com; denisecury77@hotmail.com; sploret@gmail.com; nataliarebeca2607@gmail.com; pr20162@gmail.com +18 pessoas



Qua, 22/02/2023 17:51

22-Feb-2023

Dear Dr Listik:

Your manuscript entitled "Development and validation of the Dystonia Pain Classification System: a multicenter study" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in Movement Disorders.

Your manuscript ID is MDS-23-0177. Please mention this manuscript ID in all future correspondence or when calling the Movement Disorders editorial office:

For submissions, direct questions to: Carolyn deCourt, Managing Editor, Movement Disorders, email: mdjedoffice@gmail.com

This journal offers a number of license options, information about this is available here: <https://authorservices.wiley.com/author-resources/Journal-Authors/licensing/index.html>

Licensing | Wiley

Copyright licenses detail the rights for publication, distribution, and use of research. Wiley authors must sign a license agreement before publication. Watch our video to learn how to sign a license in Author Services.

authorservices.wiley.com

. All co-authors are required to confirm that they have the necessary rights to grant in the submission, including in light of each co-author's funder policies. For example, if you or one of your co-authors received funding from a member of Coalition S, you may need to check which licenses you are able to sign.

Thank you for submitting your manuscript to Movement Disorders.

Sincerely,

Movement Disorders Editorial Office

Appendix B - Accepted article *Exploring clinical outcomes in patients with idiopathic/inherited isolated generalized dystonia and subthalamic stimulation*

----- Forwarded message -----

De: **Hélio A. G. Teive** <onbehalfof@manuscriptcentral.com>
Date: qui., 10 de nov. de 2022 06:43
Subject: Arquivos de Neuro-Psiquiatria - Decision on Manuscript ID ANP-2022-0102.R2
To: <clarice.listik@gmail.com>

10-Nov-2022

Dear Dr. Listik:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Exploring clinical outcomes in patients with idiopathic/ inherited isolated generalized dystonia and stimulation of the subthalamic region" in its current form for publication in the Arquivos de Neuro-Psiquiatria. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included at the foot of this letter.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the Arquivos de Neuro-Psiquiatria, we look forward to your continued contributions to the Journal.

On July 1, 2015, SciELO will start to use a CC-BY license for all the publications in its collection. What does this mean?

All open-access systems need a license within the Creative Commons (CC) system so that they can operate without legal problems. The license most used within our setting (an also by Arquivos de Neuro-Psiquiatria) is the CC-BY-NC license, which presents some restrictions on how the information contained in the articles thus published is used. These restrictions are of a commercial nature: they do not apply to our journal, but they end up impairing its visibility in the open-access system.

The new CC-BY license ensures broader access to the articles published. SciELO has provided the following explanation:


" ... Among all the licenses, CC-BY is the one that is most effective for maximizing the dissemination of information, given that it is the least restrictive, provides a greater degree of freedom to reuse content and, like the other licenses, ensures that authorship is properly credited to the author or authors, and to the periodical or other means through which the article was originally published. This has the effect that the CC-BY license is the one that presents greatest compatibility when combined with other types of license, i.e. the content is released to fully interoperate with a wide variety of different systems and services, including commercial systems and services."


Sincerely,

Vitor Tumas

Prof. Hélio A. G. Teive
Editor-in-Chief, Arquivos de Neuro-Psiquiatria
teiveads@mps.com.br

Appendix C - Published article *Should the globus pallidus targeting be refined in dystonia?*


Log in



Search

Advanced
User Guide

Save
Email
Send to
Display options

> *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2022 Jul;83(4):361-367. doi: 10.1055/s-0041-1735856. Epub 2021 Nov 22.

Should the Globus Pallidus Targeting Be Refined in Dystonia?

Jorge Dornellys da Silva Lapa^{1 2}, Fábio Luiz Franceschi Godinho², Manoel Jacobsen Teixeira³, Clarice Listik⁴, Ricardo Ferrareto Iglesias², Kleber Paiva Duarte², Rubens Gisbert Cury⁴

Affiliations [+ expand](#)

PMID: 34808675 DOI: 10.1055/s-0041-1735856

Abstract

Background and study aims: Deep brain stimulation (DBS) of the globus pallidus internus (GPI) is a highly effective therapy for primary generalized and focal dystonias, but therapeutic success is compromised by a nonresponder rate of up to 20%. Variability in electrode placement and in tissue stimulated inside the GPI may explain in part different outcomes among patients. Refinement of the target within the pallidal area could be helpful for surgery planning and clinical outcomes. The objective of this study was to discuss current and potential methodological (somatotopy, neuroimaging, and neurophysiology) aspects that might assist neurosurgical targeting of the GPI, aiming to treat generalized or focal dystonia.

Methods: We selected published studies by searching electronic databases and scanning the reference lists for articles that examined the anatomical and electrophysiologic aspects of the GPI in patients with idiopathic/inherited dystonia who underwent functional neurosurgical procedures.

Results: The sensorimotor sector of the GPI was the best target to treat dystonic symptoms, and was localized at its lateral posteroventral portion. The effective volume of tissue activated (VTA) to treat dystonia had a mean volume of 153 mm³ in the posterior GPI area. Initial tractography studies evaluated the close relation between the electrode localization and pallidothalamic tract to control dystonic symptoms. Regarding the somatotopy, the more ventral, lateral, and posterior areas of the GPI are associated with orofacial and cervical representation. In contrast, the more dorsal, medial, and anterior areas are associated with the lower limbs; between those areas, there is the representation of the upper limb. Excessive pallidal synchronization has a peak at the theta band of 3 to 8 Hz, which might be responsible for generating dystonic symptoms.

Conclusions: Somatotopy assessment of posteroventral GPI contributes to target-specific GPI sectors related to segmental body symptoms. Tractography delineates GPI output pathways that might guide electrode implants, and electrophysiology might assist in pointing out areas of excessive theta synchronization. Finally, the identification of oscillatory electrophysiologic features that correlate with symptoms might enable closed-loop approaches in the future.

FULL TEXT LINKS

[Full text](#)

ACTIONS

[Cite](#)

[Collections](#)

SHARE



PAGE NAVIGATION

[Title & authors](#)

< [Abstract](#)

[Conflict of interest statement](#)

[Similar articles](#)

[MeSH terms](#)

[Related information](#)

[LinkOut - more resources](#)

Appendix D - Published article *Non-invasive insular stimulation for peripheral neuropathic pain: Influence of target or symptom?*


National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information
Log in



Jorge Dornellys da Silva Lapa
 ×
Search

Advanced
User Guide

Search results

Save
Email
Send to
Display options

Randomized Controlled Trial > [Neurophysiol Clin.](#) 2022 Apr;52(2):109-116.
 doi: 10.1016/j.neucli.2022.02.001. Epub 2022 Mar 12.

Non-invasive insular stimulation for peripheral neuropathic pain: Influence of target or symptom?

[Pedro Henrique Martins da Cunha](#)¹, [Liu Dongyang](#)¹, [Ana Mécia Fernandes](#)¹,
[Raíssa Benocci Thibes](#)², [João Sato](#)², [Harki Tanaka](#)³, [Camila Dale](#)¹, [Jorge Dornellys da Silva Lapa](#)¹,
[Adriano Donizeth Silva de Morais](#)¹, [Felipe Henriques Carvalho Soares](#)¹,
[Valquíria Aparecida da Silva](#)¹, [Thomas Graven-Nielsen](#)⁴, [Manoel Jacobsen Teixeira](#)¹,
[Daniel Ciampi de Andrade](#)⁵

Affiliations [+ expand](#)
 PMID: 35288018 DOI: [10.1016/j.neucli.2022.02.001](#)

Abstract

Objectives: The posterior-superior insula (PSI) has been shown to be a safe and potentially effective target for neuromodulation in peripheral neuropathic pain (PNP) in humans and animal models. However, it remains unknown whether there is a measurable responder profile to PSI stimulation. Two factors were hypothesized to influence the response of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the PSI: differences in rTMS target (discrete subregions of the PSI) or PNP phenotype.

Methods: This is a secondary analysis from a randomized, double-blind, sham-controlled, cross-over trial assessing PSI-rTMS in PNP (N = 31, 5 days rTMS) (10.1016/j.neucli.2021.06.003). Active PSI-rTMS true responders (>50% pain reduction from baseline after active but not after sham series of treatment) were compared with not true responders, to determine whether they differed with respect to 1) rTMS neuro-navigational target coordinates, and/or 2) specific neuropathic pain symptom inventory (NPSI) clusters (pinpointed pain, evoked pain, and deep pain) at baseline.

Results: Mean rTMS target coordinates did not differ between true (n = 45.1%) and not true responders (p = 0.436 for X, p = 0.120 for Y, and p = 0.116 for Z). The Euclidian distance between true and not true responders was 4.04 mm. When comparing differences in responders between NPSI clusters, no participant within the evoked pain cluster was a true responder (p = 0.024).

Conclusion: Response to PSI-rTMS may depend on pain cluster subtype rather than on differences in targeting within the PSI.

Keywords: Insula; Neuronavigation; Neuropathic pain; Peripheral neuropathy; Symptom profile; Transcranial magnetic stimulation.

Copyright © 2022 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

FULL TEXT LINKS

ELSEVIER
FULL-TEXT ARTICLE

ACTIONS

Cite

Collections

SHARE

PAGE NAVIGATION

< Title & authors

Abstract

Conflict of interest statement

Similar articles


Publication types


MeSH terms

Related information

LinkOut - more resources

Appendix E - Published article *The fast-posterior superior insula (Fast-PSI): a neuronavigation-free targeting method for non-invasive neuromodulation*


National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information
Log in



Search

Advanced User Guide

Search results Save Email Send to Display options ⚙️

> [Brain Stimul.](#) 2022 Sep-Oct;15(5):1178-1180. doi: 10.1016/j.brs.2022.08.009. Epub 2022 Aug 17.

The fast-posterior superior insula (Fast-PSI): A neuronavigation-free targeting method for non-invasive neuromodulation

Pedro Henrique Martins da Cunha ¹, Harki Tanaka ², Jorge Dornellys da Silva Lapa ¹, Liu Dongyang ¹, Anselmo Alves Boa Sorte Júnior ¹, Tamara Maria Ribeiro Pereira ¹, Felipe Henriques Carvalho Soares ¹, Ana Mécia Fernandes ¹, Valquíria Aparecida da Silva ¹, Thomas Graven-Nielsen ³, Manoel Jacobsen Teixeira ¹, Daniel Ciampi de Andrade ⁴

Affiliations + expand
 PMID: 35987328 DOI: [10.1016/j.brs.2022.08.009](https://doi.org/10.1016/j.brs.2022.08.009)
Free article

No abstract available

Keywords: Analgesia; Chronic pain; Craniometry; Euclidean distance; Fiducial points; Frameless neuronavigation; Insula; Neuronavigation; Neuropathic pain; Non-invasive neuromodulation; Transcranial magnetic stimulation.

Conflict of interest statement
 Declaration of competing interest The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

FULL TEXT LINKS




ELSEVIER
OPEN ACCESS

ACTIONS

Cite

Collections

SHARE

PAGE NAVIGATION

< Title & authors

Abstract

Conflict of interest statement

Similar articles

Appendix F - Published article *Burst trans-spinal magnetic stimulation alleviates nociceptive pain in Parkinson's disease - a pilot phase II double-blind, randomized study*


National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information
Log in



Search

Advanced
User Guide

Search results Save Email Send to Display options ⚙

[Neuromodulation](#). 2022 Nov 18;S1094-7159(22)01331-9. doi: 10.1016/j.neurom.2022.10.043.
 Online ahead of print.

Burst Transspinal Magnetic Stimulation Alleviates Nociceptive Pain in Parkinson Disease—A Pilot Phase II Double-Blind, Randomized Study

[Jorge Dornellys da Silva Lapa](#)¹, [Pedro Henrique Martins da Cunha](#)², [Manoel Jacobsen Teixeira](#)², [Vitor Macedo Brito Medeiros](#)², [Ana Mécia Fernandes](#)², [Adriano Donizeth Silva de Morais](#)², [Thomas Graven-Nielsen](#)³, [Rubens Gisbert Cury](#)⁴, [Daniel Ciampi de Andrade](#)⁵

Affiliations [+ expand](#)
 PMID: 36411151 DOI: 10.1016/j.neurom.2022.10.043

Abstract

Background and aims: Nociception is the most prevalent pain mechanism in Parkinson disease (PD). It negatively affects quality of life, and there is currently no evidence-based treatment for its control. Burst spinal cord stimulation has been used to control neuropathic pain and recently has been shown to relieve pain of nociceptive origin. In this study, we hypothesize that burst transspinal magnetic stimulation (bTsMS) reduces nociceptive pain in PD.

Materials and methods: Twenty-six patients were included in a double-blind, sham-controlled, randomized parallel trial design, and the analgesic effect of lower-cervical bTsMS was assessed in patients with nociceptive pain in PD. Five daily induction sessions were followed by maintenance sessions delivered twice a week for seven weeks. The primary outcome was the number of responders ($\geq 50\%$ reduction of average pain intensity assessed on a numerical rating scale ranging from 0-10) during the eight weeks of treatment. Mood, quality of life, global impression of change, and adverse events were assessed throughout the study.

Results: Twenty-six patients (46.2% women) were included in the study. The number of responders during treatment was significantly higher after active than after sham bTsMS ($p = 0.044$), mainly owing to the effect of the first week of treatment, when eight patients (61.5%) responded to active and two (15.4%) responded to sham bTsMS ($p = 0.006$); the number needed to treat was 2.2 at week 1. Depression symptom scores were lower after active (4.0 ± 3.1) than after sham bTsMS (8.7 ± 5.3) ($p = 0.011$). Patients' global impressions of change were improved after active bTsMS (70.0%) compared with sham bTsMS (18.2%; $p = 0.030$). Minor adverse events were reported in both arms throughout treatment sessions. One major side effect unrelated to treatment occurred in the active arm (death due to pulmonary embolism). Blinding was effective.

Conclusion: bTsMS provided significant pain relief and improved the global impression of change in PD in this phase-II trial.

Clinical trial registration: The Clinicaltrials.gov registration number for the study is [NCT04546529](#).

Keywords: Burst; Parkinson disease; chronic pain; musculoskeletal pain; neuromodulation; nociceptive pain; spinal cord; spinal cord stimulation; transspinal magnetic stimulation.

FULL TEXT LINKS



ACTIONS

[Cite](#)

[Collections](#)

SHARE

FULL TEXT LINKS



ACTIONS

[Cite](#)

[Collections](#)

SHARE

PAGE NAVIGATION

Title & authors

< Abstract

Similar articles

Associated data

LinkOut - more resources