

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS**

MARCELO REZENDE YOUNG BLOOD

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DA DOR NO PERÍODO DE *WEARING OFF* DE
PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON EM TRATAMENTO COM
LEVODOPA**

**PONTA GROSSA
2016**

MARCELO REZENDE YOUNG BLOOD

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DA DOR NO PERÍODO DE *WEARING OFF* DE
PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON EM TRATAMENTO COM
LEVODOPA**

Dissertação apresentada para obtenção
do título de mestre na Universidade
Estadual de Ponta Grossa, área de
Fisiologia e Fisiopatologia.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Machado
Ferro.

Coorientador: Prof. Dr. Carlos Henrique
Ferreira Camargo.

PONTA GROSSA

2016

Ficha Catalográfica
Elaborada pelo Setor de Tratamento da Informação BICEN/UEPG

Blood, Marcelo Rezende Young
B655 Avaliação clínica da dor no período de
wearing off de pacientes com doença de
Parkinson em tratamento com levodopa/
Marcelo Rezende Young Blood. Ponta Grossa,
2016.
91f.

Dissertação (Mestrado em Ciências
Biomédicas - Área de Concentração:
Fisiologia e Fisiopatologia), Universidade
Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Machado
Ferro.

Coorientador: Prof. Dr. Carlos Henrique
Ferreira Camargo.

1.doença de Parkinson. 2.Dor. 3.Wearing
off e levodopa. I.Ferro, Marcelo Machado.
II. Camargo, Carlos Henrique Ferreira.
III. Universidade Estadual de Ponta
Grossa. Mestrado em Ciências Biomédicas.
IV. T.

CDD: 616.833



**Universidade Estadual
de Ponta Grossa**

Programa de
Pós Graduação
em Ciências Biomédicas



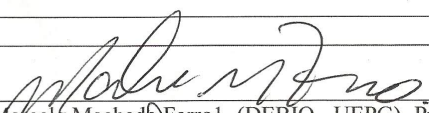
ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NÍVEL DE MESTRADO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS – ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: FISIOLÓGIA E FISIOPATOLOGIA, NÚMERO DA ATA 07/2016, DO MESTRANDO MARCELO REZENDE YOUNG BLOOD REALIZADO NO DIA 11 DE MARÇO DE 2016, NA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA.

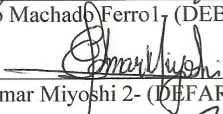
Aos onze dias de março de dois mil e dezesseis, às 08h30min no auditório da Biologia Evolutiva, Bloco M, da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) em seção pública sob a presidência do **Professor Dr. Marcelo Machado Ferro** reuniu-se a Banca Examinadora de defesa da Dissertação de Mestrado em Ciências Biomédicas do mestrando **Marcelo Rezende Young Blood** na linha de pesquisa; Fisiologia do Sistema Nervoso Central, constituída pelos demais Doutores (membros titulares): **Professor Dr. Edmar Miyoshi (UEPG/PR)** e **Professor Dr. Leonardo Christiaan Welling (UEPG/PR)**. Iniciados os trabalhos, a presidência deu conhecimento aos membros da banca e ao candidato das normas que regem a defesa da dissertação de Mestrado e definiu - se a ordem a ser seguida pelos examinadores para arguição. O título da dissertação avaliada foi: **Avaliação Clínica da Dor no Período de Wearing Off de Pacientes com Doença da Parkinson em Tratamento com Levodopa**. Encerrado a defesa, e após reunião, a banca comunicou o resultado final da avaliação da dissertação como Aprovado considerado requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas. O aluno deverá entregar, no prazo estipulado no item 8 da IN 01/2015, referente a defesa de dissertação do programa com as modificações sugeridas pelos membros da banca examinadora. Para a obtenção do título de mestre, a aluna terá até 6 meses, após a data da defesa da sua dissertação, para apresentar ao colegiado a carta de submissão do seu artigo em revista indexada no estrato mínimo B3 dentre os periódicos indicados pela área de Ciências Biológicas II vigente. Nada mais havendo a ser tratado, lavrou-se a presente ata que vai assinada pelos membros da Banca Examinadora.

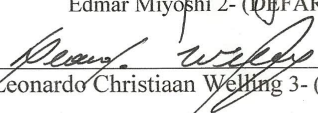
Observações (se necessário): _____

Alteração de título: sim ☐ não ☒

Novo título: _____


Marcelo Machado Ferro 1- (DEBIO - UEPG)- Presidente


Edmar Miyoshi 2- (DEFAR - UEPG) – Titular


Leonardo Christiaan Welling 3- (DEMED - UEPG) – Titular

Ponta Grossa, 11 de março de 2016.

À minha esposa Renata, pela paciência e dedicação.

AGRADECIMENTOS

A Deus, inteligência suprema e causa primária de todas as coisas.

À minha família, pela tolerância e apoio inestimáveis.

Aos Professores Doutores Marcelo Machado Ferro e Carlos Henrique Ferreira Camargo, pelo apoio, orientações e sugestões na preparação deste trabalho.

Aos professores que compuseram a banca de qualificação, Prof. Dr. Edmar Miyoshi e Prof. Dr. Leonardo Christiaan Welling, pelos ensinamentos e conselhos que ajudaram a enriquecer este trabalho.

À aluna de graduação do curso de Medicina Camila Medyk, pelo auxílio na entrevista aos pacientes e organização dos dados desta pesquisa.

Aos alunos de graduação do curso de Medicina que compõem a Liga de Neurociências e o grupo de pesquisas em distúrbios do movimento da UEPG, pelo auxílio na organização dos dados desta pesquisa.

Aos colegas, residentes e funcionários do Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais, pela compreensão e apoio.

Às minhas secretárias Luciane Antunes Maia e Luciane da Silva Trintin, pelo contato com os pacientes do consultório e organização da minha vida profissional.

Aos pacientes deste estudo, meu carinho especial.

Enfim, a todos que de alguma maneira contribuíram para a execução deste trabalho, seja pela ajuda constante ou por uma palavra de amizade.

Muito Obrigado!

RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa crônica e progressiva, apresentando-se com sinais e sintomas motores e não-motores. A dor é uma sintoma não-motor frequente que pode surgir anos antes dos sintomas motores. O interesse neste tema tem aumentado, porém ainda não há um consenso a respeito de seus mecanismos e classificação. Por outro lado, o fenômeno *wearing off* (WO) é uma complicação do tratamento da DP que surge após anos de utilização da levodopa. O WO é caracterizado pela redução do efeito terapêutico com o ressurgimento gradual dos sintomas parkinsonianos. A dor, durante o período de WO, parece estar relacionada aos baixos níveis de dopamina e a análise das suas características poderia auxiliar na compreensão da sua fisiopatologia em pacientes com DP, assim como em outros casos de dor crônica. Com este objetivo, foram selecionados 34 pacientes com diagnóstico de DP idiopática e em uso de levodopa. Estes foram submetidos a um exame neurológico e uma entrevista semiestruturada para o registro das características da DP, da dor, a presença de depressão e a capacidade de cognição. O diagnóstico do WO foi realizado através do Questionário de *Wearing Off* (WOQ-19) e pela diferença na parte III da *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS) nos períodos *ON* e *OFF*. Complicações do tratamento com levodopa foram avaliadas pela parte IV da UPDRS. A dor foi avaliada através do Questionário de Dor de McGill, uma escala multidimensional que avalia as dimensões afetivo/motivacional e sensitivo/discriminativa da dor. O diagnóstico da dor neuropática foi realizado através da Escala LANSS (*Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs*). Apenas a dor mais relevante para o paciente e com o mínimo de três meses de duração (dor crônica) foram incluídas na análise. A presença de depressão foi avaliada através da escala de depressão de Montgomery-Asberg (MADRS). A dor crônica foi encontrada em 61,8% (n=21) dos pacientes, dos quais 47,6% (n=10) apresentavam dor durante o WO. A dor do tipo musculoesquelética e em membros inferiores foi a mais prevalente. WO foi encontrado em 82,3% (n=28) dos pacientes, o que demonstrou ser um fator de risco para o desenvolvimento de dor crônica (P=0,021). A pontuação na parte IV da UPDRS foi maior nos pacientes com dor crônica, sugerindo uma frequência maior de complicações do tratamento neste grupo (P=0,027). Não foram encontradas diferenças em relação às características clínicas da DP entre os grupos com dor no WO e com dor fora do WO. No grupo de pacientes com dor no WO, 90% (n=9) obtiveram alívio com a administração de levodopa, demonstrando a associação da dor com os baixos níveis de dopamina desse período. Os pacientes com dor no WO apresentaram pontuação mais elevada na dimensão afetivo/motivacional da dor (P=0,022), reforçando o papel da dopamina na percepção afetiva da dor.

Palavras-chave: Doença de Parkinson. Dor. *Wearing off*. Levodopa.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a chronic and progressive neurodegenerative disease, presenting with motor and non-motor signs and symptoms. Pain is a frequent non-motor symptom that can emerge years before motor symptoms. The interest in this issue has increased, but there is no consensus regarding their mechanisms and classification. On the other hand, the wearing off (WO) phenomenon begins after years of treatment with levodopa and is a decline in the duration of its benefit with each medication cycle. Pain during WO period appears to be related to low levels of dopamine and the analysis of its characteristics could help in understanding the pathophysiology of pain in patients with PD, as well as other types of chronic pain. For this purpose, we selected 34 patients with idiopathic PD and levodopa use. They underwent a neurological examination and a semi-structured interview to record the characteristics of the DP, the pain, the presence of depression and cognitive ability. The diagnosis of WO was made using the Wearing Off Questionnaire (WOQ-19) and the Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III (UPDRS-III), which were applied during ON and OFF periods. Levodopa treatment complications were evaluated by the UPDRS-IV. Pain was assessed using the McGill Pain Questionnaire, a multidimensional scale that analyze the affective/motivational and sensory/discriminative pain dimensions. The diagnosis of neuropathic pain was performed by LANSS Scale (Leeds assessment of neuropathic Symptoms and signs). Only the most significant pain and with a minimum of 3 months duration (chronic pain) was included in the analysis. The presence of depression was assessed by the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Chronic pain was found in 61.8% (n = 21) of patients, 47.6% (n = 10) of these showed pain during WO. The pain of musculoskeletal type and lower limbs was the most prevalent. WO was found in 82.3% (n = 28) of patients, which proved to be a risk factor for the development of chronic pain ($P = 0.021$). The score on the UPDRS-IV was higher in patients with chronic pain, suggesting a higher frequency of treatment complications in this group ($P = 0.027$). There were no differences in relation to PD characteristics between the groups with and without pain during WO. In the group of patients with pain during WO, 90% (n = 9) had relief with levodopa administration, demonstrating the association with pain and low levels of dopamine that period. Patients with pain during WO had higher scores in the affective/motivational pain dimension ($P = 0.022$) strengthening the role of dopamine in the affective pain perception.

Keywords: Parkinson's disease. Pain. Wearing off. Levodopa.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

QUADRO 1	– SINTOMAS MOTORES DA DOENÇA DE PARKINSON.....	17
QUADRO 2	– SINTOMAS NÃO-MOTORES DA DOENÇA DE PARKINSON.....	18
GRÁFICO 1	– TRABALHOS PUBLICADOS SOBRE DOR EM DOENÇA DE PARKINSON NOS ÚLTIMOS 15 ANOS.....	20
QUADRO 3	– CLASSIFICAÇÃO DA DOR RELACIONADA À DOENÇA DE PARKINSON.....	21
FIGURA 1	– PRINCIPAIS VIAS DOPAMINÉRGICAS.....	26
FIGURA 2	– SISTEMA INIBITÓRIO DESCENDENTE.....	28
QUADRO 4	– FLUTUAÇÕES MOTORAS RELACIONADAS À LEVODOPA.....	29
QUADRO 5	– DISCINESIAS RELACIONADAS À LEVODOPA.....	31
GRÁFICO 2	– DISTRIBUIÇÃO PELO ESTADIAMENTO DE HOEHN E YAHR...	40

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	–	CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA.....	40
TABELA 2	–	RELAÇÃO ENTRE LOCALIZAÇÃO, TIPO DE DOR E RESPOSTA À LEVODOPA.....	41
TABELA 3	–	COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA DE PARKINSON ENTRE OS GRUPOS COM DOR CRÔNICA E SEM DOR.....	42
TABELA 4	–	RELAÇÃO ENTRE DOR E <i>WEARING OFF</i>	43
TABELA 5	–	COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA DE PARKINSON ENTRE OS GRUPOS COM DOR NO PERÍODO DE <i>WEARING OFF</i> E COM DOR FORA DO PERÍODO DE <i>WEARING OFF</i>	44
TABELA 6	–	COMPARAÇÃO DA LOCALIZAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DA DOR ENTRE OS GRUPOS COM DOR NO PERÍODO DE <i>WEARING OFF</i> E COM DOR FORA DO PERÍODO DE <i>WEARING OFF</i>	45
TABELA 7	–	COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DA DOR ENTRE OS GRUPOS COM DOR NO PERÍODO DE <i>WEARING OFF</i> E COM DOR FORA DO PERÍODO DE <i>WEARING OFF</i>	46
TABELA 8	–	COMPARAÇÃO DA PONTUAÇÃO NO QUESTIONÁRIO DE MCGILL ENTRE OS GRUPOS COM DOR NO PERÍODO DE <i>WEARING OFF</i> E COM DOR FORA DO PERÍODO DE <i>WEARING OFF</i>	47

LISTA DE SIGLAS

COMT	Catecol-O-metil-transferase
DFWO	Dor fora do período de <i>wearing off</i>
DNRDP	Dor Não Relacionada à Doença de Parkinson
DNWO	Dor no período de <i>wearing off</i>
DoPaMiP	<i>Douleur et maladie de Parkinson en Midi-Pyrénées</i>
DP	Doença de Parkinson
DRDP	Dor Relacionada à Doença de Parkinson
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECP	Estimulação Cerebral Profunda (DBS – <i>deep brain stimulation</i>)
ELLDOPA	<i>Earlier versus Later Levodopa Therapy in Parkinson Disease</i>
EVA	Escala Visual Analógica
IPDM	Instabilidade Postural e Dificuldade de Marcha
LANSS	<i>Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs</i>
MADRS	<i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
OFF1	Etapa de avaliação: 3 horas após a dose habitual de levodopa
OFF2	Etapa de avaliação: 4 horas após a dose habitual de levodopa
ON	Etapa de avaliação: 1 hora após nova dose de levodopa
PDQ	<i>Parkinson's Disease Questionnaire</i>
SF-36	<i>Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey</i>
TD	Tremor-dominante
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
WO	<i>Wearing Off</i>
WOQ	Questionário de <i>Wearing Off</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	15
2.1	A DOENÇA DE PARKINSON.....	15
2.1.1	Características Clínicas da Doença de Parkinson.....	16
2.1.1.1	Os subtipos clínicos.....	16
2.1.1.2	Os sintomas motores.....	16
2.1.1.3	Os sintomas não-motores.....	18
2.2	A DOR NA DOENÇA DE PARKINSON.....	19
2.2.1	Avaliação e Classificação da Dor na Doença de Parkinson.....	21
2.2.1.1	A classificação de Ford.....	21
2.2.1.2	Outras classificações.....	23
2.2.1.3	Classificação fisiopatológica da dor.....	24
2.2.2	A Fisiopatologia da Dor na Doença de Parkinson.....	25
2.3	O TRATAMENTO COM LEVODOPA E O FENÔMENO DO <i>WEARING OFF</i>	28
2.3.1	A Dor no Período <i>OFF</i> ou <i>Wearing Off</i>	32
2.4	RELEVÂNCIA DO ESTUDO DA DOR NO <i>WEARING OFF</i> DA DOENÇA DE PARKINSON.....	32
3	OBJETIVOS.....	33
3.1	OBJETIVO GERAL.....	33
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	34
4.1	SELEÇÃO DOS PACIENTES.....	34
4.1.1	Critérios de Inclusão.....	34
4.1.2	Critério de Exclusão.....	34
4.1.3	Participação no Estudo.....	34
4.2	AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	35
4.2.1	Confirmação do Diagnóstico e Características da Doença de Parkinson.....	35
4.2.2	Diagnóstico e Avaliação do <i>Wearing Off</i>	35
4.2.3	Diagnóstico de Depressão.....	36
4.2.4	Avaliação da Dor.....	37
4.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	39
5	RESULTADOS.....	40
5.1	DEPRESSÃO, PREVALÊNCIA E CARACTERÍSTICAS DA DOR NOS PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON.....	41
5.2	COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA DOENÇA DE PARKINSON ENTRE OS GRUPOS COM DOR CRÔNICA E SEM DOR.....	42
5.3	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM DOR NO PERÍODO DE <i>WEARING OFF</i> E COM DOR FORA DO PERÍODO DE <i>WEARING OFF</i>	43

6	DISCUSSÃO.....	48
6.1	PREVALÊNCIA DA DOR E CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COM DOR CRÔNICA.....	48
6.1.1	Características Clínicas da Dor nos Pacientes com Dor Crônica.....	50
6.1.2	Características da Doença de Parkinson nos Pacientes com Dor Crônica.....	51
6.2	CARACTERÍSTICAS DA DOR DURANTE O WEARING OFF.....	52
7	CONCLUSÕES.....	57
	REFERÊNCIAS.....	58
	Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	67
	Apêndice B – Parecer Consubstanciado do CEP.....	70
	Apêndice C – Questionário de Coleta de Dados.....	74
	Apêndice D – Dados Gerais da Pesquisa.....	88

1 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa complexa caracterizada pela perda progressiva de neurônios dopaminérgicos da substância negra e o acúmulo de corpos de Lewy no cérebro, manifestando-se clinicamente com sintomas motores e não-motores (DEXTER; JENNER, 2013).

Por muito tempo, a DP foi clinicamente definida como um distúrbio eminentemente motor e esse tradicional conceito não teve alterações significativas desde a descrição de James Parkinson, há quase 200 anos (PARKINSON, 1817; GARCIA-RUIZ; CHAUDHURI; MARTINEZ-MARTIN, 2014). Com o tempo, os sintomas não-motores vêm recebendo cada vez mais atenção, principalmente devido aos estudos demonstrando o impacto clínico e a baixa qualidade de vida relacionados a estes sintomas (GARCIA-RUIZ; CHAUDHURI; MARTINEZ-MARTIN, 2014).

A dor é um dos sintomas não-motores mais prevalentes. Está presente em cerca de 60% dos doentes e ocorre duas a três vezes mais comumente nesta população que em indivíduos sem DP (BEISKE et al., 2009; DEFAZIO et al., 2008; NÈGRE-PAGÈS et al., 2008). É considerada um sintoma precoce, podendo anteceder os sintomas motores em vários anos (KIM; JEON, 2013; LIN et al., 2013; PONT-SUNYER et al., 2015).

A levodopa é o medicamento mais utilizado no tratamento da DP, porém, com o passar dos anos, surgem complicações em decorrência das características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dessa droga. O encurtamento da duração do efeito da levodopa, também conhecido como fenômeno *wearing off* (WO), e as discinesias são as mais frequentes (CARDOSO, 2014).

Ainda existem muitas dúvidas sobre as características da dor nos indivíduos com DP. A dor que ocorre durante o período de WO, ou seja, no período de baixos níveis de levodopa, não foi apropriadamente estudada até o momento. A análise das características clínicas da dor nesta fase podem trazer novas informações sobre a dor na DP e ajudar a esclarecer o papel da dopamina na fisiopatologia da dor crônica em geral.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 A DOENÇA DE PARKINSON

A descrição clássica da doença foi feita por James Parkinson, em 1817, sob o título “Ensaio sobre a Paralisia Tremulante”. Após observar 6 doentes do sexo masculino, Parkinson descreveu nestes indivíduos a presença de movimentos tremulantes involuntários, força muscular diminuída, tendência de inclinação do corpo para frente e alteração da marcha (PARKINSON, 1817; TEIVE; MUNHOZ, 2014). Em 1886, Jean-Martin Charcot fez uma importante contribuição à descrição original e passou a chamá-la de DP. Destacou o tremor de repouso como uma manifestação cardinal e inicial da doença e relatou a presença de bradicinesia, rigidez muscular (não paralisia), micrografia e instabilidade postural, além de sintomas não-motores como depressão, constipação, dor e déficit cognitivo (TEIVE; MUNHOZ, 2014).

A DP é a causa mais comum de parkinsonismo, síndrome clínica determinada pela presença de bradicinesia e ao menos mais um de três sinais cardinais: tremor de repouso, rigidez e instabilidade postural. O diagnóstico de DP é clínico e baseado nos critérios do Banco de Cérebro de Londres. Além dos sinais cardinais, o início unilateral dos sintomas, a persistência da assimetria durante a evolução e a grande resposta ao tratamento com levodopa colaboram para o diagnóstico da DP (HUGHES et al., 1992). O parkinsonismo também pode ser provocado pelo uso de drogas bloqueadoras de receptores dopaminérgicos, injúria isquêmica cerebral e fazer parte do quadro clínico de outras doenças degenerativas, como a paralisia supranuclear progressiva e a atrofia de múltiplos sistemas. O ponto comum destas entidades é a disfunção do circuito dopaminérgico nigroestriatal, relacionado diretamente ao controle dos movimentos voluntários (QUINN, 1995).

A DP está entre as doenças neurológicas mais prevalentes, com aproximadamente 85 a 187 casos por 100.000 habitantes ou aproximadamente 1% da população com idade superior a 60 anos e afeta 1,5 vezes mais homens que mulheres (WIRDEFELDT et al., 2011). No Brasil, a prevalência é de 7,2% de parkinsonismo em indivíduos acima dos 64 anos de idade, sendo 3,3% com diagnóstico de DP (BARBOSA et al., 2006).

2.1.1 Características Clínicas da Doença de Parkinson

2.1.1.1 *Os subtipos clínicos*

Atualmente, os subtipos da DP são identificados empiricamente, baseados apenas na observação clínica, mas existem diversas pesquisas na busca de marcadores genéticos e metabólicos (THENGANATT; JANKOVIC, 2014). A classificação mais antiga e a mais utilizada divide os doentes em dois subtipos: (1) tremor-dominante (TD) e (2) instabilidade postural e dificuldade de marcha (IPDM) (THENGANATT; JANKOVIC, 2014).

O subtipo TD apresenta um melhor prognóstico com progressão mais lenta da doença. O principal diagnóstico diferencial é o tremor essencial (BARBOSA; SALLEM, 2005). É a forma mais frequente nos doentes com DP de início precoce (20-40 anos de idade), os quais, devido a isso, apresentam uma excelente resposta a levodopa e, conseqüentemente, uma tendência de desenvolvimento precoce de discinesias e flutuações motoras (THENGANATT; JANKOVIC, 2014).

O subtipo IPDM tem progressão mais rápida, com maior incidência de demência. Predominam a rigidez e a bradicinesia, além de sintomas não-motores, como depressão e apatia. É a forma mais comum nos doentes com DP de início tardio (acima de 60 anos). Alguns estudos sugerem um maior comprometimento da olfação (THENGANATT; JANKOVIC, 2014).

Devido à ampla variabilidade fenotípica e aos achados recentes nos campos da genética, imagem e patologia, há um consenso crescente de que a DP é uma doença heterogênea e deveria ser considerada como uma síndrome, ao invés de uma entidade simples. Com isso, a organização em subtipos, através de uma abordagem clínica, patológica e genética, poderia ser útil (BERG et al., 2013).

2.1.1.2 *Os sintomas motores*

A bradicinesia é um alentecimento generalizado do movimento, presente em quase todos os doentes e indiscutivelmente a principal causa de incapacidade. Apesar de onipresente, a maioria dos pacientes tem dificuldade em descrevê-la, usando, na maioria das vezes, palavras como cansaço ou fraqueza. Também podem ser referidos como uma dificuldade em abotoar as roupas ou amarrar os sapatos. Nos membros

inferiores, apresenta-se como uma marcha de passos curtos e sensação de desequilíbrio (CHOU, 2012).

O tremor de repouso assimétrico de membros superiores é o sintoma mais facilmente reconhecível e presente em cerca de 75% dos casos. Descrito frequentemente como do tipo “contar dinheiro”, apresenta uma frequência de oscilação entre 3 e 7 Hz e sofre atenuação com a movimentação do membro. Pode afetar também os membros inferiores, os lábios, a mandíbula e a língua, mas raramente a cabeça. Ansiedade e situações de estresse tendem a exacerbar o tremor (DEUSCHL et al., 2000).

A rigidez reflete o aumento do tônus muscular durante a movimentação passiva e lenta de um membro, que pode muitas vezes ser acompanhado por interrupções regulares de 5 a 8 Hz, a que se denomina fenômeno de roda dentada (HALLETT, 2003). Ocorre em aproximadamente 90% dos doentes nas fases mais avançadas, pode afetar qualquer parte do corpo e contribui para a queixa de dor (HUGHES; DANIEL; LEES, 1993). Assim como o tremor e a bradicinesia, a rigidez sempre tem início unilateral e eventualmente progride para o lado contralateral, permanecendo assimétrico no decorrer da doença (SCOTT et al., 1970).

A instabilidade postural é o sintoma mais tardio e menos responsivo à terapia dopaminérgica. Está relacionada a um defeito no controle dos reflexos posturais centrais, produzindo desequilíbrio e tendência a quedas. A presença desse sinal no início da doença afasta o diagnóstico de DP (CHOU, 2012).

Além dos sinais cardinais, existem outros sintomas motores que podem ocorrer devido a combinação destes (Quadro 1).

QUADRO 1 – SINTOMAS MOTORES DA DOENÇA DE PARKINSON

Craniofacial	Visual	Musculoesquelético	Marcha
Hipomímia facial	Visão turva	Micrografia	Pequenos passos
Redução do piscamento	Redução do contraste	Distonia	<i>Freezing</i> (hesitação)
Prejuízo da voz	Sacadas hipométricas	Mioclonias	Festinação
Disfagia	Reflexo óculo-vestibular prejudicado	Dificuldade para virar na cama	
Sialorréia	Apraxia de abertura da pálpebra	Cifose/escoliose	
		Camptocormia	

Fonte: Adaptado de CHOU, K. L. Clinical manifestations of Parkinson disease. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 7 jul. 2015.

2.1.1.3 Os sintomas não-motores

Os critérios atuais não permitem o diagnóstico da DP antes do início dos sintomas motores; porém, queixas relacionadas à doença, como perda do olfato, constipação, alterações do sono e dor inexplicada podem surgir anos antes (PONT-SUNYER et al., 2015). Essa fase pré-motora ou prodrômica tem duração variável, presente, em média, 12 a 14 anos antes dos sintomas motores (POSTUMA et al., 2012). Da mesma forma que os sintomas motores, os sintomas não-motores se tornam mais proeminentes em estágios avançados da DP, principalmente as disautonomias, como incontinência urinária, constipação e hipotensão postural (KALIA; LANG, 2015).

Cerca de 99% de todos os pacientes com DP relatam a presença de algum sintoma não-motor (Quadro 2), com uma média de aproximadamente 8 sintomas diferentes em cada doente. Dentre eles, os mais frequentes são os sintomas neuropsiquiátricos, os gastrintestinais e a dor (BARONE et al., 2009). A disfunção de vias dopaminérgicas nigrais e extranigrais, assim como vias não dopaminérgicas, contribuem para estes sintomas (DEXTER; JENNER, 2013).

QUADRO 2 – SINTOMAS NÃO-MOTORES DA DOENÇA DE PARKINSON

Disfunção Cognitiva e demência	Disfunção olfatória
Psicose e Alucinações	Disfunção gastrointestinal
Transtornos do humor	Alterações da sensibilidade/dor
Transtornos de ansiedade	Dermatite seborréica
Distúrbios do sono	Rinorréia
Disfunção autonômica	Fadiga

Fonte: Adaptado de CHOU, K. L. Clinical manifestations of Parkinson disease. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 7 jul. 2015.

Sintomas neuropsiquiátricos como depressão, ansiedade, apatia, psicose e transtornos do controle dos impulsos podem passar despercebidos pelos cuidadores e médicos. A depressão maior está presente em cerca de 20% dos indivíduos com DP (REIJNDERS et al., 2008), ansiedade em mais de 40% (RICHARD, 2005), apatia também em cerca de 40% (DEN BROK et al., 2015), sintomas psicóticos ocorrem em

40% dos pacientes em terapia dopaminérgica e em 10% daqueles sem este tratamento (WEINTRAUB; STERN, 2005), e os transtornos do controle dos impulsos ocorrem em pelo menos 15% dos doentes (WEINTRAUB et al., 2010). O diagnóstico da depressão na DP pode ser complexo, uma vez que sintomas somáticos, como alterações do sono, do apetite e da concentração, são pertinentes a ambos os quadros. Por outro lado, sentimentos de culpa, inutilidade e pensamentos suicidas não são comuns na DP (AARSLAND et al., 2011). A depressão é um dos principais marcadores de baixa qualidade de vida na DP (SCHRAG, 2006).

Dentre os sintomas gastrintestinais, a constipação é o sintoma mais comum, relatado em 80-90% dos pacientes, e pode anteceder os sintomas motores em mais de 15 anos. A fisiopatologia da constipação na DP não é totalmente compreendida, porém provavelmente ocorre por redução da densidade neuronal no plexo mioentérico e também por aumento de α -sinucleína fosforilada. Além da lesão intestinal, algumas medicações usadas no tratamento da DP, como anticolinérgicos, a levodopa e agonistas dopaminérgicos podem agravar o alentecimento do trânsito intestinal. A gastroparesia é outro sintoma comum e está mais associado a alimentos sólidos. Náusea, vômitos, sensação de plenitude, saciedade alimentar precoce e distensão abdominal são os principais sintomas relacionados. Com isso, a absorção da levodopa no intestino delgado pode ser retardada ou completamente perdida (FASANO et al., 2015).

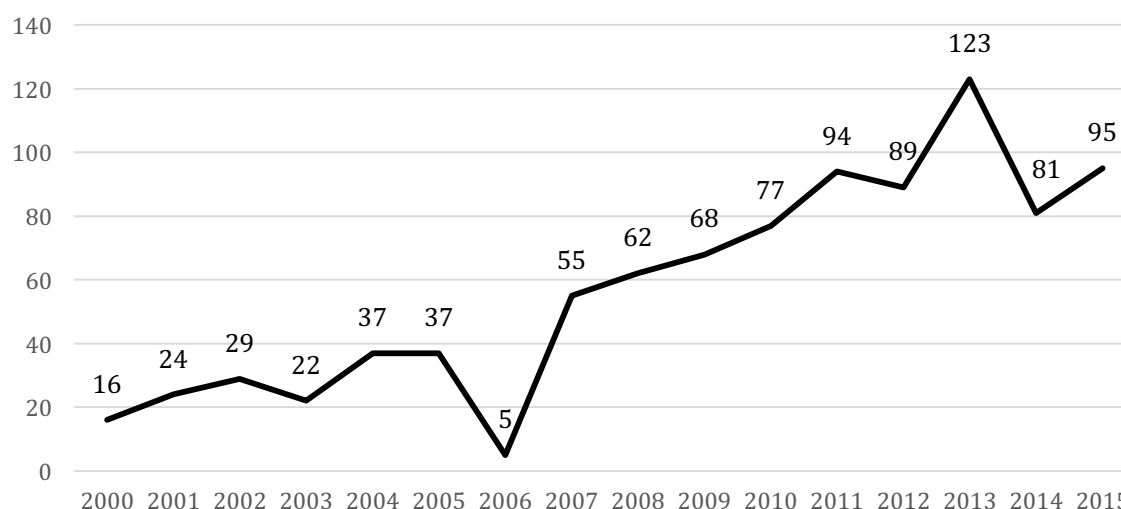
2.2 A DOR NA DOENÇA DE PARKINSON

A dor é uma experiência sensitiva e emocional desagradável, associada a lesão tecidual presente ou potencial, ou descrita em termos de tal dano. Dor crônica é aquela que persiste além do tempo normal de cicatrização, porém, na prática, isto pode ser menos de um mês ou, mais frequentemente, mais de seis meses. Nos casos de dor não oncológica, três meses é o ponto mais conveniente de divisão entre a dor aguda e crônica (IASP TASK FORCE ON TAXONOMY, 2012).

Na DP a dor é referida como sintoma perturbador tanto nas fases iniciais como avançadas da doença (POLITIS et al., 2010), comprometendo de forma significativa a qualidade de vida dos doentes (VALKOVIC et al., 2015). No entanto, a queixa de dor pode não ser declarada por até 40,5% dos doentes (CHAUDHURI et al., 2010).

A correlação entre dor e DP foi reconhecida desde as primeiras descrições da doença. James Parkinson comentou sobre uma “dor reumática estendendo-se dos braços aos dedos” (GARCIA-RUIZ; CHAUDHURI; MARTINEZ-MARTIN, 2014), apesar disso, sempre foi negligenciada e apenas nos últimos anos a pesquisa desse tema tem ganhado destaque (Gráfico 1).

GRÁFICO 1 – TRABALHOS PUBLICADOS SOBRE DOR EM DOENÇA DE PARKINSON NOS ÚLTIMOS 15 ANOS



Fonte: Pesquisa no pubmed utilizando os descritores: *pain and "parkinson's disease"*. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 12 set. 2015.

A dor ocorre mais comumente no lado onde os sintomas motores iniciaram ou são mais graves (HA; JANKOVIC, 2012). Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de dor espontânea na DP são a presença de flutuações motoras e a gravidade dos sintomas motores (TINAZZI et al., 2006). Não parece haver diferenças em relação ao gênero, idade ou distribuição geográfica (RANA et al., 2013c), porém, alguns autores relatam uma frequência maior na população feminina (BARONE et al., 2009; BEISKE et al., 2009). A associação de dor e sintomas depressivos é bastante conhecida, mesmo em pacientes sem DP (BURKE; MATHIAS; DENSON, 2015). Esses doentes apresentam alta prevalência de transtorno depressivo maior, pontuação mais alta nas escalas de diagnóstico para depressão e dor mais intensa (EHRT; LARSEN; AARSLAND, 2009). A existência de doenças sistêmicas como diabetes mellitus, osteoporose e doenças reumáticas também estão relacionados a uma maior prevalência de dor (DEFAZIO et al., 2013). Existem evidências de uma contribuição genética associada ao subtipo de dor musculoesquelética, mutações dos genes SCN9A (relacionado a canais de sódio) e

FAAH (relacionado a uma enzima metabolizadora canabinóide) (GREENBAUM et al., 2012; ZHANG et al., 2013).

2.2.1 Avaliação e Classificação da Dor na Doença de Parkinson

Não existe um consenso na avaliação e classificação da queixa de dor nos pacientes com DP. A primeira classificação, publicada por Ford et al. (1998), é a mais utilizada, porém, devido ao crescente interesse nesse tema, surgiram outras propostas (NÈGRE-PAGÈS et al., 2008; WASNER; DEUSCHL, 2012), sendo duas no ano de 2015 (CHAUDHURI et al., 2015; MYLIUS et al., 2015).

2.2.1.1 A classificação de Ford

A classificação de Ford et al. (1998) foi baseada nos estudos de Goetz e Quinn (GOETZ et al., 1986; QUINN et al., 1986) e segue uma abordagem relacionada à etiologia e à associação com os sintomas motores (Quadro 3).

QUADRO 3 – CLASSIFICAÇÃO DA DOR RELACIONADA À DOENÇA DE PARKINSON

Categoria	Características
Musculoesquelética	Dor muscular e/ou articular, inflamação, deformidade óssea, mobilidade articular reduzida, postura anormal. Relacionada à rigidez muscular e pode melhorar com o uso de levodopa.
Distônica	Relacionada a posturas anormais e pode melhorar com o uso de levodopa.
Neuropática/Radicular	Dor neuropática periférica. Respeita o território do nervo ou raiz afetada.
Central ou Primária	Dor neuropática que não respeita território de nervo ou raiz. Varia com o ciclo da medicação como uma flutuação não-motora. Não relacionada a rigidez, distonia, musculoesquelética ou lesão estrutural.
Acatisia	Sensação subjetiva de inquietude, com incapacidade de permanecer parado Pode variar com a medicação e melhorar com o uso da levodopa.

Fonte: Adaptado de FORD, B. Pain in Parkinson's disease. **Movement disorders**, v. 25 Suppl 1, n. July 2010, p. S98–103, jan. 2010.

A dor musculoesquelética é o tipo mais frequente e o mais facilmente identificado (KIM; JEON, 2013). Ela está relacionada à rigidez muscular e à bradicinesia, assim como à falta de mobilidade, desvios posturais e marcha desequilibrada (FORD, 2010). De uma forma geral, a dor lombar é a queixa mais prevalente, a dor na região cervical e nos membros inferiores também é frequente. A

dor articular é mais comum nos ombros, quadril, joelhos e tornozelos (FORD, 2010). Nos casos de dor relacionada à rigidez, o ajuste da terapia dopaminérgica associada à fisioterapia e exercícios físicos estão indicados para o alívio do sintoma. Anti-inflamatórios não esteroides e analgésicos auxiliam nas condições reumatológicas e ortopédicas.

A distonia é um distúrbio do movimento caracterizado por contrações musculares sustentadas ou intermitentes que resultam em movimentos, posturas ou ambos, anormais e frequentemente repetitivas (CAMARGO; TEIVE, 2014). Essas contrações promovem as dores mais intensas que os pacientes com DP podem experimentar. A correlação com a terapia dopaminérgica é importante na avaliação, ela pode ocorrer pela manhã ou como um sintoma de *wearing off* (WO), relacionada à deficiência de dopamina (FORD, 2010). Além do ajuste da terapia dopaminérgica, aplicações de toxina botulínica podem aliviar as distonias focais (CORDIVARI et al., 2001). Outra alternativa terapêutica é o uso de estimulação cerebral profunda (ECP) no núcleo subtalâmico ou no globo pálido interno (CURY et al., 2014; MARQUES et al., 2013).

A dor com características neuropáticas (queimação, choque, parestesias), bem localizada e restrita ao território de um nervo ou raiz nervosa, foi classificada por Ford como neuropática/radicular, ou ainda pode ser chamada de neuropática periférica. Acomete cerca de 5% a 14% dos pacientes com dor na DP (GOETZ et al., 1986; LEE et al., 2006; NÈGRE-PAGÈS et al., 2008). Não há estudos que avaliaram apenas as características da dor neuropática periférica na DP, mas acredita-se que a maioria é de etiologia compressiva, associada a lesões degenerativas articulares (FORD, 2010; SERRATRICE; MICHEL, 1999). A avaliação com eletroneuromiografia e neuroimagem pode ser necessária. O tratamento é o mesmo para a dor neuropática de outras etiologias. A amitriptilina, a duloxetina e a pregabalina são consideradas drogas de primeira linha (ATTAL et al., 2010).

A dor central ou primária apresenta características neuropáticas e parece estar associada a um defeito na modulação central da dor, relacionada à deficiência de dopamina nos núcleos da base. Acomete cerca de 4% a 10% dos pacientes com dor na DP (BEISKE et al., 2009; DEFAZIO et al., 2008). Não restringe-se a um território nervoso e já foi descrita em territórios atípicos como genitais, faringe e epigástrico (FORD et al., 1996). Pode estar associada a manifestações autonômicas e pode melhorar com a administração de levodopa (FORD, 1998). Não pode ser classificada

em nenhum outro grupo, sendo um diagnóstico de exclusão.

A acatisia não é apropriadamente um sintoma doloroso. É definida como uma inquietação interior subjetiva, uma incapacidade de permanecer quieto, e manifesta-se como uma constante necessidade de mover-se ou mudar de posição. Apesar de eventualmente ser descrita como uma sensação dolorosa, não é o que ocorre frequentemente e talvez deva ser considerada como um distúrbio da sensibilidade (BEISKE et al., 2009). Javoy-Agid e Agid (1980) sugeriram que a acatisia é resultante de uma deficiência na via dopaminérgica, envolvendo a via mesolímbica originada na área tegmental ventral, comprometida na DP. A síndrome das pernas inquietas pode ser considerada neste mesmo contexto, portanto, ambas respondem à terapia dopaminérgica (RANA et al., 2013a).

2.2.1.2 Outras classificações

O estudo francês DoPaMiP (*Douleur et maladie de Parkinson en Midi-Pyrénées*) sugere a distinção inicial entre dor relacionada à DP (DRDP) e dor não relacionada à DP (DNRDP). Esta separação é determinada por um grupo de neurologistas que basearam o seu julgamento na opinião do doente a respeito da relação da dor com a DP e em características clínicas da dor, como localização, duração, frequência, fatores agravantes e a relação com os sintomas da doença, complicações motoras e medicação antiparkinsoniana. A DRDP pode ainda ser subdividida em: (1) diretamente relacionada à DP, quando não puder ser atribuída a qualquer outro problema de saúde e (2) indiretamente relacionada à DP, quando outra doença causar a dor (e.g. osteoartrite), mas a DP piora a intensidade devido à rigidez, postura anormal ou movimentos. Assim, a DRDP pode ser causada ou agravada pela DP e a DNRDP deve ser relacionada a outra causa e não agravada pela DP (NÈGRE-PAGÈS et al., 2008).

A “Escala de Dor na Doença de Parkinson de King” foi sugerida por um grupo multicêntrico, incluindo o *King’s College Hospital* de Londres, é a proposta oficial do Grupo de Estudos de Sintomas Não-Motores da Sociedade dos Distúrbios do Movimento para a avaliação da dor na DP. Trata-se um questionário com 14 perguntas que avaliam sete domínios: (1) dor musculoesquelética; (2) dor crônica; (3) dor relacionada à flutuação; (4) dor noturna; (5) dor orofacial; (6) palidez/edema; e (7) dor radicular. Para cada pergunta é atribuído um valor de 0 a 3 para a intensidade e 0 a 4

para a frequência do sintoma. Os valores de intensidade e frequência são multiplicados e o resultado é somado ao resultado das outras perguntas para atribuir um valor para cada domínio e, da mesma forma, a pontuação total dos sete domínios (0-168). O estudo de validação encontrou uma forte correlação entre a pontuação obtida nesta escala e escalas de gravidade da DP e qualidade de vida. Os autores afirmam que a pontuação em cada domínio deve ser utilizada para determinar o tipo de dor do paciente e a pontuação total determina o desgaste que a dor desencadeia na vida do indivíduo (CHAUDHURI et al., 2015).

O questionário de Marburg-São Paulo-Créteil, proposto por um grupo multicêntrico incluindo pesquisadores brasileiros, utiliza uma abordagem em 3 passos: (1) estabelecer uma relação temporal entre a dor e os sintomas da DP; (2) determinar se a dor tem relação com flutuações motoras; e (3) determinar se a dor tem relação com o tratamento antiparkinsoniano. Se a resposta for positiva em qualquer etapa, a dor é classificada como DRDP; no caso negativo nas três etapas, a dor é classificada como DNRDP. Após isso, a DRDP pode ser classificada em musculoesquelética, psicomotor/inquietude ou neuropática (MYLIUS et al., 2015).

2.2.1.3 Classificação fisiopatológica da dor

Ford (1998) não determinou a necessidade de distinguir a dor no paciente com DP em DRDP e DNRDP, esta abordagem foi reforçada pelo estudo DoPaMiP (NÈGRE-PAGÈS et al., 2008). No entanto, a relação da dor com a DP é difícil de ser determinada em alguns casos, e apesar de lesão evidente em exames de imagem, a relação de causa e efeito pode não ser facilmente observada (e.g. hérnia de disco e dor lombar). No estudo DoPaMiP com 278 pacientes, 167 (60,1%) foram classificados como DRDP, dentre eles 103 com dor diretamente relacionada à DP e 64 com dor indiretamente relacionada à DP, e neste último grupo a grande maioria era de pacientes com osteoartrite. Os 111 (39,9%) pacientes restantes foram considerados como DNRDP e, nestes, 88 foram assim classificados por também apresentarem diagnóstico de osteoartrite, mas sem modificação do padrão da dor pela DP. Os próprios autores concordam que pode ter ocorrido erro de seleção nesta abordagem (NÈGRE-PAGÈS et al., 2008). Defazio, Tinazzi e Berardelli (2013) consideram duas desvantagens nesta separação: ela não define nenhum subtipo de dor e não prevê a resposta individual à terapia dopaminérgica.

A percepção da dor e de outras modalidades sensitivas está claramente modificada nos indivíduos com DP (CONTE et al., 2013), portanto, é dispensável separar a dor em relacionada ou não à DP.

Devido à persistente dificuldade de classificar a dor nos indivíduos com DP; neste estudo, além da classificação de Ford (1998), a dor foi categorizada de acordo com o tipo fisiopatológico e a resposta à levodopa. Esta classificação ocorreu em duas etapas: (1) identificação do tipo de dor: nociceptiva/inflamatória ou neuropática; e (2) cada tipo de dor foi subdividido de acordo com a resposta ao uso da levodopa. Esta abordagem visa facilitar o tratamento destes indivíduos, pois os pacientes com dor neuropática podem ser tratados de acordo com os protocolos existentes (ATTAL et al., 2010) e a dor responsiva à levodopa é melhor manejada com o ajuste da terapia dopaminérgica.

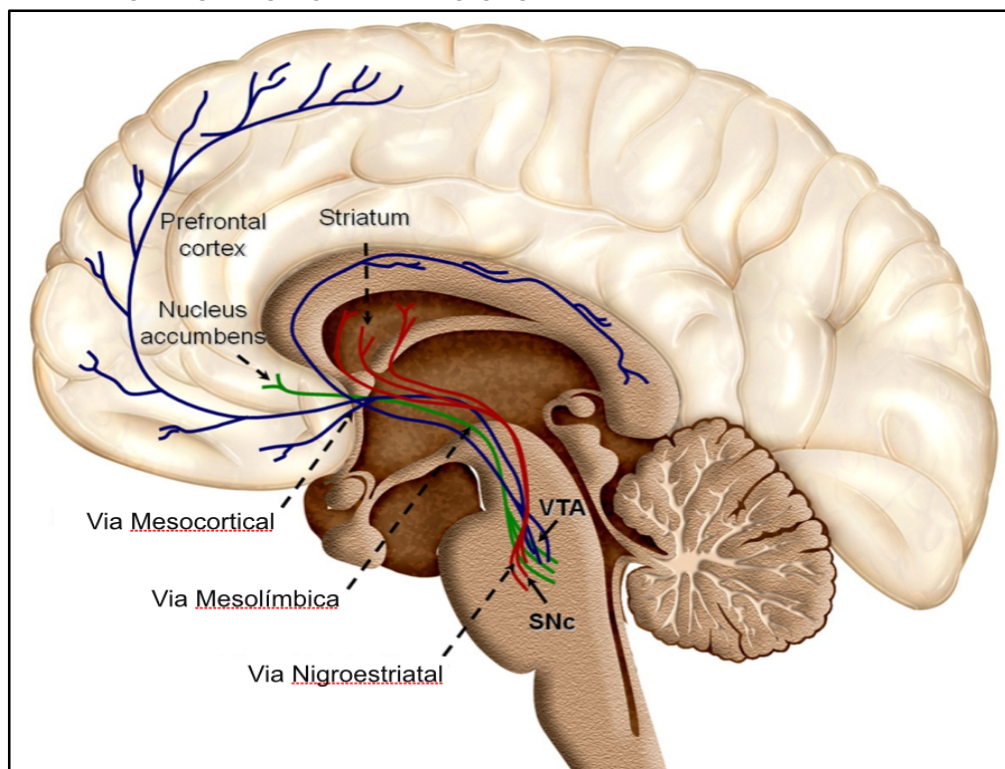
2.2.2 A Fisiopatologia da Dor na Doença de Parkinson

Os sintomas motores da DP decorrem principalmente da degeneração de neurônios dopaminérgicos na pars compacta da substância negra, comprometendo a via nigroestriatal e reduzindo a estimulação do circuito dos núcleos da base/tálamo sobre o córtex motor. A marca patológica da doença é a presença dos corpos de Lewy, que são inclusões citoplasmáticas arredondadas e eosinofílicas nos neurônios degenerados, contendo principalmente alfa-sinucleína e ubiquitina. No entanto, as alterações não são restritas a esse local e podem estar presentes em outros núcleos do tronco encefálico, córtex e mesmo neurônios periféricos, como no plexo mioentérico (BRAAK et al., 2002). A análise das lesões da DP, por Braak et al. (2002), permitiu o entendimento da doença em seis estágios ascendentes na direção caudo-rostral, com uma lógica progressão tanto dos sintomas motores quanto dos sintomas não-motores. O processo degenerativo da DP inicia-se em regiões caudais do tronco cerebral, como nos núcleos dorsais motores dos nervos glossofaríngeo e vago e no núcleo olfatório anterior, passando pelo *locus coeruleus* e pelo núcleo basal de Meynert, núcleos dorsais da rafe, amígdala, hipotálamo, progredindo até praticamente todo córtex cerebral (BRAAK et al., 2002; KALIA; LANG, 2015; MUNHOZ et al., 2015). O mecanismo preciso da degeneração celular ainda é desconhecido, mas envolve uma cascata de eventos que inclui a interação entre fatores genéticos e ambientais, defeitos no processamento de proteínas, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial,

excitotoxicidade e disfunção imunológica e inflamatória (DEXTER; JENNER, 2013).

Os núcleos da base possuem um papel central na modulação de diversas vias, com circuitos paralelos relacionados ao sistema motor, límbico e associativo (JURI; RODRIGUEZ-OROZ; OBESO, 2010). Das quatro vias dopaminérgicas principais (Figura 1), duas produzem a maior porção de dopamina encefálica: a nigroestriatal, diretamente envolvida na DP, e a mesolímbica, relacionada ao sistema de recompensa e modulação central da dor. Esta última projeta neurônios da área tegmental ventral do mesencéfalo para estruturas subcorticais, como o núcleo accumbens, o tálamo e a amígdala. Uma terceira via, a mesocortical, está relacionada com a dimensão afetiva e motivacional da sensibilidade dolorosa e comunica a área tegmental ventral com o córtex pré-frontal e córtex cingulado anterior (OBESO et al., 2008). Devido a essa sobreposição anatomo-funcional das vias dopaminérgicas com a rede de processamento central da dor, um defeito do papel modulador do estriado poderia levar a uma amplificação dos estímulos sensitivos, desenvolvendo um quadro de dor espontânea nos momentos de redução dos níveis de dopamina (JURI; RODRIGUEZ-OROZ; OBESO, 2010).

FIGURA 1 – PRINCIPAIS VIAS DOPAMINÉRGICAS



Fonte: Adaptado de ARIAS-CARRIÓN, O. et al. Dopaminergic reward system: a short integrative review. **International archives of medicine**, v. 3, p. 24, 2010.

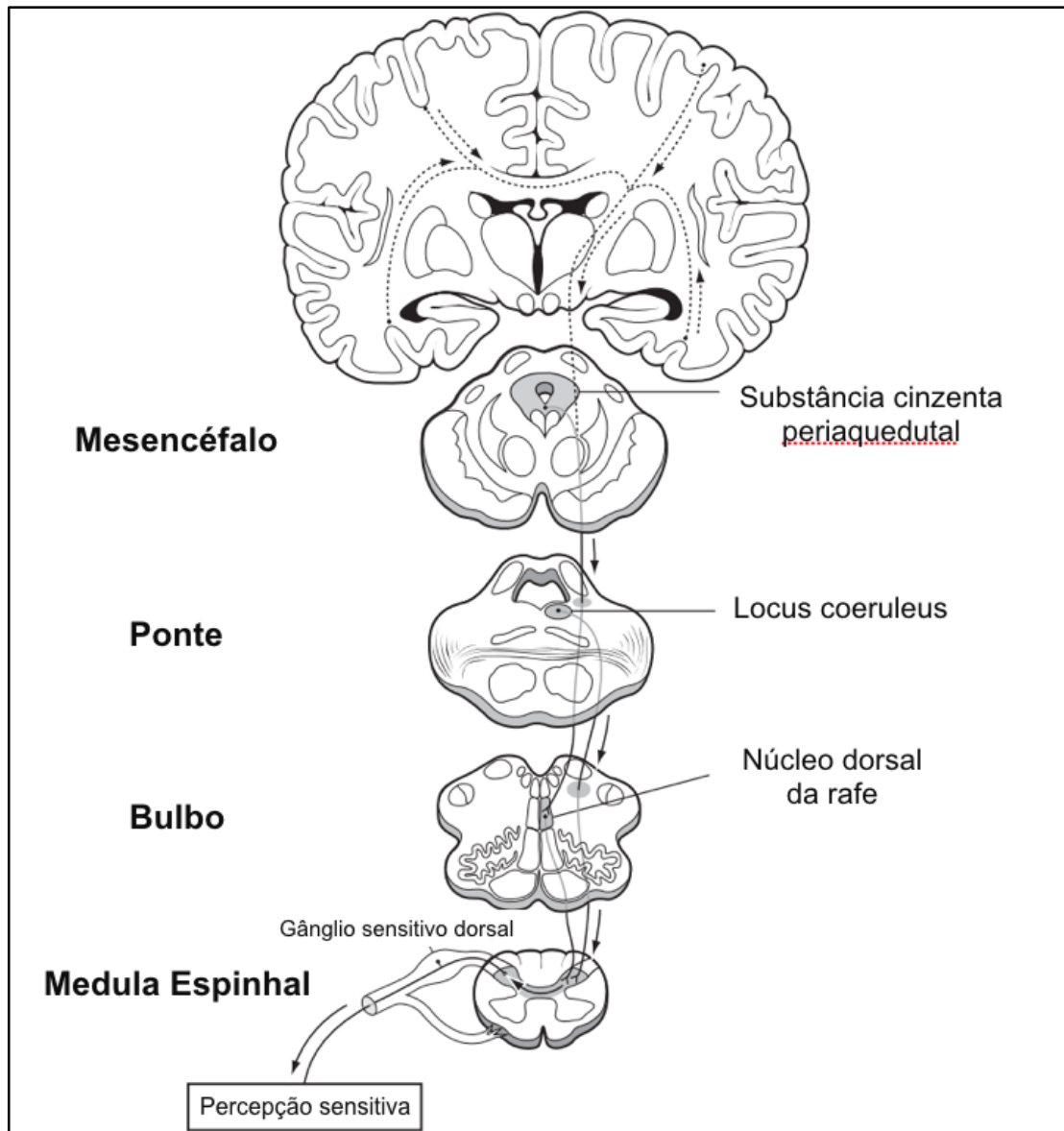
Legenda: SNc: Substância negra pars compacta
VTA: Área tegmental ventral

Enquanto o envolvimento da dopamina na modulação central da dor está melhor estabelecido, o seu papel na transmissão do estímulo nociceptivo da periferia para o cérebro ainda está em debate (CURY et al., 2015). Há vários trabalhos que avaliam o limiar para dor desencadeado por estímulos térmicos ou elétricos e a resposta ao tratamento com levodopa ou ECP (DJALDETTI et al., 2004; LIM et al., 2008; NANDHAGOPAL et al., 2010; SCHESTATSKY et al., 2007). De uma forma geral, observa-se uma redução do limiar para dor nos períodos com menores níveis de levodopa, que tendem a retornar para os limiares normais após o uso da droga ou ECP, mesmo sem melhora motora associada. Ou seja, a dor nestes pacientes não pode ser explicada apenas como consequência dos sintomas motores, como rigidez, tremor e distonia (CURY et al., 2015).

Conte et al. (2013) sugerem outros dois mecanismos adicionais à hipofunção estriatal para explicar os diferentes achados dos estudos: a degeneração associada de neurônios noradrenérgicos do *locus coeruleus*, que pode ser até mais pronunciada que na substância negra (ZAROW et al., 2003), e a perda de fibras nervosas e corpúsculos de Meissner na epiderme (NOLANO et al., 2008). O *locus coeruleus* está diretamente envolvido com o sistema inibitório descendente (Figura 2), ocorrendo um aumento da sensibilidade nociceptiva ascendente. A degeneração de nociceptores periféricos também é encontrada em outros quadros de dor crônica, como a fibromialgia (OAKLANDER et al., 2013; ÜÇEYLER et al., 2013).

As características clínicas distintas, a relação variável com os sintomas motores e a resposta variável às drogas dopaminérgicas sugerem um mecanismo complexo da dor na DP, com participação da via nociceptiva periférica, dos sintomas motores na gênese ou amplificação da dor e da degeneração dopaminérgica no processamento central da dor (DEFAZIO et al., 2013; WASNER; DEUSCHL, 2012).

FIGURA 2 – SISTEMA INIBITÓRIO DESCENDENTE



Fonte: Adaptado de HAINLINE, B. Chronic pain: Physiological, diagnostic, and management considerations. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 28, n. 3 SPEC. ISS., p. 713–735, 2005.

2.3 O TRATAMENTO COM LEVODOPA E O FENÔMENO DO *WEARING OFF*

A levodopa é o medicamento mais utilizado no tratamento sintomático da DP. É bastante eficaz no controle do tremor, da bradicinesia e da rigidez, porém, com pouca ação na instabilidade postural. As apresentações comerciais sempre estão associadas a um inibidor da DOPA-descarboxilase para bloquear a conversão periférica em dopamina e prevenir efeitos indesejáveis, como náuseas e hipotensão ortostática (CONNOLLY; LANG, 2014). No Brasil, encontram-se apresentações comerciais da levodopa associadas à carbidopa ou à benserazida.

No início do tratamento, o efeito clínico da medicação pode durar de 6 a 8 horas, sendo necessárias apenas três administrações diárias (período de lua-de-mel) (CONNOLLY; LANG, 2014). Com a progressão da doença, os pacientes começam a distinguir claramente momentos em que o desempenho funcional é satisfatório, pois há efeito da medicação (período *ON*), de outros em que a capacidade de executar as tarefas é visivelmente inferior em razão da interrupção do efeito da levodopa (período *OFF*). O conceito de flutuações relacionadas à levodopa é estritamente operacional, pois ocorrem em todas as fases da doença e são uma parte integral da resposta ao uso da levodopa na DP. No entanto, são melhor observados quando a diferença de desempenho se torna clinicamente relevante. Podem ocorrer tanto flutuações motoras, como flutuações não-motoras (CARDOSO, 2014).

Cerca de 50% dos pacientes desenvolvem flutuações motoras 5 a 10 anos após o início do tratamento (OLANOW; WATTS; KOLLER, 2001) e provavelmente 100% dos pacientes após 20 anos (HELY et al., 2008). Pacientes com início precoce da doença e uso de grandes quantidades de levodopa são os principais candidatos para o desenvolvimento de discinesias e flutuações motoras (HAUSER; MCDERMOTT; MESSING, 2006; WARREN OLANOW et al., 2013). O subtipo TD de início precoce, as mulheres e as formas autossômicas recessivas de DP (genes *PARKIN*, *PINK-1* e *DJ-1*) estão associados ao desenvolvimento de complicações motoras precocemente, após curto período de exposição à levodopa (AQUINO; FOX, 2015).

As flutuações motoras são classificadas de acordo com o Quadro 4.

QUADRO 4 – FLUTUAÇÕES MOTORAS RELACIONADAS À LEVODOPA

Categoria	Tipo
Previsível	Encurtamento da Duração de Levodopa (Fenômeno Wearing Off) Latência Prolongada da Levodopa
Imprevisível	Interrupção Súbita da Ação de Levodopa (Fenômeno ON/OFF)

Fonte: CARDOSO, F. Fisiopatologia de flutuações e discinesias induzidas por levodopa em doença de Parkinson. In: ANDRADE, L. A. F. et al. (Eds.). **Doença de Parkinson: Estratégias Atuais de Tratamento**. 4. ed. São Paulo: Omnifarma, 2014. cap. 7. p. 111.

O encurtamento da duração de levodopa com o ressurgimento gradual dos sintomas parkinsonianos é conhecido pelo termo em inglês *wearing off* (WO), pois não há tradução adequada com o mesmo significado em português (AQUINO; FOX, 2015). A acinesia matinal (perda do benefício do sono com sintomas parkinsonianos evidentes pela manhã) e a acinesia noturna (quando o paciente desperta *OFF* no meio da noite) são resultado do encurtamento do efeito da levodopa (CARDOSO, 2014).

A teoria mais aceita para explicar o WO decorre das características farmacocinéticas centrais da levodopa. A progressiva degeneração da via nigroestriatal compromete a capacidade de captação e liberação fisiológica de dopamina e, desta forma, reduz a capacidade de armazenamento da droga, permanecendo o efeito clínico apenas durante a sua meia-vida de 90 minutos (OLANOW; WATTS; KOLLER, 2001). Apesar de possíveis efeitos neurotóxicos da levodopa, observados *in-vitro*, promovendo estresse oxidativo e acelerando a neurodegeneração (FAHN; BRESSMAN, 1984), estes não puderam ser comprovados *in-vivo* (OLANOW, 2015). De maneira controversa, um possível efeito neuroprotetor também foi sugerido pela estudo ELLDOPA (*Earlier versus Later Levodopa Therapy in Parkinson Disease*) (THE PARKINSON STUDY GROUP, 2004).

A latência prolongada da levodopa está relacionada às características farmacocinéticas periféricas da droga. Com a evolução da doença e a progressiva dependência da levodopa periférica, irregularidades no esvaziamento gástrico e/ou dieta rica em proteína – gerando competição com a absorção da levodopa na parede do jejuno e na passagem pela barreira hematoencefálica – resultam em longa latência entre a ingesta da medicação e seu início de efeito. Apesar da fisiopatologia distinta, esse fenômeno só será clinicamente evidente quando os pacientes já tiverem desenvolvido o fenômeno WO (CARDOSO, 2014).

As discinesias são movimentos hiperkinéticos que ocorrem em associação com o ciclo de flutuações do efeito da levodopa (Quadro 5). A incidência é a mesma das flutuações motoras, cerca de 40-50% dos pacientes com 5-10 anos de tratamento com levodopa, porém, devido a intensidade variável dessas manifestações, muitos pacientes não percebem a sua presença quando de menor intensidade (CARDOSO, 2014). As flutuações imprevisíveis e as discinesias relacionadas à levodopa apresentam fisiopatologia comum, relacionada às características farmacodinâmicas da levodopa. Estudos em animais mostraram que o uso de agentes que promovem estimulação contínua ou de longa ação dos receptores dopaminérgicos resulta em

menor incidência de discinesias quando comparado com a administração habitual e intermitente da levodopa (ENGBER et al., 1989; BLANCHET et al., 1995; AQUINO; FOX, 2015).

QUADRO 5 – DISCINESIAS RELACIONADAS À LEVODOPA

Categoria	Tipo	Fenômeno
Período ON	Pico de Dose ou I-D-I	- Coréia - Distonia - Mioclonia - Estereotipia
	Bifásica ou D-I-D	- Distonia - Estereotipia - Dor - Disautonomia
	Onda Quadrada	Combinação dos dois anteriores
Período OFF		- Distonia - Dor

Fonte: CARDOSO, F. Fisiopatologia de flutuações e discinesias induzidas por levodopa em doença de Parkinson. In: ANDRADE, L. A. F. et al. (Eds.). **Doença de Parkinson: Estratégias Atuais de Tratamento**. 4. ed. São Paulo: Omnifarma, 2014. cap. 7. p. 111.

Legenda: I-D-I: *Improvement – Dyskinesia – Improvement* (Melhora – Discinesia – Melhora)
D-I-D: *Dyskinesia – Improvement – Dyskinesia* (Discinesia – Melhora – Discinesia)

As flutuações não-motoras são pouco estudadas, mas parecem coincidir com os períodos de flutuações motoras. Os sintomas podem ser divididos em três categorias: neuropsiquiátricos, autonômicos e sensitivos. A maior parte dos sintomas surge nos períodos *OFF* e *WO*, porém alguns sintomas, como agitação, psicose, sudorese e dor podem surgir em períodos de pico dos níveis de levodopa. Neste último caso, a dor parece estar mais relacionada com a presença de movimentos involuntários do que com os altos níveis de dopamina. A flutuação dos sintomas sensitivos pode ser secundária a mecanismos periféricos, como a contração muscular sustentada da distonia ou rigidez, ou devido à falência de mecanismos somatossensitivos centrais (AQUINO; FOX, 2015).

2.3.1 A Dor no Período *OFF* ou *Wearing Off*

Não foram encontrados, na literatura, estudos suficientes para definir as características da dor neste período. Alguns a avaliaram como um sintoma não-motor do período de WO ou *OFF* (CHEON et al., 2009; RIZOS et al., 2014; SEKI et al., 2013) e encontraram a dor como um dos principais sintomas referidos, ocorrendo em cerca de 50% dos pacientes. Há também relatos de dor abdominal como um sinal de WO (KUŁAKOWSKA et al., 2003; RANA; DEPRADINE, 2011), sem melhora com uso de analgésicos e alívio apenas com nova dose de levodopa. A dor que ocorre apenas no período *OFF* é considerada como de origem central, no entanto, a dor exacerbada neste período pode ser de qualquer tipo (STORCH et al., 2013).

2.4 RELEVÂNCIA DO ESTUDO DA DOR NO *WEARING OFF* DA DOENÇA DE PARKINSON

Apesar de prevalente e incapacitante, as características clínicas, a fisiopatologia e até mesmo a melhor forma de classificar a dor nos pacientes com DP permanecem indefinidas. A dor que ocorre durante o período *OFF* ou WO está diretamente relacionada aos baixos níveis de dopamina e à disfunção das vias nigrais e extranigrais. O estudo das características da dor neste período pode contribuir para melhorar a compreensão deste sintoma nos pacientes com DP, além de colaborar para o estudo da dor crônica em pacientes sem a doença.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as características clínicas da dor no período de *wearing off* em uma amostra de pacientes com doença de Parkinson e em tratamento com levodopa.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar a frequência e as características da dor crônica em uma amostra de pacientes com doença de Parkinson;
2. Comparar as características clínicas da doença de Parkinson entre o grupo com dor crônica e o grupo sem dor;
3. Comparar as características da dor entre um grupo com dor no *wearing off* e um grupo sem dor no *wearing off*.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES

A partir de uma amostra de 51 pacientes, com diagnóstico de DP, em acompanhamento no Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais (HURCG) e na clínica particular dos pesquisadores (CHFC e MRYB), foram selecionados 34 pacientes, 21 (61,8%) do sexo masculino e 13 (38,2%) do sexo feminino.

4.1.1 Critérios de Inclusão

- a) Idade superior a 18 anos;
- b) Diagnóstico de DP confirmado pelos Critérios do Banco de Cérebro de Londres (HUGHES et al., 1992) e em tratamento com levodopa;
- c) Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.1.2 Critério de Exclusão

- a) Pontuação no Mini Exame do Estado Mental (MEEM) menor ou igual a 15 para exclusão de pacientes incapazes de responder ao questionário adequadamente.

4.1.3 Participação no Estudo

Antes da inclusão no estudo, os pacientes foram orientados sobre as características da pesquisa e convidados a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A), aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Estadual de Ponta Grossa, sob o parecer 572.605 de 27/03/2014 (Apêndice B).

4.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Todos os pacientes foram submetidos a um questionário semiestruturado (Apêndice C) para a avaliação da DP e da dor. Foram orientados a comparecer ao local da entrevista 2h após tomar a dose habitual de levodopa e suspender, neste dia, o uso de agonistas dopaminérgicos, inibidores da COMT (catecol-O-metil-transferase) e/ou amantadina, com o objetivo de evidenciar o período do *wearing off*.

4.2.1 Confirmação do Diagnóstico e Características da Doença de Parkinson

Através dos dados da primeira parte do questionário e do exame neurológico, foram utilizados os Critérios do Banco de Cérebro de Londres (HUGHES et al., 1992) para a confirmação do diagnóstico de DP.

Foram selecionadas para o estudo as seguintes variáveis:

- a) tempo de evolução da doença (anos);
- b) tempo de uso da levodopa (anos);
- c) pontuação na parte III e IV da *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) (GOETZ et al., 2008);
- d) estadiamento de Hoehn e Yahr (HOEHN; YAHR, 1967).

4.2.2 Diagnóstico e Avaliação do *Wearing Off*

Todos os pacientes foram avaliados em três etapas: 3 horas após a dose habitual de levodopa (*OFF1*), 4 horas após a mesma dose (*OFF2*) e 1 hora após nova dose de levodopa (*ON*).

As ferramentas utilizadas foram:

- a) Questionário de *Wearing Off-19* (WOQ-19) (STACY; HAUSER, 2007):
 - o WOQ-19 foi lido aos pacientes para facilitar a compreensão;
 - o investigador deveria marcar a existência de sintomas motores e não-motores nas etapas *OFF1* e *OFF2* e se ocorreu melhora após o uso da medicação antiparkinsoniana na etapa *ON*;
 - a melhora de ao menos um sintoma na fase *ON* determinou o

diagnóstico de WO.

b) Parte III da UPDRS:

- utilizada para confirmar e complementar a avaliação dos sintomas motores no WO, no caso de este não ser reconhecido pelo paciente;
- a redução de 2 ou mais pontos na avaliação da etapa ON, comparada com a etapa OFF2, determinou o diagnóstico de WO motor.

De acordo com o tipo de sintoma, o WO foi classificado em:

- a) Motor: tremor, dificuldade de fala, fraqueza, desequilíbrio, lentificação do movimento, redução da destreza, rigidez generalizada, câimbras musculares e dificuldade de levantar da cadeira;
- b) Não-motor: ansiedade, sudorese, alterações do humor, dormências, ataques de pânico, turvação do pensamento, desconforto abdominal, sensação de calor ou frio, dor e desconforto/dolorimento;
- c) Motor/não-motor: presença de sintomas motores e não-motores associados.

4.2.3 Diagnóstico de Depressão

Todos os indivíduos foram submetidos à Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS – Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) (MONTGOMERY; ASBERG, 1979) após a aplicação do WOQ-19, na etapa ON. O ponto de corte para o diagnóstico de transtorno depressivo maior foi de 14, conforme definido por Leentjens (2000). A escala MADRS representa todos os critérios diagnósticos do DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) para episódio depressivo maior, com excessão de hipersonia, aumento de apetite e agitação ou retardo psicomotor. É composta de 10 perguntas, pontuadas de 0 a 6. Apesar de criada originalmente para o acompanhamento do tratamento de pacientes com depressão, é bastante utilizada como triagem em pacientes com DP (TORBEY; PACHANA; DISSANAYAKA, 2015) e uma das escalas recomendadas pela Sociedade dos Distúrbios do Movimento (SCHRAG et al., 2007).

4.2.4 Avaliação da Dor

Foi utilizado o critério de dor crônica, ou seja, início igual ou maior que três meses antes da avaliação (IASP TASK FORCE ON TAXONOMY, 2012). Foi considerado para análise apenas um tipo de dor para cada paciente, o mais frequente e relevante, excluindo-se as queixas de cefaleias.

Todos os pacientes foram inicialmente divididos em dois grupos: (1) Grupo Sem Dor, (2) Grupo com Dor Crônica. O Grupo 2 foi subdividido em: Grupo com dor no período de WO (DNWO) e Grupo com dor fora do período de WO (DFWO)

Para caracterização da dor no período de WO:

a) Dor no período de WO (DNWO):

- Todos os pacientes que apresentaram queixa de dor e/ou desconforto/dolorimento na avaliação com o WOQ-19 nas etapas *OFF1* e/ou *OFF2*;
- A resposta positiva à levodopa foi considerada quando houve alívio ou desaparecimento da dor na fase *ON*.

b) Dor fora do período de WO (DFWO):

- a. Na ausência de dor durante a avaliação, o paciente foi questionado sobre a presença de dor na última semana. Em caso positivo, o paciente foi considerado como com dor fora do período de WO;
- b. A resposta à levodopa foi questionada ao paciente e foi considerada positiva se houve melhora ou alívio com o uso da medicação, independentemente da fase *ON* ou *OFF*.

Para a avaliação das características da dor, todos os pacientes com dor crônica foram submetidos ao Questionário de Dor de McGill (MELZACK, 1975), adaptado para o português por Pimenta e Teixeira (1996). Este questionário é composto de 78 descritores para a dor, divididos em 20 grupos: os grupos 1 a 10 correspondem às características sensitivo-discriminativas; os grupos de 11 a 15 às características afetivo-motivacionais; o grupo 16 à característica cognitivo-avaliativa, e os grupos 17 a 20 são uma miscelânea.

A partir do questionário de McGill, pode-se chegar às seguintes medidas: número de descritores escolhidos e índice de dor. O número de descritores escolhidos

corresponde às palavras que o doente escolheu para explicar a dor. O maior valor possível é 20, pois o doente só pode escolher, no máximo, uma palavra por subgrupo. O índice de dor é obtido através da somatória dos valores de intensidade dos descritores escolhidos. O valor máximo possível é 78. Estes índices podem ser obtidos no total e para cada 1 dos 4 componentes do questionário: padrão sensitivo, afetivo, avaliativo e subgrupo de miscelânea. Além disso, o questionário contém uma escala visual analógica (EVA) de dor, variando de 1 a 10 pontos, e um diagrama corporal para a representação do local da dor.

Para o diagnóstico da dor neuropática, foram submetidos à Escala de Dor de LANSS (*Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs*) (BENNETT, 2001), validada para o português por Schestatsky et al. (2011). Esta escala foi utilizada com o objetivo de facilitar o diagnóstico da dor neuropática, através de uma análise estruturada. A dor foi considerada como neuropática quando apresentou pontuação maior ou igual a 12. A dor com menos de 12 pontos foi classificada como nociceptiva/inflamatória.

Para a classificação do tipo de dor, foi utilizada a proposta de Ford (FORD, 1998), excluído o subtipo acatisia, por não ser considerada por vários autores como um sintoma de dor propriamente dita (RANA et al., 2013c). E a classificação fisiopatológica, desenvolvida para este estudo:

- a) Dor nociceptiva/inflamatória
 - Responsiva à levodopa
 - Não-responsiva à levodopa
- b) Dor Neuropática
 - Responsiva à levodopa
 - Não-responsiva à levodopa

Foram selecionadas para o estudo as seguintes variáveis:

- a) Tempo de início da dor, em meses;
- b) Duração dos episódios de dor, em horas;
- c) Frequência da dor; episódios por semana;
- d) Intensidade da dor, escala visual analógica de dor (EVA);
- e) Localização da dor, de acordo com o segmento do corpo afetado (tórax, abdome, cervical, lombar, membros superiores e membros inferiores);

- f) Tipo de dor, classificação de Ford (1998) e fisiopatológica;
- g) Resposta à levodopa.

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados foram testados para a normalidade da distribuição pelo teste de Shapiro-Wilk. Para a análise das variáveis qualitativas, foi utilizado o teste exato de *Fisher*. As diferenças estatísticas das médias entre os grupos foram determinadas utilizando-se os testes *t de Student*, para distribuições normais, ou o teste de *Mann-Whitney*, para distribuições não-normais. A medida de tendência central utilizada foi a média nos casos de distribuição normal de ambas as amostras em comparação ou a mediana nos casos de distribuição não-normal em uma das amostras. Na avaliação da relação entre variáveis contínuas, foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson (r), nos casos de normalidade da distribuição, ou o coeficiente de correlação de Spearman (ρ), nos casos de distribuição não-normal. Toda a análise estatística foi realizada com o programa MedCalc v15.8. As diferenças foram consideradas significativas quando $P < 0,05$.

5 RESULTADOS

Dos 17 pacientes excluídos, 14 foram devido à baixa pontuação no MEEM, 2 não conseguiram responder ao questionário e 1 recusou-se a participar do estudo. As características da amostra estão demonstradas na Tabela 1. Os dados gerais da pesquisa, com a informação detalhada de cada paciente, podem ser encontrados no Apêndice D. O estadiamento da DP, segundo Hoehn e Yahr, é apresentado no Gráfico 2.

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Variáveis	Média	Mediana	Intervalo de Confiança 95%
Idade (anos) ⁺⁺	-	70,0	66,8 – 74,2
Idade de início dos sintomas da DP (anos) ⁺	61,3	-	57,4 – 65,1
Tempo DP (anos) ⁺⁺	-	6,0	5,0 – 9,0
Tempo LD (anos) ⁺⁺	-	5,0	3,0 – 8,0
UPDRS III OFF1 ⁺	20,6	-	17,1 – 24,0
UPDRS III OFF2 ⁺	22,6	-	19,0 – 26,2
UPDRS III ON ⁺	18,1	-	14,7 – 21,5
UPDRS IV ⁺	5,1	-	4,0 – 6,2
Hoehn e Yahr ⁺⁺	-	2,0	1,5 – 3,0
MEEM ⁺	24,0	-	22,8 – 25,2

Legenda: DP: Doença de Parkinson

LD: Levodopa

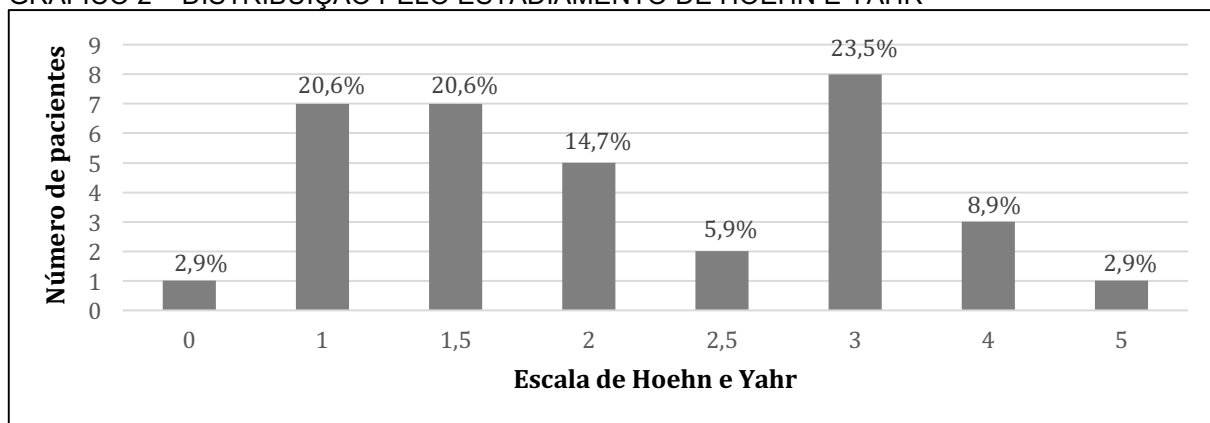
UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

MEEM: Mini Exame do Estado Mental

(+) distribuição normal da amostra

(++) distribuição não-normal da amostra

GRÁFICO 2 – DISTRIBUIÇÃO PELO ESTADIAMENTO DE HOEHN E YAHR



5.2 DEPRESSÃO, PREVALÊNCIA E CARACTERÍSTICAS DA DOR NOS PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON

Dos 34 pacientes estudados, 21 (61,8%) preencheram critérios para dor crônica. A média de início da dor foi de $81,6 \pm 120,4$ meses antes da avaliação, a duração média dos episódios de dor foi de $5,1 \pm 5,9$ horas, a frequência média foi de $4,7 \pm 2,6$ episódios por semana e a intensidade média foi de $5,7 \pm 2,5$ na EVA.

A Tabela 2 apresenta a relação entre a localização, o tipo de dor e a resposta à levodopa dos 21 pacientes com dor crônica. A dor em membros inferiores foi a mais frequente (47,8%). Utilizando a classificação de Ford, a dor mais prevalente foi a musculoesquelética (66,7%), com 64,3% destes sem resposta à levodopa. Na classificação Fisiopatológica, a mais comum foi a nociceptiva, em 71,4%. Em consequência de dois pacientes relatarem dor em mais de uma parte do corpo, o total de locais com dor foi de 23. Não ocorreram relatos de dor no tórax e no abdome. Na comparação em relação à resposta à levodopa, não foi encontrado nenhum fator que pudesse determinar uma melhor resposta ao medicamento.

TABELA 2 – RELAÇÃO ENTRE LOCALIZAÇÃO, TIPO DE DOR E RESPOSTA À LEVODOPA

Variáveis	Resposta à Levodopa		Total	Valor de P
	Sim	Não		
Localização				
Cervical	2 (50%)	2 (50%)	4 (17,4%)	1,0000
Lombar	0	3 (100%)	3 (13,1%)	0,2174
MMSS	3 (60%)	2 (40%)	5 (21,7%)	0,6404
MMII	6 (54,5%)	5 (45,5%)	11 (47,8%)	0,6843
Total	11 (47,8%)	12 (52,2%)	23 (100%)	
Classificação Ford				
Musculoesquelética	5 (35,7%)	9 (64,3%)	14 (66,7%)	0,0635
Distônica	1 (100%)	0	1 (4,8%)	1,0000
Neuropática/radicular	3 (75%)	1 (25%)	4 (19%)	0,5865
Central	2 (100%)	0	2 (9,5%)	0,4762
Total	11 (52,4%)	10 (47,6%)	21 (100%)	
Classif. Fisiopatológica				
Nociceptiva	6 (28,6%)	9 (42,8%)	15 (71,4%)	0,1486
Neuropática	5 (23,8%)	1 (4,8%)	6 (28,6%)	0,1486
Total	11 (52,4%)	10 (47,6%)	21 (100%)	

Legenda: MMSS: Membros Superiores
MMII: Membros Inferiores

Utilizando a escala MADRS, 38,2% (n=13) dos pacientes apresentaram diagnóstico de transtorno depressivo maior. Não foi encontrada correlação estatisticamente significativa entre a pontuação na escala MADRS e a intensidade da dor ($\rho=0,157$ e $P=0,3764$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à presença de depressão, 38,1% (n=8) nos pacientes com dor crônica e 38,5% (n=5) nos pacientes sem dor ($P=1,00$).

5.3 COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA DOENÇA DE PARKINSON ENTRE OS GRUPOS COM DOR CRÔNICA E SEM DOR

Na comparação entre os grupos com dor crônica e sem dor, as variáveis sexo, idade, tempo de DP, tempo de uso de levodopa, pontuação na parte III da UPDRS nas 3 etapas e estadiamento de Hoehn e Yahr não apresentaram diferenças estatisticamente significativas. A pontuação na parte IV da UPDRS foi significativamente menor no grupo de pacientes sem dor, com 69,3% de poder estatístico observado (Tabela 3).

TABELA 3 – COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA DE PARKINSON ENTRE OS GRUPOS COM DOR CRÔNICA E SEM DOR

Variáveis	Dor Crônica (IC95%) n=21	Sem Dor (IC95%) n=13	Valor de P
Sexo (M/F)	11/10	10/3	0,2793
Idade ⁺	70 (65-74)	70 (67-80,4)	0,2494
Tempo DP (anos) ⁺⁺	7 (4,6-10,0)	6 (3,5-9,9)	0,7766
Tempo LD (anos) ⁺⁺	5 (3,0-8,0)	5 (2,5-9,5)	0,7901
UPDRS III OFF1 ⁺⁺	19 (16,0-24,4)	19 (9,6-24,9)	0,4783
UPDRS III OFF2 ⁺	24,6 (20,0-29,1)	19,4 (13,3-25,5)	0,1538
UPDRS III ON ⁺⁺	15 (11,0-20,9)	20 (9,6-26,0)	0,6834
UPDRS IV ⁺	6 (4,5-7,4)	3,6 (2,1-5,1)	0,0273*
Hoehn e Yahr ⁺⁺	2 (1,5-3,0)	2 (1,0-2,7)	0,2990

Legenda: IC95%: Intervalo de Confiança 95%
DP: Doença de Parkinson
LD: Levodopa
(*) Significância estatística

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale
(+) distribuição normal da amostra
(++) distribuição não-normal da amostra

Também foi encontrada uma correlação entre a pontuação na parte IV da UPDRS e a intensidade da dor ($\rho=0,470$ e $P=0,005$). Porém, não foram encontradas correlações estatisticamente significativas entre a pontuação na parte III nas etapas OFF2 ($\rho=0,142$ e $P=0,423$) e ON ($\rho= -0,391$ e $P=0,432$) e a intensidade da dor.

5.3 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM DOR NO PERÍODO DE *WEARING OFF* E COM DOR FORA DO PERÍODO DE *WEARING OFF*

O WO foi diagnosticado em 82,3% ($n=28$) dos pacientes e 53,6% destes apresentaram sintomas motores e não motores associados. Dor crônica foi diagnosticada em 71,4% ($n=20$) dos pacientes com WO e em apenas 16,7% ($n=1$) dos pacientes sem WO. Devido a isso, a presença de WO (independentemente se motor ou não motor) se mostrou como um fator de risco para dor crônica nesta amostra, com $OR=12,5$ (IC 95% 1,25-124,46), $P=0,021$ e 75,1% de poder estatístico observado. A presença isolada de WO motor não aumentou a chance de desenvolvimento de dor crônica ($P=0,450$). A relação entre o fenômeno WO e a presença de dor na população estudada está demonstrada na Tabela 4.

TABELA 4 – RELAÇÃO ENTRE DOR E *WEARING OFF*

Wearing Off	Doença de Parkinson	Sem Dor	Dor Crônica	
			DNWO	DFWO
Sem WO	6 (17,7%)	5 (38,5%)	0	1 (9,1%)
WO Motor	10 (29,4%)	5 (38,5%)	0	5 (45,4%)
WO Não-motor	3 (8,8%)	1 (7,7%)	1 (10%)	1 (9,1%)
WO M/NM	15 (44,1%)	2 (14,4%)	9 (90%)	4 (36,4%)
Total	34 (100%)	13 (38,2%)	10 (29,4%)	11 (32,4%)

Legenda: WO: *Wearing Off*

WO M + NM: *Wearing Off* Motor/não-motor

DNWO: dor no período de wearing off

DFWO: dor fora do período de wearing off

Dos 21 pacientes com queixa de dor crônica, 10 apresentaram dor durante o WO, ou seja, 47,6% dos pacientes com dor e 29,4% dos pacientes com DP. Na comparação das características da DP entre os grupos DNWO e DFWO, as variáveis sexo, idade, tempo de DP, tempo de uso de levodopa, pontuação na parte III da UPDRS nas 3 etapas, pontuação na parte IV da UPDRS e estadiamento de Hoehn e Yahr não apresentaram diferenças estatisticamente significativas (Tabela 5).

TABELA 5 – COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA DE PARKINSON ENTRE OS GRUPOS COM DOR NO PERÍODO DE *WEARING OFF* E COM DOR FORA DO PERÍODO DE *WEARING OFF*

Variáveis	DNWO (IC95%) n=10	DFWO (IC95%) n=11	Valor de P
Sexo (M/F)	6/4	5/6	0,6699
Idade ⁺	65 (57,3-72,7)	70,8 (66,4-75,2)	0,1470
Tempo DP (anos) ⁺	7,3 (4,1-10,6)	8,1 (4,6-11,6)	0,7185
Tempo LD (anos) ⁺	6,6 (2,7-10,5)	6,8 (3,1-9,9)	0,9222
UPDRS III OFF1 ⁺	21,2 (14,5-27,8)	22,5 (15,4-29,5)	0,7762
UPDRS III OFF2 ⁺	24,9 (17,8-32,0)	24,3 (17,1-31,4)	0,8905
UPDRS III ON ⁺⁺	14,5 (11,0-21,6)	15 (10,6-24,8)	0,6216
UPDRS IV ⁺	5,8 (3,9-7,7)	6,2 (3,7-8,7)	0,7912
Hoehn e Yahr ⁺	2,5 (1,5-3,4)	2,2 (1,5-3,0)	0,6142

Legenda: IC95%: Intervalo de Confiança 95%

DP: Doença de Parkinson

LD: Levodopa

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

(*) Significância estatística

(++) distribuição não-normal da amostra

DNWO: dor no período de wearing off

DFWO: dor fora do período de wearing off

Na comparação das características da dor entre os grupos, as variáveis duração dos episódios, frequência e intensidade, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas. O grupo de pacientes com DNWO apresentou início de

dor mais recente, cerca de 12 meses, com 43,7% de poder estatístico observado (Tabela 6).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à presença de depressão, 30,0% (n=3) nos pacientes com DNWO e 45,5% (n=5) nos pacientes com DFWO (P=0,659).

TABELA 6 – COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DA DOR ENTRE OS GRUPOS COM DOR NO PERÍODO DE *WEARING OFF* E COM DOR FORA DO PERÍODO DE *WEARING OFF*

Variáveis	DNWO (IC95%) n=10	DFWO (IC95%) n=11	Valor de P
Início da dor ⁺⁺ (meses)	12 (6,0-24,0)	36 (12-261,5)	0,0255*
Duração dos episódios ⁺⁺ (horas)	1 (0,4-13,6)	2 (1-8,7)	0,6197
Frequência semanal ⁺⁺ (número de episódios)	4 (1,2-7,0)	7 (2,0-7,0)	0,4411
Intensidade ⁺ (EVA)	6,6 (5,0-8,2)	4,9 (3,3-6,5)	0,1167

Legenda: IC95%: Intervalo de Confiança 95%

WO: Wearing Off

EVA: Escala Visual Analógica

(*) Significância estatística

(+) distribuição normal da amostra

(++) distribuição não-normal da amostra

DNWO: dor no período de wearing off

DFWO: dor fora do período de wearing off

Na comparação das variáveis localização e tipo de dor, foi observada diferença estatisticamente significativa apenas no número de indivíduos com dor nociceptiva não responsiva à levodopa, que foi menor no grupo DNWO, apresentando 89,2% de poder estatístico observado. A dor do tipo nociceptiva responsiva à levodopa apresentou tendência à relevância estatística, porém com poder baixo de 54,9% (Tabela 7). Entre todos os pacientes com DNWO, 90% apresentaram alívio com a levodopa contra apenas 18,2% nos pacientes com DFWO, com P=0,0019 e 97,3% de poder estatístico.

TABELA 7 – COMPARAÇÃO DA LOCALIZAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DA DOR ENTRE OS GRUPOS COM DOR NO PERÍODO DE *WEARING OFF* E COM DOR FORA DO PERÍODO DE *WEARING OFF*

Variáveis	DNWO n=10	DFWO n=11	Valor de P
Localização			
Cervical	3 (30%)	1 (7,7%)	0,280
Lombar	0	3 (23,1%)	0,229
MMSS	2 (20%)	3 (23,1%)	1,000
MMII	5 (50%)	6 (46,1%)	1,000
Classificação Ford			
Musculoesquelética	5 (50%)	9 (81,8%)	0,182
Distônica	1 (10%)	0	0,476
Neuropática/radicular	3 (30%)	1 (9,1%)	0,310
Central	1 (10%)	1 (9,1%)	1,000
Classif. Fisiopatológica			
Nociceptiva/Inflamatória	6 (60%)	9 (81,8%)	0,361
RLD	5 (50%)	1 (9,1%)	0,063
NRLD	1 (10%)	8 (72,7%)	0,007*
Neuropática	4 (40%)	2 (18,2%)	0,361
RLD	4 (40%)	1 (9,1%)	0,148
NRLD	0	1 (9,1%)	1,000

Legenda: WO: *Wearing off*

MMSS: Membros Superiores

MMII: Membros Inferiores

RLD: Responsiva à levodopa

NRLD: Não-responsiva à levodopa

(*) Significância estatística

DNWO: dor no período de wearing off

DFWO: dor fora do período de wearing off

Na comparação da pontuação do Questionário de Dor de McGill, não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao número total de descritores e ao índice total de dor, porém, os pacientes com dor no WO apresentaram um maior número de descritores na avaliação isolada da dimensão afetivo/motivacional da dor, com 69,9% de poder estatístico observado. O índice de dor afetivo/motivacional também apresentou tendência de relevância estatística, porém com poder baixo de 44,1% (Tabela 8).

TABELA 8 – COMPARAÇÃO DA PONTUAÇÃO NO QUESTIONÁRIO DE MCGILL ENTRE OS GRUPOS COM DOR NO PERÍODO DE *WEARING OFF* E COM DOR FORA DO PERÍODO DE *WEARING OFF*

Variáveis	DNWO (IC95%) n=10	DFWO (IC95%) n=11	Valor de P
Número de Descritores			
Sensitivo/Discriminativo ⁺⁺	6,5 (4,5-8,5)	6 (2,0-9,0)	0,596
Afetivo/Motivacional ⁺⁺	3 (2,5-4,5)	2 (1,0-3,0)	0,022*
Cognitivo/Avaliativa ⁺⁺	1 (1,0-1,0)	1 (0,8-1,0)	0,644
Miscelânea ⁺	2,2 (1,2-3,2)	1,9 (1,1-2,8)	0,627
Total ⁺	12,9 (10,1-15,7)	10,3 (6,6-13,9)	0,222
Índice de Dor			
Sensitivo/Discriminativo ⁺	17,8 (12,9-22,7)	13,5 (6,2-20,7)	0,290
Afetivo/Motivacional ⁺⁺	4 (4,0-7,1)	3 (1,0-5,2)	0,058
Cognitivo/Avaliativa ⁺⁺	2 (2,0-3,6)	2 (0,8-4,2)	0,741
Miscelânea ⁺⁺	4,5 (1,4-10,5)	3 (2,8-5,7)	0,376
Total ⁺	31,3 (22,5-40,1)	23,4 (11,9-34,8)	0,242

Legenda: IC95%: Intervalo de Confiança 95%

WO: *Wearing off*

(*) Significância estatística

(+) distribuição normal da amostra

(++) distribuição não-normal da amostra

DNWO: dor no período de wearing off

DFWO: dor fora do período de wearing off

6 DISCUSSÃO

Apesar do interesse crescente no estudo da dor na DP, a grande variação na metodologia e as diferentes ferramentas utilizadas na avaliação dos pacientes dificultam a comparação de resultados e a determinação das características clínicas e epidemiológicas dessa dor.

Neste estudo, a prevalência de demência foi maior do que a inicialmente esperada, resultando na exclusão de muitos indivíduos que não conseguiriam responder aos questionários aplicados. Entretanto, a amostra resultante (34 pacientes) foi representativa para o estudo de pacientes com DP. As características clínicas e epidemiológicas foram semelhantes as dos grupos estudados por Defazio et al. (2008), Beiske et al. (2009) e Hanagasi et al. (2011). As médias da pontuação na parte III da UPDRS na fase *ON* (18,1 de 56 possíveis), do estadiamento de Hoehn e Yahr (2 de 5), e da parte IV da UPDRS (5,1 de 23 possíveis), sugerem um grupo na fase intermediária da doença e com poucas complicações do tratamento.

A depressão foi diagnosticada em 38,2% dos pacientes, resultado semelhante ao estudo de Ketharanathan et al. (2014), que encontrou 37,5%, e o estudo nacional de Prado e Barbosa (2005), com 40%. De forma geral, a depressão pode ocorrer em 20 a 50% dos pacientes com DP (COSTA et al., 2012).

6.1 PREVALÊNCIA DA DOR E CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COM DOR CRÔNICA

Foi observado nesta amostra uma prevalência de 61,8% de pacientes com dor crônica. Rana et al. (2013c) revisaram 18 estudos, com o total de 15.636 pacientes, e relataram uma média de 59,77% de prevalência da dor nos pacientes com DP. Contudo, este valor pode variar de 34% (ROH et al., 2009) até 83% (BEISKE et al., 2009). Duas possíveis explicações para essa diferença podem estar na ferramenta utilizada para o diagnóstico da dor e no tempo de início do sintoma. Assim como este, alguns trabalhos consideraram apenas as queixas de dor com mais de 3 meses de evolução (DEFAZIO et al., 2008; HANAGASI et al., 2011; NÈGRE-PAGÈS et al., 2008; SKOGAR et al., 2012), porém, outros não determinaram nenhum critério temporal (CORIOLANO et al., 2014; LEE et al., 2006; LETRO; QUAGLIATO; VIANA,

2009).

Entre as ferramentas utilizadas no diagnóstico e avaliação da dor, a mais empregada foi o Inventário Breve de Dor (BEISKE et al., 2009; LEE et al., 2006; LIN et al., 2016; NÈGRE-PAGÈS et al., 2008; RANA et al., 2013b; VALKOVIC et al., 2015), que, devido o fato de analisar apenas a dor ocorrida nas últimas 24 horas, pode subestimar a sua prevalência. O Questionário de McGill também aparece frequentemente na literatura (CORIOLANO et al., 2014; LETRO; QUAGLIATO; VIANA, 2009; NEBE; EBERSBACH, 2009; NÈGRE-PAGÈS et al., 2008) e foi escolhido para este estudo por ser uma escala multidimensional e avaliar a dor imediata ou ocorrida nos últimos sete dias (PIMENTA; TEIXEIRA, 1996), reduzindo a possibilidade de esquecimento das características da dor.

Não foi encontrada diferença significativa em relação à idade e gênero na comparação dos pacientes com dor crônica e sem dor. Paradoxalmente, Goetz (1986) identificou uma população mais jovem no grupo com dor. Assim como no estudo DoPaMip (NÈGRE-PAGÈS et al., 2008), em que os pacientes com DRDP eram mais jovens que os sem dor e DNRDP. Nesse mesmo estudo, a DP de início precoce (antes dos 65 anos) foi considerada um fator de risco para a existência de dor (OR=3). Porém, a maioria dos autores (DEFAZIO et al., 2008; HANAGASI et al., 2011; LEE et al., 2006; LETRO; QUAGLIATO; VIANA, 2009) não pôde observar diferença em relação à idade. Em relação ao gênero, Beiske et al. (2009) encontraram uma frequência maior de dor na população feminina, mas da mesma forma que a idade, não foi possível observar diferença em outros estudos (DEFAZIO et al., 2008; GOETZ et al., 1986; HANAGASI et al., 2011; TINAZZI et al., 2006). Desta forma, há maior número de evidências sugerindo não haver distinção dessas variáveis entre os pacientes com dor e sem dor.

A prevalência de depressão foi praticamente a mesma nos dois grupos, cerca de 38%. Levando em consideração que depressão e dor são sintomas não-motores bastante prevalentes na DP e que a dor crônica é um fator de risco conhecido para o desenvolvimento de depressão (BURKE; MATHIAS; DENSON, 2015), a associação entre os dois parece provável (FIL et al., 2013). Não foi possível observar correlação entre a escala MADRS e a intensidade da dor. Porém, Goetz et al. (1987) observaram uma correlação positiva, apesar de não ter encontrado diferença na incidência de depressão nos grupos com dor e sem dor. Ehrt, Larsen e Aarsland (2009), utilizando

uma análise multivariada, observaram que a presença de dor estava significativamente associada a escores mais altos na escala MADRS, após ajuste para variáveis clínicas e demográficas. Porém, outros não encontraram nenhuma relação (HANAGASI et al., 2011; TINAZZI et al., 2006). A evidência atual sugere que depressão é um parâmetro a ser considerado em estudos de dor em DP, considerando a sua frequência e o fato de que ela pode modificar a percepção dolorosa e ser potencialmente tratável (FIL et al., 2013).

6.1.1 Características Clínicas da Dor nos Pacientes com Dor Crônica

A frequência média de 5 episódios de dor por semana, com duração média de cerca de 5 horas, sugerem uma dor recorrente, ocupando boa parte da vida desses indivíduos. A frequência e a intensidade da dor podem estar relacionados com o grau de rigidez e interferem negativamente com o trabalho (ALLEN et al., 2015). Estes mesmo fatores também estão relacionados a piores índices de qualidade de vida (EHRT; LARSEN; AARSLAND, 2009; VALKOVIC et al., 2015).

Entre os pacientes com dor crônica, 47,8% apresentaram dor em membros inferiores e 21,7% em membros superiores, incluindo os ombros. No estudo de revisão de Rana et al. (2013c), a região lombar e os membros inferiores foram os locais mais afetados. A dor nos ombros também foi frequente, ocupando o segundo ou terceiro lugar em alguns trabalhos (BARONE et al., 2009; LETRO; QUAGLIATO; VIANA, 2009; TINAZZI et al., 2006). No estudo DoPaMiP (NÈGRE-PAGÈS et al., 2008), a dor em membros inferiores foi encontrada em 67% dos pacientes com dor diretamente relacionada à DP, enquanto nos grupos com DNRDP e dor indiretamente relacionada à DP, a dor lombar era a mais prevalente. Wallace e Chaudhuri (2014) acreditam que alguns casos de dor espontânea em membros inferiores poderiam ser uma variante da dor central da DP. Esses pacientes têm exames de imagem da coluna lombo-sacra normais, dor persistente com padrão neuropático e sem associação com as flutuações motoras.

Em relação à classificação de Ford, a dor musculoesquelética ocorreu em 66,7% dos casos, seguida pela dor neuropática periférica em 19%, a dor central em 9,5% e a dor relacionada à distonia em apenas 1 paciente (4,8%). Em recente estudo, a distribuição do tipo de dor ocorreu na mesma proporção que esta (LIN et al., 2016).

Porém, na maioria dos trabalhos, a dor relacionada à distonia ocupa a segunda posição e a neuropática a terceira (BEISKE et al., 2009; HANAGASI et al., 2011; LEE et al., 2006), ou ainda, a dor distônica pode aparecer em primeiro lugar (RANA et al., 2013b; TINAZZI et al., 2006). Essa variabilidade demonstra a dificuldade em classificar a dor na DP. Nesta amostra, a alta prevalência de dor neuropática pode ser explicada pela utilização de uma ferramenta específica para o diagnóstico (escala LANSS) e a dificuldade dos pacientes em reconhecer o fenômeno distônico. O trabalho de Lin et al. (2015) também utilizou a escala de LANSS e obteve 12,3% de diagnóstico da dor neuropática periférica, valor semelhante ao deste estudo.

6.1.2 Características da Doença de Parkinson nos Pacientes com Dor Crônica

Não foi possível observar diferença em relação à duração da DP, a pontuação na parte III da UPDRS e o estadiamento de Hoehn e Yahr na comparação dos grupos com dor crônica e sem dor. De forma semelhante à idade, a dor deveria se tornar cada vez mais frequente com a evolução da DP e a degeneração progressiva, mas a maior parte dos trabalhos também não encontrou diferenças em relação às características da DP nos pacientes com dor (BEISKE et al., 2009; LEE et al., 2006; LIN et al., 2016; RANA et al., 2013b).

No entanto, existem outras pesquisas que suportam essa hipótese; o estudo DoPaMiP (NÈGRE-PAGÈS et al., 2008) encontrou um tempo maior de duração da doença e pontuação mais alta na UPDRS II e III no grupo com DRDP, quando comparado com os grupos sem dor e com DNRDP. Barone et al. (2009), analisando a relação entre sintomas não-motores e o impacto na qualidade de vida, perceberam um aumento da prevalência de dor com a evolução da doença: 50,9% no estágio 1 de Hoehn e Yahr, 58,6% nos estágios 1,5 e 2, 67,1% nos estágios 2,5 e 3 e 79,6% nos estágios 4 e 5.

Também não foi observada diferença em relação ao tempo de uso de levodopa. Hanagasi et al. (2011) encontraram o mesmo resultado, porém, mais uma vez, o estudo DoPaMiP (NÈGRE-PAGÈS et al., 2008) relatou informação divergente, com maior dose diária e tempo de uso de levodopa no grupo com DRDP. Defazio (2008) percebeu maior dose diária de levodopa apenas nos pacientes com dor do tipo distônica.

O maior tempo de uso de levodopa está associado a uma maior incidência de complicações do tratamento, incluindo a presença de discinesias, flutuações motoras e não-motoras (AQUINO; FOX, 2015). A pontuação mais alta na parte IV da UPDRS, observada nos pacientes com dor crônica, está relacionada a uma maior frequência destas complicações neste grupo. Da mesma forma, a correlação observada entre a pontuação na parte IV da UPDRS e a intensidade da dor reforça a associação entre dor e complicações motoras, já relatada por outros autores (NÈGRE-PAGÈS et al., 2008; TINAZZI et al., 2006). Porém, Allen et al. (2015) divergem dessa opinião e não encontraram diferença entre a presença de discinesias e flutuações motoras e a intensidade ou frequência da dor. Além disso, essa associação pode não estar diretamente relacionada aos sintomas motores. Tinazzi et al. (2006) perceberam que parte dos pacientes com dor e complicações motoras apresentava a dor no lado não afetado pela doença. Em um estudo sobre a influência da dopamina e da ECP nos períodos *OFF*, Cury et al. (2015) concluíram que ambos auxiliaram no retorno ao normal dos limiares de sensibilidade somática e dor, porém de forma independente da melhora dos sintomas motores.

6.2 CARACTERÍSTICAS DA DOR DURANTE O *WEARING OFF*

A presença de WO em 82,3% dos pacientes deste estudo pode ser considerada alta, quando comparada com outros trabalhos que demonstraram cerca de 50% (BENBIR et al., 2006; JURI-CLAVERIA et al., 2007; STOCCHI et al., 2014). No entanto, vários trabalhos observaram diferenças significativas na prevalência do WO quando se compara o diagnóstico realizado pelo médico e o realizado por questionários: 57% x 67% (WOQ-19) (STOCCHI et al., 2014), 29,4% x 43,9% (UPDRS-IV) x 57,1% (WOQ-32) (STACY et al., 2005) e o estudo de validação do WOQ-19 no Brasil, 41% x 80% (WOQ-19) (MELO; CHIEN; BARBOSA, 2010). Santos, Chien e Barbosa (2014) chegaram a encontrar 95% de prevalência de WO utilizando uma versão reduzida do WOQ-19 (WOQ-9). A partir disso, observa-se que a frequência encontrada está dentro do esperado com a utilização de um questionário.

A existência de WO se mostrou como um fator de risco para o desenvolvimento de dor crônica. Não foi possível encontrar trabalhos que estudaram esta relação de forma direta. Indiretamente, alguns autores indicam uma associação

entre dor e complicações motoras, conforme já descrita anteriormente (NÈGRE-PAGÈS et al., 2008; TINAZZI et al., 2006). No presente estudo, a grande maioria dos pacientes com WO (53,6%) apresentou sintomas motores e não-motores associados, e 47,6% do total apresentaram dor durante o WO. Cheon et al. (2009) descreveram achados semelhantes na avaliação de sintomas não-motores durante o WO, cerca de 70% dos pacientes com flutuações motoras apresentaram sintomas não motores associados e a dor difusa foi o sintoma mais comum (51%).

Dentre os pacientes com dor crônica, 47,6% apresentaram dor durante o período de WO. Giuffrida et al. (2005) descreveram as características clínicas da dor de 269 pacientes e encontraram 34% de pacientes com dor ocorrendo no período *OFF*, porém não descreveram as características específicas deste grupo. Letro, Quagliato e Viana (2009) encontraram 81,5% de pacientes com dor no período *OFF* de um total de 27 pacientes. A diferença encontrada pode ser explicada pelo fato de que, em ambos os trabalhos, os pacientes foram apenas questionados sobre a presença de dor no período *OFF* e não observados diretamente.

As características clínicas da dor durante o período de WO não são conhecidas. Na literatura, apenas dois trabalhos analisaram, de forma parcial, a dor durante o período *OFF* (LETRO; QUAGLIATO; VIANA, 2009; NEBE; EBERSBACH, 2009). Letro, Quagliato e Viana (2009) avaliaram 50 pacientes com DP e em uso de levodopa, com o objetivo de estudar a frequência de dor e a associação com o período *OFF*, depressão, discinesias e o efeito da levodopa na dor. Utilizaram as partes II, III e IV da UPDRS, o estadiamento de Hoehn e Yahr e a escala de Schwab e England no período *OFF*, além do questionário de McGill e o Inventário de Depressão de Beck na fase ON (60 minutos após dose de levodopa). Os autores observaram dor em 54% dos pacientes estudados, e 81,5% destes apresentavam dor no período *OFF*. A localização mais comum também foi em membros inferiores (16%). O estudo não comparou os grupos com dor e sem dor no período *OFF* e utilizou apenas o índice total de dor do questionário de McGill para correlação com diversas variáveis relacionadas à DP, na qual a única associação identificada foi a presença de rigidez ($r=0,30$). O estudo demonstrou alívio da dor com levodopa em 59,3% dos casos, porém, como não houve análise por grupos, a resposta dos pacientes com dor no período *OFF* não foi conhecida. Depressão foi diagnosticada em 44% dos pacientes, porém não foi determinada a frequência relativa em cada grupo. Comparando-se o

índice de dor dos indivíduos com e sem depressão, não se observou diferença significativa. No presente estudo, não foi possível observar diferenças entre a frequência de depressão no grupo com DNWO e com DFWO, no entanto, não existem outros estudos que avaliem essa situação.

Nebe e Ebersbach (2009) descreveram as características da dor nos períodos *ON* e *OFF* de 15 pacientes com flutuações motoras, incluindo WO, e média de 12 anos de DP. Todos os pacientes estavam em uso de levodopa, sendo que 12 também utilizavam agonistas dopaminérgicos. As avaliações foram realizadas em dias subsequentes. Foram utilizados a parte III da UPDRS e o estadiamento de Hoehn e Yahr nos períodos *ON* e *OFF*, além do questionário de McGill apenas no período *OFF*. Observaram aumento da pontuação na parte III da UPDRS e intensidade da dor durante o período *OFF*, diferente deste estudo, que não observou diferença em relação a parte III da UPDRS. A média de 7,0 (EVA) observada no período *OFF* foi semelhante ao presente estudo (6,6). Em todos os pacientes, a dor estava localizada na metade inferior do corpo, incluindo região lombar e membros inferiores. Na avaliação do questionário de McGill, foi encontrada uma grande frequência de termos relacionados com medo e punição, que estão associados à dimensão afetiva da dor. Este estudo não apresentou grupo controle e apenas descreveu a dor durante o período *OFF* de um grupo de pacientes com flutuações motoras. Além disso, utilizou apenas parte do questionário de McGill, sem a avaliação das diferentes dimensões da dor.

Os pacientes com DNWO apresentaram menor tempo de início da dor, 12 meses contra 36 meses nos pacientes com DFWO. O estudo DoPaMiP (NÈGRE-PAGÈS et al., 2008) também demonstrou dados semelhantes. O grupo com dor diretamente relacionada à DP registrou um tempo menor de início da dor quando comparado aos grupos com dor indiretamente relacionada à DP e dor não relacionada à DP. Os pacientes com dor diretamente relacionada à DP, descritos por Nègre-Pagès et al., apresentaram características semelhantes aos pacientes com DNWO descritos neste trabalho. Aquele grupo apresentou maior prevalência de pacientes com exacerbação da dor no período *OFF* e complicações motoras, além de boa resposta com medicação antiparkinsoniana. Storch et al. (2013) observaram, em pacientes com flutuações motoras, que a maioria dos episódios de dor estava restrita ao período *OFF* ou intensificada neste período. Conforme esses autores (NÈGRE-PAGÈS et al.,

2008), essas características sugerem um déficit dopaminérgico mais evidente, favorecendo uma possível comparações entre ambos.

Não foi possível encontrar diferenças em relação à localização e à classificação de Ford entre os grupos com DNWO e DFWO. A distribuição do tipo de dor permaneceu a mesma que a encontrada no total de pacientes com dor crônica, e a dor central e a dor distônica ocorreram em apenas 1 paciente cada. Pela característica hipodopaminérgica do grupo, estes tipos deveriam ser mais prevalentes. Utilizando a classificação fisiopatológica, o grupo com DNWO apresentou uma prevalência significativamente menor de pacientes com dor nociceptiva não-responsiva à levodopa. Apesar de não ter apresentado relevância estatística, a dor nociceptiva predominou no grupo com DFWO, com uma relação de aproximadamente 4:1, porém, apenas cerca de 10% são responsivas à levodopa. No grupo com DNWO, a relação dor nociceptiva/neuropática é mais equilibrada (3:2), mas cerca de 85% são responsivas à levodopa. Isto sugere que mesmo a dor nociceptiva, pouco associada à dor central da DP, apresenta boa resposta à levodopa neste grupo de pacientes. A dor nociceptiva responsiva à levodopa pode ser a dor musculoesquelética relacionada à rigidez (classificação de Ford), que teria benefício com o ajuste da terapia dopaminérgica.

Um achado muito relevante deste estudo foi o maior número de descritores da dimensão afetivo/motivacional na avaliação da dor pelo questionário de McGill, no grupo com DNWO. A mesma tendência foi observada na pontuação do índice de dor para a dimensão afetivo/motivacional. O grupo com DRDP do estudo DoPaMiP também apresentou esta relação quando comparado ao grupo com DNRDP (NÈGRE-PAGÈS et al., 2008). Esse resultado pode estar relacionado com a hipótese da disfunção dopaminérgica da via mesocorticolímbica, relacionada à dimensão afetivo/motivacional da dor (JARCHO et al., 2012), ao sistema ativador reticular ascendente, à modulação central da percepção dolorosa e ao sistema de recompensa, relacionado ao comportamento de adição ou, ainda, a anedonia nos quadros depressivos (FINAN; SMITH, 2013).

Lesões da área tegmental ventral podem aumentar a sensibilidade à dor, enquanto a estimulação elétrica da mesma área produz analgesia (SOTRES-BAYÓN et al., 2001). Um estudo com tomografia por emissão de pósitrons mostrou aumento da ativação na região da ínsula, córtex pré-frontal e córtex cingulado anterior durante

o período *OFF* (BREFEL-COURBON et al., 2005), áreas do sistema límbico associadas com a dimensão afetivo/motivacional da dor (POTVIN; GRIGNON; MARCHAND, 2009). Ou seja, a degeneração dos neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral pode reduzir os limiares sensitivos da dor, e, simultaneamente, ativar estruturas do sistema límbico, relacionadas com a percepção desagradável da dor.

Apesar dos resultados deste estudo se apresentarem estatisticamente significativos, o baixo número da amostra comprometeu o poder estatístico observado na maior parte dos casos. No entanto, a maior pontuação na parte IV da UPDRS no grupo com dor crônica, a presença de WO como fator de risco para dor crônica e a maior pontuação na dimensão afetiva do questionário de McGill apresentaram poder estatístico próximo de 80%. Espera-se que esses resultados estimulem novos estudos para avaliar essas diferenças.

7 CONCLUSÕES

1. A frequência de dor foi de 61,8% nesta amostra de pacientes com doença de Parkinson;
2. Em relação à dor crônica e os achados clínicos da doença de Parkinson:
 - a. Não houve correlação da dor com o estadiamento, sintomas motores, tempo de doença ou tempo de uso da levodopa;
 - b. Houve uma maior pontuação na parte IV da UPDRS no grupo de pacientes com dor crônica, relacionando a dor a uma maior incidência de complicações do tratamento neste grupo;
3. Em relação à dor no *wearing off*.
 - a. A presença de *wearing off* foi fator de risco para o desenvolvimento de dor crônica;
 - b. Houve grande resposta à levodopa do grupo com dor no *wearing off*, reforçando a hipótese de característica dopaminérgica da dor neste grupo.
 - c. Houve uma maior pontuação na dimensão afetiva da dor no grupo com dor no *wearing off*, o que reforça o papel da dopamina na percepção afetiva da dor.

REFERÊNCIAS

- AARSLAND, D. et al. Depression in Parkinson disease—epidemiology, mechanisms and management. **Nature Reviews Neurology**, v. 8, n. 1, p. 35–47, 26 dez. 2011.
- ALLEN, N. E. et al. The Association Between Parkinson's Disease Motor Impairments and Pain. **Pain Medicine**, p. n/a–n/a, set. 2015.
- AQUINO, C. C.; FOX, S. H. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. **Movement Disorders**, v. 30, n. 1, p. 80–89, 2015.
- ARIAS-CARRIÓN, O. et al. Dopaminergic reward system: a short integrative review. **International archives of medicine**, v. 3, p. 24, 2010.
- ATTAL, N. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. **European Journal of Neurology**, v. 17, n. 9, p. 1113–1123, 2010.
- BARBOSA, E. R.; SALLEM, F. A. S. Doença de Parkinson - Diagnóstico. **Revista Neurociencias**, v. 13, n. 3, p. 158–165, 2005.
- BARBOSA, M. T. et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study). **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 21, n. 6, p. 800–8, jun. 2006.
- BARONE, P. et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 24, n. 11, p. 1641–1649, 15 ago. 2009.
- BEISKE, A. G. et al. Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. **Pain**, v. 141, n. 1, p. 173–177, jan. 2009.
- BENBIR, G. et al. A hospital-based study: risk factors in development of motor complications in 555 Parkinson's patients on levodopa therapy. **Clinical neurology and neurosurgery**, v. 108, n. 8, p. 726–32, dez. 2006.
- BENNETT, M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. **Pain**, v. 92, n. 1-2, p. 147–57, maio 2001.
- BERG, D. et al. Changing the research criteria for the diagnosis of Parkinson's disease: obstacles and opportunities. **The Lancet. Neurology**, v. 12, n. 5, p. 514–24, maio 2013.
- BRAAK, H. et al. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). **Journal of neurology**, v. 249 Suppl , p. III/1–5, out. 2002.
- BREFEL-COURBON, C. et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 20, n. 12, p. 1557–63, dez. 2005.
- BURKE, A. L. J.; MATHIAS, J. L.; DENSON, L. A. Psychological functioning of people living with chronic pain: A meta-analytic review. **British Journal of Clinical Psychology**, v. 54, n. 3, p. 345–360, set. 2015.

CAMARGO, C. H. F.; TEIVE, H. A. G. Evolução do conceito de distonia. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 72, n. 7, p. 559–561, 2014.

CARDOSO, F. Fisiopatologia de flutuações e discinesias induzidas por levodopa em doença de Parkinson. In: ANDRADE, L. A. F. et al. (Eds.). **Doença de Parkinson: Estratégias Atuais de Tratamento**. 4. ed. São Paulo: Omnifarma, 2014. p. 105–123.

CHAUDHURI, K. R. et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 25, n. 6, p. 704–9, 30 abr. 2010.

CHAUDHURI, K. R. et al. King's Parkinson's disease pain scale, the first scale for pain in PD: An international validation. **Movement Disorders**, v. 30, n. 12, p. 1623–1631, 11 out. 2015.

CHEON, S.-M. et al. Non-Motor Off Symptoms in Parkinson's Disease. **Journal of Korean Medical Science**, v. 24, n. 2, p. 311, 2009.

CHOU, K. L. In the clinic. Parkinson disease. **Annals of internal medicine**, v. 157, n. 9, p. ITC5–1 – ITC5–16, 6 nov. 2012.

CHOU, K. L. **Clinical manifestations of Parkinson disease**. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 7 jul. 2015.

CONNOLLY, B. S.; LANG, A. E. Pharmacological Treatment of Parkinson Disease. **JAMA**, v. 311, n. 16, p. 1670, 23 abr. 2014.

CONTE, A. et al. Pathophysiology of somatosensory abnormalities in Parkinson disease. **Nature reviews. Neurology**, v. 9, n. 12, p. 687–97, dez. 2013.

CORDIVARI, C. et al. Treatment of dystonic clenched fist with botulinum toxin. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 16, n. 5, p. 907–13, set. 2001.

CORIOLOANO, M. DAS G. W. DE S. et al. Pain characterization in patients with Parkinson's disease. **Revista Dor**, v. 15, n. 2, p. 78–82, 2014.

COSTA, F. H. D. R. et al. Depression in Parkinson's disease: diagnosis and treatment. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 70, n. 8, p. 617–620, 2012.

CURY, R. G. et al. Effects of deep brain stimulation on pain and other nonmotor symptoms in Parkinson disease. **Neurology**, v. 83, n. 16, p. 1403–9, 14 out. 2014.

CURY, R. G. et al. Sensory abnormalities and pain in Parkinson disease and its modulation by treatment of motor symptoms. **European Journal of Pain**, n. September, p. n/a–n/a, jun. 2015.

DEFAZIO, G. et al. Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study. **Archives of Neurology**, v. 65, n. 9, p. 1191–1194, 1 set. 2008.

DEFAZIO, G. et al. The epidemiology of pain in Parkinson's disease. **Journal of neural transmission**, v. 120, n. 4, p. 583–6, abr. 2013.

DEFAZIO, G.; TINAZZI, M.; BERARDELLI, A. How pain arises in Parkinson's disease? **European journal of neurology**, v. 20, n. 12, p. 1517–23, dez. 2013.

DEN BROK, M. G. H. E. et al. Apathy in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 30, n. 6, p. 759–69, maio 2015.

DEUSCHL, G. et al. The pathophysiology of parkinsonian tremor: a review. **Journal of neurology**, v. 247 Suppl , p. V33–48, set. 2000.

DEXTER, D. T.; JENNER, P. Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 62, p. 132–144, set. 2013.

DJALDETTI, R. et al. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. **Neurology**, v. 62, n. 12, p. 2171–5, 22 jun. 2004.

EHRT, U.; LARSEN, J. P.; AARSLAND, D. Pain and its relationship to depression in Parkinson disease. **The American journal of geriatric psychiatry**, v. 17, n. 4, p. 269–75, abr. 2009.

FAHN, S.; BRESSMAN, S. B. Should levodopa therapy for Parkinsonism be started early or late? Evidence against early treatment. **The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques**, v. 11, n. 1 Suppl, p. 200–5, fev. 1984.

FASANO, A. et al. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. **The Lancet. Neurology**, v. 14, n. 6, p. 625–639, jun. 2015.

FIL, A. et al. Pain in Parkinson disease: a review of the literature. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 19, n. 3, p. 285–94, 2013.

FINAN, P. H.; SMITH, M. T. The comorbidity of insomnia, chronic pain, and depression: Dopamine as a putative mechanism. **Sleep Medicine Reviews**, v. 17, n. 3, p. 173–183, jun. 2013.

FORD, B. et al. Oral and genital pain syndromes in Parkinson's disease. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 11, n. 4, p. 421–6, jul. 1996.

FORD, B. Pain in Parkinson's disease. **Clinical Neuroscience**, v. 5, n. 2, p. 63–72, jan. 1998.

FORD, B. Pain in Parkinson's disease. **Movement disorders**, v. 25 Suppl 1, n. July 2010, p. S98–103, jan. 2010.

GARCIA-RUIZ, P. J.; CHAUDHURI, K. R.; MARTINEZ-MARTIN, P. Non-motor symptoms of Parkinson's disease A review from the past. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 338, n. 1-2, p. 30–33, 2014.

GIUFFRIDA, R. et al. Pain in Parkinson's disease. **Revue neurologique**, v. 161, n. 4, p. 407–18, abr. 2005.

GOETZ, C. G. et al. Pain in Parkinson's disease. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 1, n. 1, p. 45–9, jan. 1986.

GOETZ, C. G. et al. Relationships among pain, depression, and sleep alterations in Parkinson's disease. **Advances in neurology**, v. 45, p. 345–7, jan. 1987.

- GOETZ, C. G. et al. Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. **Movement Disorders**, v. 23, n. 15, p. 2129–2170, 2008.
- GREENBAUM, L. et al. Contribution of genetic variants to pain susceptibility in Parkinson disease. **European journal of pain**, v. 16, n. 9, p. 1243–50, out. 2012.
- HA, A. D.; JANKOVIC, J. Pain in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 27, n. 4, p. 485–491, abr. 2012.
- HAINLINE, B. Chronic pain: Physiological, diagnostic, and management considerations. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 28, n. 3 SPEC. ISS., p. 713–735, 2005.
- HALLETT, M. Parkinson revisited: pathophysiology of motor signs. **Advances in neurology**, v. 91, p. 19–28, jan. 2003.
- HANAGASI, H. A. et al. Pain is common in Parkinson's disease. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 113, n. 1, p. 11–13, 2011.
- HAUSER, R. A.; MCDERMOTT, M. P.; MESSING, S. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease. **Archives of neurology**, v. 63, n. 12, p. 1756–60, dez. 2006.
- HELY, M. A. et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 23, n. 6, p. 837–44, 30 abr. 2008.
- HOEHN, M. M.; YAHR, M. D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. **Neurology**, v. 17, n. 5, p. 427–42, maio 1967.
- HUGHES, A J. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 55, n. 3, p. 181–184, 1992.
- HUGHES, A. J.; DANIEL, S. E.; LEES, A. J. The clinical features of Parkinson's disease in 100 histologically proven cases. **Advances in neurology**, v. 60, p. 595–9, jan. 1993.
- IASP TASK FORCE ON TAXONOMY. **Classification of Chronic Pain**. Second ed. Seattle: IASP Press, 2012.
- JARCHO, J. M. et al. Pain, affective symptoms, and cognitive deficits in patients with cerebral dopamine dysfunction. **Pain**, v. 153, n. 4, p. 744–54, abr. 2012.
- JAVOY-AGID, F.; AGID, Y. Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson disease? **Neurology**, v. 30, n. 12, p. 1326–30, dez. 1980.
- JURI, C.; RODRIGUEZ-OROZ, M.; OBESO, J. A. The pathophysiological basis of sensory disturbances in Parkinson's disease. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 289, n. 1-2, p. 60–65, 2010.
- JURI-CLAVERIA, C. et al. [Risk factors associated with the development of motor complications in Parkinson's disease. A study in a Chilean population]. **Revista de neurologia**, v. 45, n. 2, p. 77–80, jan. 2007.
- KALIA, L. V; LANG, A. E. Parkinson's disease. **The Lancet**, v. 386, n. 9996, p. 896–912, 29 abr. 2015.

KETHARANATHAN, T. et al. Major depressive disorder in Parkinson's disease: a cross-sectional study from Sri Lanka. **BMC Psychiatry**, v. 14, n. 1, p. 278, 30 dez. 2014.

KIM, Y. E.; JEON, B. S. Musculoskeletal problems in Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission**, v. 120, n. 4, p. 537–542, 2013.

KUŁAKOWSKA, A. et al. [Wearing off phenomenon presenting with features of paroxysmal abdominal pain]. **Neurologia i neurochirurgia polska**, v. 37 Suppl 5, p. 197–202, jan. 2003.

LEE, M. A. et al. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. **Journal of pain and symptom management**, v. 32, n. 5, p. 462–9, nov. 2006.

LEENTJENS, A. F. G. et al. The validity of the Hamilton and Montgomery-Asberg depression rating scales as screening and diagnostic tools for depression in Parkinson's disease. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 15, n. 7, p. 644–649, jul. 2000.

LETRO, G. H.; QUAGLIATO, E. M. A. B.; VIANA, M. A. **Pain in Parkinson's disease** *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12761634>>

LIM, S.-Y. et al. Do dyskinesia and pain share common pathophysiological mechanisms in Parkinson's disease? **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 23, n. 12, p. 1689–95, 15 set. 2008.

LIN, C.-H. et al. Preceding pain symptoms and Parkinson's disease: a nationwide population-based cohort study. **European journal of neurology**, v. 20, n. 10, p. 1398–404, out. 2013.

LIN, X.-J. et al. A clinical survey of pain in Parkinson's disease in Eastern China. **International Psychogeriatrics**, v. 28, n. 02, p. 283–289, 7 fev. 2016.

MARQUES, A. et al. Central pain modulation after subthalamic nucleus stimulation: A crossover randomized trial. **Neurology**, v. 81, n. 7, p. 633–40, 13 ago. 2013.

MELO, L. M.; CHIEN, H. F.; BARBOSA, E. R. Identification of wearing-off manifestations (reduction of levodopa effect) in Parkinson's disease using specific questionnaire and comparison of the results with routine ambulatory evaluations. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 68, n. 4, p. 506–510, 2010.

MELZACK, R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. **Pain**, v. 1, n. 3, p. 277–99, set. 1975.

MONTGOMERY, S. A.; ASBERG, M. New Depression Scale Designed to Be Sensitive to Change. **British Journal of Psychiatry**, v. 134, n. Apr, p. 382–389, 1979.

MUNHOZ, R. P. et al. Non-motor signs in Parkinson's disease: a review. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 73, n. 5, p. 454–62, maio 2015.

MYLIUS, V. et al. Pain in Parkinson's Disease: Current Concepts and a New Diagnostic Algorithm. **Movement Disorders Clinical Practice**, n. AUGUST, p. n/a–n/a, ago. 2015.

- NANDHAGOPAL, R. et al. Response to heat pain stimulation in idiopathic Parkinson's disease. **Pain medicine (Malden, Mass.)**, v. 11, n. 6, p. 834–40, jun. 2010.
- NEBE, A.; EBERSBACH, G. Pain intensity on and off levodopa in patients with Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 24, n. 8, p. 1233–1237, 15 jun. 2009.
- NÈGRE-PAGÈS, L. et al. Chronic pain in Parkinson's disease: The cross-sectional French DoPaMiP survey. **Movement Disorders**, v. 23, n. 10, p. 1361–1369, 2008.
- NOLANO, M. et al. Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation. **Brain : a journal of neurology**, v. 131, n. Pt 7, p. 1903–11, jul. 2008.
- OAKLANDER, A. L. et al. Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. **Pain**, v. 154, n. 11, p. 2310–2316, nov. 2013.
- OBESO, J. A. et al. The basal ganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations. **Annals of neurology**, v. 64 Suppl 2, p. S30–46, dez. 2008.
- OLANOW, C. W. Levodopa: effect on cell death and the natural history of Parkinson's disease. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 30, n. 1, p. 37–44, jan. 2015.
- OLANOW, C. W.; WATTS, R. L.; KOLLER, W. C. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. **Neurology**, v. 56, n. 11 Suppl 5, p. S1–S88, jun. 2001.
- PARKINSON, J. **An Essay on the Shaking Palsy**. London: Sherwood, Neely, and Jones, 1817.
- PIMENTA, C. A.; TEIXEIRA, M. J. Questionário de dor McGill: proposta de adaptação para a língua Portuguesa. **Revista da Escola de Enfermagem da U S P**, v. 30, n. 3, p. 473–483, 1996.
- POLITIS, M. et al. Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 25, n. 11, p. 1646–51, 15 ago. 2010.
- PONT-SUNYER, C. et al. The Onset of Nonmotor Symptoms in Parkinson's disease (The ONSET PD Study). **Movement disorders**, v. 30, n. 2, p. 229–37, 1 dez. 2015.
- POSTUMA, R. B. et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 27, n. 5, p. 617–26, 15 abr. 2012.
- POTVIN, S.; GRIGNON, S.; MARCHAND, S. Human evidence of a supra-spinal modulating role of dopamine on pain perception. **Synapse**, v. 63, n. 5, p. 390–402, 2009.
- PRADO, R. C. P. DO; BARBOSA, E. R. Depression in Parkinson's disease: study of 60 cases. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 63, n. 3B, p. 766–71, set. 2005.
- QUINN, N. Parkinsonism-recognition and differential diagnosis. **BMJ**, v. 310, n. 6977, p. 447–52, 18 fev. 1995.

- QUINN, N. P. et al. Painful Parkinson's disease. **Lancet (London, England)**, v. 1, n. 8494, p. 1366–9, 14 jun. 1986.
- RANA, A. Q. et al. Association of pain, Parkinson's disease, and restless legs syndrome. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 327, n. 1-2, p. 32–34, 2013a.
- RANA, A. Q. et al. A cross-sectional study investigating clinical predictors and physical experiences of pain in Parkinson's disease. **Functional neurology**, v. 28, n. 4, p. 297–304, jan. 2013b.
- RANA, A. Q. et al. Pain in Parkinson's disease: analysis and literature review. **Clinical neurology and neurosurgery**, v. 115, n. 11, p. 2313–7, nov. 2013c.
- RANA, A. Q.; DEPRADINE, J. Abdominal pain: a symptom of levodopa end of dose wearing off in Parkinson's disease. **The West Indian medical journal**, v. 60, n. 2, p. 223–4, mar. 2011.
- REIJNDERS, J. S. A. M. et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 23, n. 2, p. 183–9; quiz 313, 30 jan. 2008.
- RICHARD, I. H. Anxiety disorders in Parkinson's disease. **Advances in neurology**, v. 96, p. 42–55, jan. 2005.
- RIZOS, A. et al. Characterizing motor and non-motor aspects of early-morning off periods in Parkinson's disease: An international multicenter study. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 20, n. 11, p. 1231–1235, 2014.
- ROH, J. H. et al. The relationship of pain and health-related quality of life in Korean patients with Parkinson's disease. **Acta neurologica Scandinavica**, v. 119, n. 6, p. 397–403, jun. 2009.
- SANTOS, J. G.; CHIEN, H. F.; BARBOSA, E. R. Specificity and sensibility of 9-Items Wearing-off Questionnaire in Brazilian Parkinson disease patient sample. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 72, n. 11, p. 867–873, 2014.
- SCHESTATSKY, P. et al. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. **Neurology**, v. 69, n. 23, p. 2162–9, 4 dez. 2007.
- SCHESTATSKY, P. et al. Brazilian Portuguese Validation of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs for Patients with Chronic Pain. **Pain Medicine**, v. 12, n. 10, p. 1544–1550, 2011.
- SCHRAG, A. Quality of life and depression in Parkinson's disease. **Journal of the neurological sciences**, v. 248, n. 1-2, p. 151–7, 25 out. 2006.
- SCHRAG, A. et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. **Movement Disorders**, v. 22, n. 8, p. 1077–1092, 15 jun. 2007.
- SCOTT, R. M. et al. Progression of unilateral tremor and rigidity in Parkinson's disease. **Neurology**, v. 20, n. 7, p. 710–4, jul. 1970.
- SEKI, M. et al. Clinical features and varieties of non-motor fluctuations in Parkinson's disease: A Japanese multicenter study. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 19, n. 1, p. 104–108, 2013.
- SERRATRICE, G.; MICHEL, B. Pain in Parkinson's disease patients. **Revue du rhumatisme (English ed.)**, v. 66, n. 6, p. 331–8, jun. 1999.

SKOGAR, O. et al. Parkinson's disease patients' subjective descriptions of characteristics of chronic pain, sleeping patterns and health-related quality of life. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 8, p. 435–42, jan. 2012.

SOTRES-BAYÓN, F. et al. Lesion and electrical stimulation of the ventral tegmental area modify persistent nociceptive behavior in the rat. **Brain research**, v. 898, n. 2, p. 342–9, 20 abr. 2001.

STACY, M. et al. Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 20, n. 6, p. 726–33, jun. 2005.

STACY, M.; HAUSER, R. Development of a patient questionnaire to facilitate recognition of motor and non-motor wearing-off in Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission**, v. 114, n. 2, p. 211–217, 2007.

STOCCHI, F. et al. Early DEtection of wEaring off in Parkinson disease: the DEEP study. **Parkinsonism & related disorders**, v. 20, n. 2, p. 204–11, fev. 2014.

STORCH, A. et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: Severity and correlation with motor complications. **Neurology**, v. 80, p. 800–809, 2013.

TEIVE, H. A. G.; MUNHOZ, R. P. Postural instability in Parkinson's disease - 120 years after Charcot's death. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 72, n. 8, p. 633–635, ago. 2014.

THE PARKINSON STUDY GROUP. Levodopa and the Progression of Parkinson's Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 24, p. 2498–2508, 9 dez. 2004.

THENGANATT, M. A.; JANKOVIC, J. Parkinson disease subtypes. **JAMA neurology**, v. 71, n. 4, p. 499–504, 2014.

TINAZZI, M. et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 77, n. 7, p. 822–5, 20 jul. 2006.

TORBEY, E.; PACHANA, N. A.; DISSANAYAKA, N. N. W. Depression rating scales in Parkinson's disease: A critical review updating recent literature. **Journal of affective disorders**, v. 184, p. 216–24, 2015.

ÜÇEYLER, N. et al. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. **Brain : a journal of neurology**, v. 136, n. Pt 6, p. 1857–67, jun. 2013.

VALKOVIC, P. et al. Pain in Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Study of Its Prevalence, Types, and Relationship to Depression and Quality of Life. **Plos One**, v. 10, n. 8, p. e0136541, 2015.

WALLACE, V. C. J.; CHAUDHURI, K. R. Unexplained lower limb pain in Parkinson's disease: A phenotypic variant of "painful Parkinson's disease". **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 20, n. 1, p. 122–124, 2014.

WARREN OLANOW, C. et al. Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 28, n. 8, p. 1064–71, jul. 2013.

WASNER, G.; DEUSCHL, G. Pains in Parkinson disease—many syndromes under one umbrella. **Nature Reviews Neurology**, v. 8, n. 5, p. 284–294, 2012.

WEINTRAUB, D. et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. **Archives of neurology**, v. 67, n. 5, p. 589–95, maio 2010.

WEINTRAUB, D.; STERN, M. B. Psychiatric complications in Parkinson disease. **The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry**, v. 13, n. 10, p. 844–51, out. 2005.

WIRDEFELDT, K. et al. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. **European journal of epidemiology**, v. 26 Suppl 1, p. S1–58, jun. 2011.

ZAROW, C. et al. Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson diseases. **Archives of neurology**, v. 60, n. 3, p. 337–41, mar. 2003.

ZHANG, L. et al. [Association between mutations of SCN9A gene and pain related to Parkinsonism]. **Zhonghua yi xue yi chuan xue za zhi = Zhonghua yixue yichuanxue zazhi = Chinese journal of medical genetics**, v. 30, n. 1, p. 17–20, fev. 2013.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do Projeto: “Avaliação clínica de pacientes com dor no período de *wearing off* do tratamento com levodopa para doença de Parkinson no Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais.”

Responsável: Prof. Dr Carlos Henrique Ferreira Camargo

Investigadores : Marcelo Machado Ferro, Marcelo Rezende Young Blood e Camila Medyk

Locais da Pesquisa: Hospital Regional Universitário dos Campos Gerais e UEPG

Endereço e telefone: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, 4748. UEPG – Campus Uvaranas, 3222-6659.

PROPÓSITO DA INFORMAÇÃO AO PACIENTE E DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa, coordenada por um profissional de saúde agora denominado pesquisador. Para poder participar, é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entende. Por favor, peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não entenda claramente.

O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para participar no estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos caso queira participar. Você só deve participar do estudo se você quiser. Você pode se recusar a participar ou se retirar deste estudo a qualquer momento.

PROPÓSITO DO ESTUDO

Pretendemos fazer uma avaliação clínica dos pacientes com dor durante o período de *wearing off* no tratamento com LEVODOPA no ambulatório de Neurologia do Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais Dr. Wallace Thadeu de Mello e Silva (HURCG).

Esse período com nome esquisito em inglês, *wearing off*, nada mais é do que aquela parte do dia quando vai acabando o efeito da levodopa e você não se sente bem, não vê a hora de tomar o próximo comprimido.

SELEÇÃO

Serão selecionados pacientes com Doença de Parkinson confirmada que estejam em acompanhamento no ambulatório de Neurologia do Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais Dr. Wallace Thadeu de Mello e Silva (HURCG).

PROCEDIMENTOS

Você será sempre avaliado em uma consulta de rotina no Serviço de neurologia no ambulatório de doenças degenerativas do Hospital Regional Universitário, não atrapalhando o andamento do tratamento determinado para sua doença. É fundamental que você não falte à consulta agendada.

Será pedido que você venha à consulta sem tomar o remédio para Doença de Parkinson pela manhã. Você será submetido a um exame clínico semelhante aos exames que você já passou antes. Você tomará o remédio que sempre toma na frente de um pesquisador. Ele examinará você quatro vezes em intervalos de meia hora ou uma hora nas próximas quatro horas.

Se durante o exame você tiver tonturas, enjoos, dores, movimentos diferentes, ou vontade de desmaiar avise o médico imediatamente. Ele vai parar de examiná-lo e tomar providências para você sentir-se melhor.

Se estiver com muito tremor ou muito rígido não fique preocupado. Logo após o início do exame clínico você logo irá tomar o remédio normalmente e os sintomas irão passar.

É muito importante sua participação. Você está ajudando no melhor entendimento do porquê de alguns pacientes com doenças de Parkinson ficarem com tanta dor ou com tanto mal-estar quando a dose do remédio vai passando.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA:

Sua decisão em participar deste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar no estudo. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você não será punido ou perderá qualquer benefício ao qual você tem direito.

Universidade Estadual de Ponta Grossa

Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas

CUSTOS

Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo. Os exames serão feitos todos gratuitamente.

PAGAMENTO PELA PARTICIPAÇÃO

Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação neste estudo.

PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS REGISTROS:

Os médicos pesquisadores irão coletar informações sobre você. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer circunstância.

Você tem direito de acesso aos seus dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

CONTATO PARA PERGUNTAS

Se você ou seus parentes tiver (em) alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o Dr. Carlos Henrique Ferreira Camargo, no Hospital Regional Universitário, toda terça-feira pela manhã, no ambulatório, ou pelo telefone 42-3026-2627. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (COEP) da Universidade Estadual de Ponta Grossa, pelo telefone: (42) 3220.3108. A COEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE:

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito. Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

NOME DO PACIENTE	ASSINATURA	DATA
NOME DO RESPONSÁVEL (Se incapacitado)	ASSINATURA	DATA
NOME DO INVESTIGADOR (Pessoa que aplicou o TCLE)	ASSINATURA	DATA

COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS
 Av.: Gen. Carlos Cavalcanti, 4748 CEP: 84030-900 Bloco M, Sala 12
 Campus Uvaranas Ponta Grossa Fone: (42) 3220.3108 e-mail: seccoep@uegp.br

APÊNDICE B – Parecer Consubstanciado do CEP

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
PONTA GROSSA - UEPG**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação clínica de pacientes com dor no período de wearing off do tratamento com levodopa para doença de Parkinson no Serviço de Neurologia do Hospital Universitário dos Campos Gerais.

Pesquisador: Carlos Henrique Ferreira Camargo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 22711413.1.0000.0105

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Ponta Grossa

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 572.605

Data da Relatoria: 27/03/2014

Apresentação do Projeto:

O parkinsonismo ou síndrome acinético-rígida é a síndrome neurológica caracterizada por rigidez, bradicinesia, tremor em repouso e instabilidade postural, sendo necessária a presença de dois dos citados. A principal causa de parkinsonismo é Doença de Parkinson, seguido do Parkinsonismo induzido por medicamento. Provavelmente, um maior número de pacientes no nosso meio tem como causa de parkinsonismo secundário o parkinsonismo relacionado a medicamentos, quando comparado a outras séries devido o uso abusivo de bloqueadores de canal de cálcio e o difícil acompanhamento em consultas regulares dos pacientes com problemas psiquiátricos que usam neurolépticos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar as características da dor do fenômeno wearing off em pacientes com DP tratados no ambulatório de Neurologia do HURCG.

Objetivo Secundário:

- Avaliar as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes que apresentam dor durante o fenômeno wearing off no tratamento da DP com levodopa no ambulatório de Neurologia do HURCG.-
Comparar as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com wearing off da

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748 bl M sala 12
Bairro: CEP: 84.030-900
UF: PR **Município:** PONTA GROSSA
Telefone: (42-)3220-3108 **Fax:** (42-)3220-3102 **E-mail:** seccoe@uepg.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA - UEPG



Continuação do Parecer: 572.605

levodopaterapia com os pacientes com DP sem o fenômeno wearing off. - Comparar as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com sintomas não motores daqueles com sintomas motores clássicos no período de wearing off da levodopaterapia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Será realizado um estudo retrospectivo, tipo caso-controle, com análise de prontuários de pacientes com DP atendidos no ambulatório de Neurologia do HURCG desde a sua fundação em 2010 até junho de 2013. A partir dessa revisão, serão selecionados pacientes apresentando fenômeno wearing off para uma análise transversal com relação aos sintomas dolorosos.

Critério de Inclusão:

a) Paciente com DP com diagnóstico confirmado pelos Critérios do Banco de Cérebro de Londres (Uk Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria) a partir dos dados obtidos nos prontuários; b) pacientes em uso de levodopa.

Critério de Exclusão:

a) Pacientes com prontuários incompletos ou com ausência de dados que impossibilitem a confirmação da DP, ou sua etiologia.

¿

Riscos:

Não há riscos para os pesquisadores. Como se trata de uma revisão de prontuários médicos, não haverá riscos para pacientes.

Benefícios:

- O conhecimento dos sintomas não motores e da dor no paciente em uso de levodopa com wearing off, poderá ajudar no diagnóstico mais precoce do fenômeno para possível mudança da terapia antiparkinsoniana, com o intuito de diminuir os efeitos colaterais da levodopaterapia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Será realizado um estudo observacional, retrospectivo, tipo caso-controle, com análise de prontuários de pacientes com parkinsonismo no Serviço de Neurologia do Hospital Regional Universitário dos Campos Gerais.

Na segunda etapa esses pacientes serão avaliados de forma transversal. Será realizado um estudo retrospectivo com análise de prontuários de pacientes com DP atendidos no ambulatório de Neurologia do HURCG desde a sua fundação em 2010 até junho de 2013. Os pacientes em uso de levodopa, com manifestações motoras ou não-motoras no wearing off, serão selecionados para uma avaliação de presença e caracterização de dor nesse período. Serão usadas escalas analógica

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748 bl M sala 12
Bairro: CEP: 84.030-900
UF: PR **Município:** PONTA GROSSA
Telefone: (42-)3220-3108 **Fax:** (42-)3220-3102 **E-mail:** seccoep@uepg.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
PONTA GROSSA - UEPG



Continuação do Parecer: 572.605

e visual de dor para caracterização da intensidade da dor.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentação adequada

Recomendações:

Não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Estudo sem problemas éticos, a solicitação de prazo e adição de novos membros não fere aos princípios éticos.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

PONTA GROSSA, 28 de Março de 2014

Assinador por:
ULISSES COELHO
(Coordenador)

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748 bl M sala 12
Bairro: CEP: 84.030-900
UF: PR **Município:** PONTA GROSSA
Telefone: (42-)3220-3108 **Fax:** (42-)3220-3102 **E-mail:** seccoep@uepg.br

APÊNDICE C – Questionário de Coleta de Dados

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas

Avaliação clínica de pacientes com dor no período de *wearing off* do tratamento com levodopa para doença de Parkinson no Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais

Nome			Prontuário
Data	Nascimento	Sexo	Raça
Profissão	Escolaridade		
Endereço			Telefones
Idade		Idade do início dos sintomas	
Hora da administração da levodopa		Dose administrada	

História da Doença de Parkinson:

Início dos sintomas:

- ☐ tremor ☐ bradicinesia ☐ rigidez ☐ instabilidade postural
☐ MSD ☐ MSE ☐ MID ☐ MSE

Quadro atual

Predomínio:

- ☐ tremor ☐ bradicinesia ☐ rigidez ☐ instabilidade postural
☐ MSD ☐ MSE ☐ MID ☐ MSE

Manifestações clínicas:

- ☐ Tremor em repouso:
☐ MSD ☐ MSE ☐ MID ☐ MSE ☐ mandíbula

☐ Bradicinesia:

- ☐ MSD ☐ MSE ☐ MID ☐ MSE

☐ Rigidez:

- ☐ MSD ☐ MSE ☐ MID ☐ MSE

☐ Instabilidade postural

Drogas bloqueadoras dopaminérgicas: ☐ não

☐ sim: _____

Flunarizina/Cinarizina: ☐ não

☐ sim: _____

AVC ☐ não

☐ sim: _____

Familiares com doença de Parkinson: ☐ não

☐ sim: _____

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas

Familiares com tremor essencial: ☐ não ☐ sim: _____
 Outros distúrbios do movimento associados? ☐ não ☐ sim: _____
 Comorbidades: ☐ não ☐ sim: _____

Tratamento:

Tratamentos anteriores:

☐ levodopa ☐ anticolinérgico ☐ benzodiazepínico ☐ amantadina
☐ Selegilina ☐ Antidepressivos ☐ agonista dopaminérgico ☐ outro _____

Levodopa:

Melhora com levodopa: ☐ Importante ☐ Relativa ☐ Não

Tempo de doença até o início da levodopa (meses): _____

Tempo de levodopa até o início das complicações (meses): _____

Dose da levodopa ao início das complicações: _____

Presença de discinesias? ☐ não ☐ sim: _____

Presença de flutuações? ☐ não ☐ sim: _____

Tratamento atual:

Escala de Estadiamento de Hoehn e Yahr Modificada

Estágio 0	☐	Nenhum sinal da doença
Estágio 1	☐	Doença Unilateral
Estágio 1,5	☐	Envolvimento unilateral e axial
Estágio 2	☐	Doença bilateral, sem comprometer o equilíbrio
Estágio 2,5	☐	Doença bilateral leve, recuperando no teste de puxar o paciente pelas costas
Estágio 3	☐	Doença bilateral de leve a moderada; alguma instabilidade postural, fisicamente independente
Estágio 4	☐	Incapacidade grave; ainda capaz de andar e ficar ereto sem ajuda
Estágio 5	☐	Preso à cadeira de rodas ou ao leito. Necessita de ajuda

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas

Critérios Diagnósticos do Banco de Cérebro de Londres para a Doença de Parkinson	
I)	<i>Diagnóstico da síndrome parkinsoniana</i> <i>Bradicinesia associada a pelo menos um dos seguintes:</i> a. <i>rigidez;</i> b. <i>tremor de repouso de 4-6Hz;</i> c. <i>instabilidade postural não causada por alteração visual, vestibular, cerebelar ou disfunção proprioceptiva.</i>
II)	<i>Critérios de exclusão</i> a. <i>história de isquemias cerebrais recorrentes ou evolução em escada das características parkinsonianas;</i> b. <i>traumas encefálicos de repetição;</i> c. <i>história de encefalite definida;</i> d. <i>crises oculógiras;</i> e. <i>tratamento com neurolépticos no início dos sintomas;</i> f. <i>remissão sustentada;</i> g. <i>mais de um familiar afetado;</i> h. <i>sintomas estritamente unilaterais por mais de três anos;</i> i. <i>paralisia supranuclear do olhar;</i> j. <i>sinais cerebelares;</i> k. <i>disautonomia grave precoce;</i> l. <i>demência precoce com distúrbios de memória, linguagem e praxias;</i> m. <i>sinal de Babinski;</i> n. <i>tumor cerebral ou hidrocefalia em estudo de imagem;</i> o. <i>exposição à tetra-hidropteridina (MPTP);</i> p. <i>resposta negativa à levodopa, a despeito de altas doses, na ausência de má-absorção.</i>
III)	<i>Critérios de suporte prospectivos</i> <i>Três ou mais dos seguintes para o diagnóstico:</i> a. <i>Início unilateral, acometimento assimétrico;</i> b. <i>Presença de tremor de repouso;</i> c. <i>Doença progressiva;</i> d. <i>Assimetria persistente afetando principalmente o lado de início da doença;</i> e. <i>Resposta excelente à levodopa (melhora de 70 a 100%);</i> f. <i>Resposta à levodopa por cinco anos ou mais;</i> g. <i>Discinesia induzida pela terapia com levodopa;</i> h. <i>Evolução clínica de dez anos ou mais.</i>

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas

MADRS - Escala de Depressão de Montgomery-Asberg

Nome:

Data: / /

Instruções: As avaliações devem ser baseadas em uma entrevista clínica desde questões amplamente formuladas sobre os sintomas até os mais detalhados que permitem uma avaliação precisa da gravidade. O avaliador deve decidir se a classificação encontra-se nas medidas da escala já definidas (0, 2, 4, 6) ou entre elas (1, 3, 5). É importante lembrar que só em raras ocasiões em que se encontra um paciente deprimido é que este não poderá ser avaliado através dos itens da escala. Se respostas definitivas não podem ser obtidas a partir do paciente, todas as informações relevantes, bem como as provenientes de outras fontes, devem ser utilizadas como uma base para a classificação de acordo com a prática clínica habitual. Esta escala pode ser usada para qualquer intervalo de tempo entre avaliações, seja semanal ou de outra forma, mas isto tem de ser registrado.

1. Tristeza aparente:

0 Nenhuma.

1

2 Aparenta desanimado, mas pode se descontraír sem dificuldade.

3

4 Parece triste e infeliz a maior parte do tempo.

5

6 Parece infeliz o tempo todo. Extremamente desanimado.

2. Tristeza expressa:

0 Tristeza ocasional, de acordo com a circunstância.

1

2 Triste ou desanimado, mas pode se descontraír sem dificuldade.

3

4 Sentimentos invasivos de tristeza ou melancolia. O humor ainda é influenciado por circunstâncias externas.

5

6 Tristeza contínua ou invariável, angústia ou desânimo.

3. Tensão interna:

0 Calmo. Tensão interna apenas passageira.

1

2 Sentimentos ocasionais de irritabilidade e de mal-estar mal definido.

3

4 Sentimentos contínuos de tensão interna ou pânico intermitente que só pode ser superado com dificuldade.

5

6 Medo ou angústia permanente. Pânico invasor.

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas

4. Redução do sono:

- 0 Dorme como de costume.
- 1
- 2 Leve dificuldade para dormir, ou sono levemente reduzido, leve ou agitado.
- 3
- 4 Sono reduzido ou interrompido em pelo menos duas horas.
- 5
- 6 Menos de duas ou três horas de sono.

5. Redução do apetite:

- 0 Apetite normal ou aumentado.
- 1
- 2 Apetite levemente reduzido.
- 3
- 4 Falta de apetite. Alimentos sem gosto.
- 5
- 6 Só come se for persuadido.

6. Dificuldades de concentração:

- 0 Não há dificuldade de concentração.
- 1
- 2 Dificuldades ocasionais para prestar atenção.
- 3
- 4 Dificuldades para se concentrar e manter sua atenção, o que reduz a capacidade para a leitura ou para sustentar uma conversa.
- 5
- 6 Incapaz de ler ou de conversar sem uma grande iniciativa.

7. Fadiga:

- 0 Quase nenhuma dificuldade para iniciar algo; sem lentidão.
- 1
- 2 Dificuldades para iniciar atividades.
- 3
- 4 Dificuldades para iniciar atividades rotineiras simples, que são efetuadas com esforço.
- 5
- 6 Grande esgotamento. Incapaz de fazer nada sem ajuda.

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas

8. Incapacidade para sentir:

0 Interesse normal pelo mundo externo e pelas pessoas.

1

2 Capacidade reduzida para obter prazer com seus interesses habituais.

3

4 Perda de interesse pelo mundo externo. Perda de sentimentos pelos amigos e conhecidos.

5

6 Sentimento de estar paralisada emocionalmente, incapacidade para sentir raiva, tristeza ou prazer, e impossibilidade completa ou mesmo dolorosa de sentir algo pelos parentes e amigos próximos.

9. Pensamentos pessimistas:

0 Não há ideias pessimistas.

1

2 Ideias intermitentes de fracasso, de autoacusação ou de autodepreciação.

3

4 Autoacusações persistentes ou ideias de culpa ou de pecado definitivas, mas ainda racionais. Pessimismo crescente a respeito do futuro.

5

6 Ideias delirantes de destruição, remorsos ou pecado imperdoável. Autoacusações absurdas e com convicção.

10. Ideias de suicídio:

0 Aproveita a vida ou a vive como ela vem.

1

2 Cansado da vida, ideias de suicídio apenas passageiras.

3

4 Gostaria de estar morto. As ideias de suicídio são frequentes e o suicídio é considerado uma solução possível, mas sem projeto ou intenção precisa.

5

6 Projetos explícitos de suicídio se tiver oportunidade. Preparativos de suicídio.

Score total: ____/60

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas

Questionário de Wearing Off (WOQ-19)

	3h	4h	1h após
1. Tremor			
2. Dificuldade de fala			
3. Ansiedade			
4. Sudorese			
5. Alterações do humor			
6. Fraqueza			
7. Desequilíbrio			
8. Lentificação do movimento			
9. Redução da destreza			
10. Dormências			
11. Rigidez generalizada			
12. Ataques de pânico			
13. Turvação do pensamento			
14. Desconforto abdominal			
15. Cãimbras musculares			
16. Dificuldade de levantar da cadeira			
17. Sensação de calor e frio			
18. Dor			
19. Desconforto/dolorimento			

Presença de outros sintomas _____

Sintoma mais evidente _____

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas

Escala Unificada de Avaliação para Doença de Parkinson UPDRS

III – Exame motor

Fala 0 – Normal 1 – Perda discreta da expressão, do volume ou dicção 2 – comprometimento moderado. Arrastado, monótono, mas compreensível 3 – Comprometimento grave, difícil de ser entendido 4 – Incompreensível	Expressão facial 0 – normal 1 – Hipomímia mínima 2 – Diminuição pequena, mas anormal, da expressão facial 3 – Hipomímia moderada, lábios caídos/afastados por algum tempo 4 – Fácies em máscara ou fixa, com perda grave ou total da expressão facial. Lábios afastados ¼ de polegada ou mais
Tremor de repouso 0 – Ausente 1 – Presente, mas infrequente ou leve 2 – Persistente, mas de pouca amplitude. Ou moderado em amplitude mas presente de maneira intermitente 3 – Moderado em amplitude tanto na ação como mantendo uma postura 4 – Grande amplitude e presente a maior parte do tempo	Tremor postural ou de ação das mãos 0 – Ausente 1 – Leve, presente com a ação 2 – Moderado em amplitude, presente com a ação 3 – Moderado em amplitude tanto na ação como mantendo uma postura 4. – Grande amplitude, interferindo com a alimentação
Rigidez 0 – ausente 1 – Pequeno ou detectável somente quando ativado por movimentos em espelho ou outros 2 – Leve a moderado 3 – Marcante, mas pode realizar movimento completo da articulação 4 – Grave, e o movimento completo da articulação se consegue com grande dificuldade	Bater dos dedos continuamente 0 – Normal 1 – Leve lentidão e/ou redução na amplitude 2 – Comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento 3 – Comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando 4 – Realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo
Movimentos das mãos (abrir e fechar rápido) 0 – Normal 1 – Lentidão leve e/ou redução em amplitude 2 – Comprometimento moderado. Fadiga precoce bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento 3 – Comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando 4 – Realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo	Movimentos rápidos alternados das mãos 0 – Normal 1 – Lentidão leve e/ou redução em amplitude 2 – Comprometimento moderado. Fadiga precoce bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento 3 – Comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando 4 – Realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo
Agilidade da perna (calcanhar no chão) 0 – Normal 1 – Lentidão leve e/ou redução em amplitude 2 – Comprometimento moderado. Fadiga precoce bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento 3 – Comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando 4 – Realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo	Levantar de uma cadeira 0 – Normal 1 – Lento: ou pode precisar de mais de uma tentativa 2 – Levanta-se apoiando os braços na cadeira 3 – Tende a cair para trás, e pode tentar se levantar mais de uma vez, mas consegue se levantar 4 – Incapaz de levantar-se sem ajuda
Postura 0 – Normal em posição ereta 1 – Não bem ereto, levemente curvado para frente; pode ser normal para pessoas mais velhas 2 – Moderadamente curvado para frente, definitivamente anormal, pode inclinar-se um pouco para os lados 3 – Acentuadamente curvado para frente com cifose, inclinação moderada para um dos lados 4 – Bem fletido com anormalidade acentuada da postura	Marcha 0 – Normal 1 – Anda lentamente; pode arrasar os pés com pequenas passadas, mas não há festinação ou propulsão 2 – Anda com dificuldade mas precisa de pouca ou nenhuma ajuda; pode apresentar alguma festinação, passos curtos, ou propulsão. 3 – Comprometimento grave da marcha, necessitando de ajuda 4 – Não consegue andar sozinho, mesmo com ajuda

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas

Estabilidade postural 0 – normal 1 – retropulsão, mas se recupera sem ajuda 2 – Ausência de resposta postural; cairia se não fosse ajudado pelo examinador 3 – Muito instável; tende a perder o equilíbrio espontaneamente 4 – Incapaz de ficar ereto sem ajuda	Bradicinesia e hipocinesia corporal 0 – Nenhum 1 – Lentidão mínima. Podia ser normal em algumas pessoas: Possível redução na amplitude 2 – Movimento definitivamente anormal 3 – Lentidão moderada. Pobreza de movimentos ou com pequena amplitude 4 – Lentidão acentuada. Pobreza de movimentos ou com pequena amplitude
--	--

Pontuação:

3h após dose inicial	
4h após dose inicial	
1h após nova dose	

IV – Complicações da terapia (última semana)

A. DISCINESIAS	
Duração. Que percentual do dia acordado apresenta discinesias? 0= nenhum 1= 25% do dia. 2= 26 - 50% do dia. 3= 51 – 75% do dia. 4= 76 – 100% do dia.	Incapacidade. Quão incapacitante é a discinesia? 0= não incapacitante. 1= incapacidade leve. 2= incapacidade moderada. 3= incapacidade grave. 4= completamente incapaz.
Discinesias dolorosas. Quão dolorosas são as discinesias? 0= não dolorosas. 1= leve. 2= moderada. 3= grave. 4= extrema.	Presença de distonia ao amanhecer. 0= não 1= sim
B. FLUTUAÇÕES CLÍNICAS	
Algum período off previsível em relação ao tempo após a dose do medicamento? 0= não 1= sim	Algum período off imprevisível em relação ao tempo após a dose do medicamento? 0= não 1= sim
Algum período off se instala subitamente? Em poucos segundos? 0= não 1= sim	Qual o percentual de tempo acordado, em um dia, o paciente está em off, em média? 0= nenhum 1= 25% do dia. 2= 26 - 50% do dia. 3= 51 – 75% do dia. 4= 76 – 100% do dia.
C. OUTRAS COMPLICAÇÕES	
O paciente apresenta anorexia, náusea ou vômito? 0= não 1= sim	O paciente apresenta algum distúrbio do sono? Insônia ou hipersonolência. 0= não 1= sim
O paciente apresenta hipotensão ortostática sintomática? 0= não 1= sim	

Pontuação:

3h após dose inicial	
----------------------	--

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas

Avaliação da Dor

No caso de existir mais de 1 tipo de dor, será considerado apenas a dor mais intensa referida pelo paciente.

Não será considerado nesta análise a queixa de dor de cabeça.

3h após dose inicial

Apresenta algum tipo de dor ou dolorimento no momento da avaliação?

- ☐ Sim: Preencha os questionários de McGill e LANSS
- ☐ Não: apresentou alguma dor nos últimos 7 dias?
 - ☐ Sim: caracterize abaixo e preencha os questionários
 - ☐ Não.

Tempo de Início da Dor (meses): _____

Duração da Dor (horas): _____

Frequência da Dor (por semana): _____

A dor surgiu junto com a doença de Parkinson? _____

A dor melhora com o uso da levodopa? _____

4h após dose inicial

Apresenta algum tipo de dor ou dolorimento no momento da avaliação?

- ☐ Sim: Preencha os questionários de McGill e LANSS
- ☐ Não.

1h após nova dose

Apresenta algum tipo de dor ou dolorimento no momento da avaliação?

- ☐ Sim: Preencha os questionários de McGill e LANSS
- ☐ Não.

Em caso de dor em momento anterior, houve alívio após nova dose de levodopa?

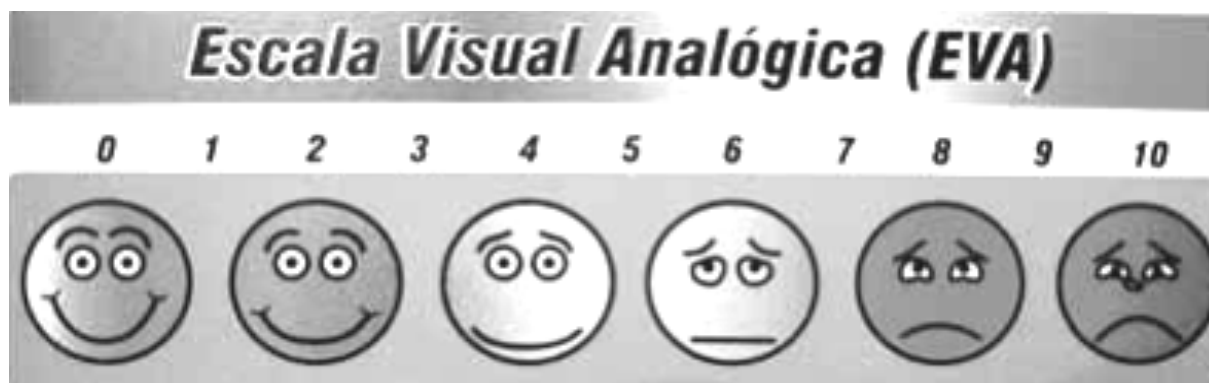
- ☐ Sim ☐ Não ☐ Não houve dor anteriormente.

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas

Questionário de Dor de McGill

ALGUMAS PALAVRAS QUE EU VOU LER DESCREVEM A SUA DOR ATUAL. DIGA-ME QUAIS PALAVRAS MELHOR DESCREVEM A SUA DOR. NÃO ESCOLHA AQUELAS QUE NÃO SE APLICAM. ESCOLHA SOMENTE UMA PALAVRA DE CADA GRUPO, A MAIS ADEQUADA PARA A DESCRIÇÃO DE SUA DOR.

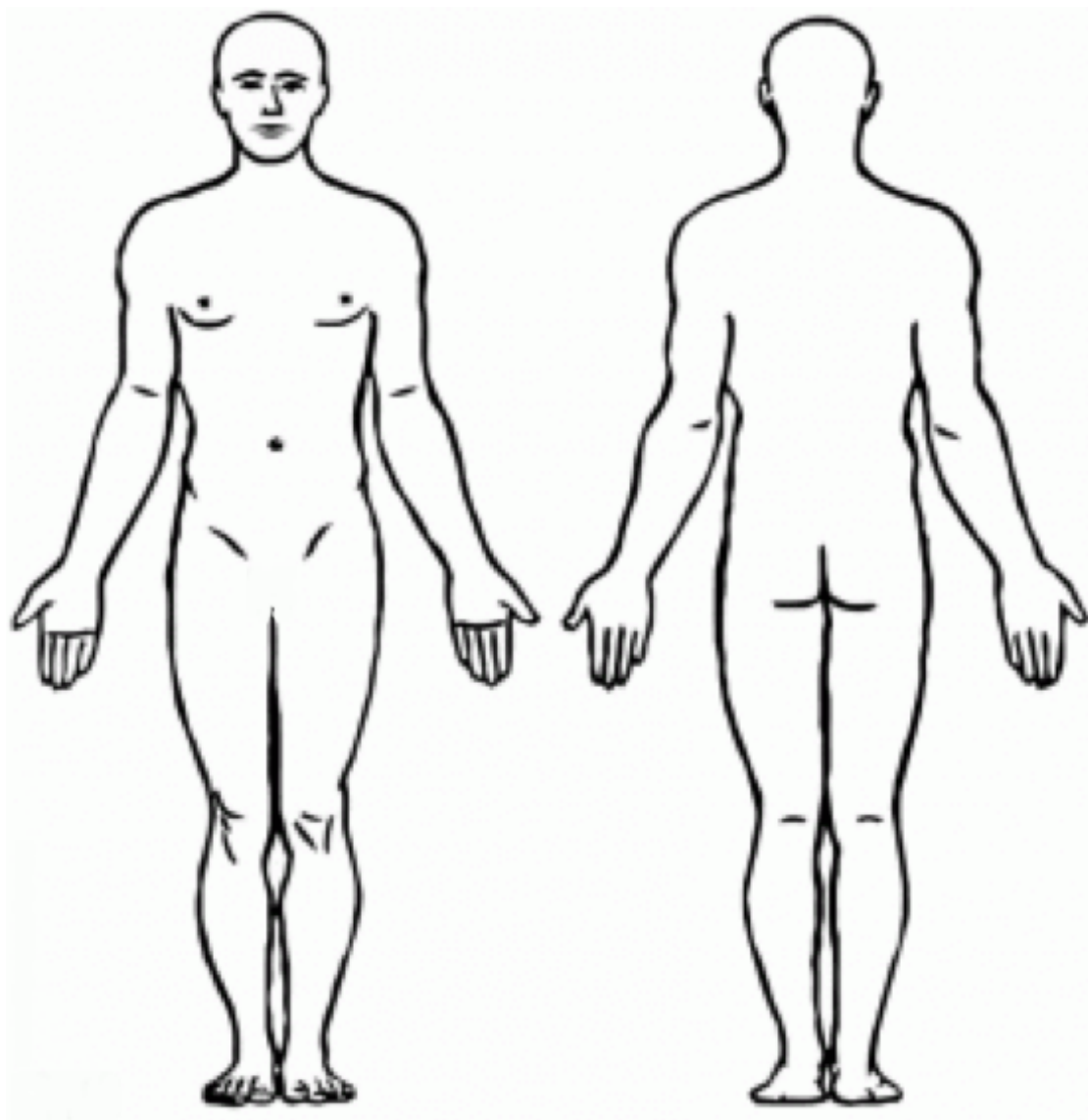
1. ☐ 1-Vibração ☐ 2-Tremor ☐ 3-Pulsante ☐ 4-Latejante ☐ 5-Como Batida ☐ 6-Como Pancada	6. ☐ 1-Fisgada ☐ 2-Puxão ☐ 3-Torção	12. ☐ 1-Enjoada ☐ 2-Sufocante	18. ☐ 1-Aperta ☐ 2-Adormece ☐ 3-Repuxa ☐ 4-Espreme ☐ 5-Rasga
2. ☐ 1-Pontada ☐ 2-Choque ☐ 3-Tiro	7. ☐ 1-Calor ☐ 2-Queimação ☐ 3-Fervente ☐ 4-Em Brasa	13. ☐ 1-Castigante ☐ 2-Atormenta ☐ 3-Cruel	19. ☐ 1-Fria ☐ 2-Gelada ☐ 3-Congelante
3. ☐ 1-Agulhada ☐ 2-Perfurante ☐ 3-Facada ☐ 4-Punhalada ☐ 5-Em lança	8. ☐ 1-Formigamento ☐ 2-Coceira ☐ 3-Ardor ☐ 4-Ferroada	14. ☐ 1-Amedrontadora ☐ 2-Apavorante ☐ 3-Aterrorizante ☐ 4-Maldita ☐ 5-Mortal	20. ☐ 1-Aborrecida ☐ 2-Dá náuseas ☐ 3-Agonizante ☐ 4-Pavorosa ☐ 5-Torturante
4. ☐ 1-Fina ☐ 2-Cortante ☐ 3-Estraçalha	9. ☐ 1-Mal localizada ☐ 2-Dolorida ☐ 3-Machucada ☐ 4-Doida ☐ 5-Pesada	15. ☐ 1-Miserável ☐ 2-Enloquecedora	Nº de Descritores ☐ 1-Sensoriais ☐ 2-Afetivos ☐ 3-Avaliativos ☐ 4-Miscelânea ☐ 5-Total
5. ☐ 1-Beliscão ☐ 2-Aperto ☐ 3-Mordida ☐ 4-Cólica ☐ 5-Esmagamento	10. ☐ 1-Sensível ☐ 2-Esticada ☐ 3-Esfolante ☐ 4-Rachando	16. ☐ 1-Chata ☐ 2-Que incomoda ☐ 3-Desgastante ☐ 4-Forte ☐ 5-Insuportável	Índice de Dor ☐ 1-Sensoriais ☐ 2-Afetivos ☐ 3-Avaliativos ☐ 4-Miscelânea ☐ 5-Total
	11. ☐ 1-Cansativa ☐ 2-Exaustiva	17. ☐ 1-Espalha ☐ 2-Irradia ☐ 3-Penetra ☐ 4-Atravessa	



3h	4h	1h após

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas

Local da dor:



Universidade Estadual de Ponta Grossa

Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas

Escala de Dor de LANSS

Esta escala de dor ajuda a determinar como os nervos que carregam a informação de dor estão funcionando. É importante obter este tipo de informação, pois ela pode ajudar na escolha de um tratamento específico para o seu tipo de dor.

A. QUESTIONÁRIO DE DOR

- Pense na dor que você vem sentindo na última semana.
- Por favor, diga se qualquer uma das características abaixo se aplica a sua dor. Responda apenas SIM ou NÃO.

1. A sua dor se parece com uma sensação estranha e desagradável na pele? Palavras do tipo “agulhadas,” “choques elétricos” e “formigamento” são as que melhor descrevem estas sensações.
 - a. NÃO—Minha dor não se parece com is [0]
 - b. SIM—Eu tenho este tipo de sensação com frequência [5]
 2. A sua dor faz com que a cor da pele dolorida mude de cor? Palavras do tipo “manchada” ou “avermelhada ou rosada” descrevem a aparência da sua pele.
 - a. NÃO—Minha dor não afeta a cor da minha pele [0]
 - b. SIM—Eu percebi que a dor faz com que minha pele mude de cor [5]
 3. A sua dor faz com a pele afetada fique sensível ao toque? A ocorrência de sensações desagradáveis e/ou dolorosas ao toque leve ou mesmo ao toque da roupa ao vestir-se descrevem esta sensibilidade anormal.
 - a. NÃO—Minha dor não faz com que minha pele fique mais sensível nesta área [0]
 - b. SIM—Minha pele é mais sensível ao toque nesta área [3]
 4. A sua dor inicia de repente, sem nenhuma razão aparente, quando você está parado? Palavras tipo “choques elétricos,” “dor em pontada” ou “dor explosiva” descrevem estas sensações.
 - a. NÃO—Minha dor não é sentida desta forma [0]
 - b. SIM—Eu tenho estas sensações com muita frequência [2]
 5. A sua dor faz com que a temperatura da sua pele na área dolorida mude? Palavras tipo “calor” e “queimação” descrevem estas sensações.
 - a. NÃO—Eu não tenho este tipo de sensação [0]
 - b. SIM—Eu tenho estas sensações com frequência [1]
- B. EXAME DA SENSIBILIDADE: A sensibilidade da pele pode ser examinada comparando-se a área dolorida com a área contralateral ou nas áreas adjacentes não-doloridas avaliando a presença de alodinia e alteração do limiar de sensação ao estímulo da agulha (LSA).
6. ALODINIA: Examine a resposta ao toque leve com algodão sobre a área não-dolorida e, a seguir, na área dolorida. Caso sensações normais forem percebidas no lado não-dolorido e, ao contrário, se dor ou sensações desagradáveis (sensação tipo “picada” ou “latejante”) forem percebidas na área afetada, então a alodinia está presente.
 - a. NÃO—Sensação normal em ambas as áreas [0]
 - b. SIM—Alodinia somente na área dolorida [5]

7. ALTERAÇÃO DO LIMAR POR ESTÍMULO DE AGULHA (LEA)

- a. Determine o LEA através da comparação da resposta a uma agulha de espessura 23 (cor azul) conectada a uma seringa de 2 mL—sem a parte interna—suavemente colocada nas áreas doloridas da pele e depois nas não-doloridas.
- b. Caso uma sensação de agulhada normal for sentida na área da pele não-dolorida, mas uma sensação diferente for sentida na área dolorida como, por exemplo “nenhuma sensação” ou “somente sensação de toque” (LEA aumentado) ou “dor muito intensa” (LEA diminuído), isso significa que há um LEA alterado.
- c. Caso a sensação de agulhada não for percebida em nenhuma área, conecte a parte interna da seringa à agulha para aumentar o peso e repita a manobra.
 - a. NÃO—Sensação igual em ambas áreas [0]
 - b. SIM—Limiar por estímulo de agulha alterado no lado dolorido [3]

SCORE:

Some os valores entre parênteses nos achados descritivos e de exame da sensibilidade para obter um escore global

SCORE TOTAL (máximo 24): _____

Se o escore < 12, mecanismos neuropáticos são improváveis de estarem contribuindo para a dor do paciente.

Se escore ≥ 12, mecanismos neuropáticos provavelmente estão contribuindo para a dor do paciente.

APÊNDICE D – Dados Gerais da Pesquisa

TABELA GERAL COM CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA DE PARKINSON, PRESENÇA DE DEPRESSÃO E DOR

ID	Idade	Sexo	MADRS	Tempo DP	Tempo LD	UPDRS III			UPDRS IV	Hoehn e Yahr	MEEM	Dor Crônica	Dor no WO
						OFF1	OFF2	ON					
1	82	M	2 (não)	4	3	3	5	4	0	1	23	Não	Não
2	84	M	9 (não)	11	10	28	26	26	1	2,5	21	Não	Não
3	60	M	23 (sim)	5	3	19	19	19	3	3	20	Não	Não
4	76	M	19 (sim)	20	15	18	18	21	2	2,5	25	Não	Não
5	67	M	6 (não)	9	5	11	11	11	2	2	20	Não	Não
6	69	M	0 (não)	6	6	14	14	12	3	1,5	22	Não	Não
7	67	M	8 (não)	9	9	39	41	30	6	1	28	Não	Não
8	79	M	15 (sim)	20	16	22	26	23	4	3	21	Não	Não
9	75	F	21 (sim)	6	6	22	22	20	8	3	24	Não	Não
10	70	M	8 (não)	2	2	27	29	26	6	1	25	Não	Não
11	33	M	2 (não)	3	4	6	7	6	3	2	30	Não	Não
12	86	F	28 (sim)	5	1	23	24	33	7	1,5	16	Não	Não
13	69	F	4 (não)	1	1	8	10	8	2	0	27	Não	Não
14	66	M	20 (sim)	7	7	19	19	18	2	2	25	Sim	Não
15	71	F	14 (não)	6	6	41	43	41	4	4	25	Sim	Não
16	74	M	8 (não)	18	15	18	15	8	12	1,5	20	Sim	Não
17	65	M	3 (não)	11	8	14	15	11	4	1,5	21	Sim	Não
18	70	F	5 (não)	7	4	14	19	13	5	1	26	Sim	Não
19	76	F	15 (sim)	3	3	25	29	22	8	1,5	21	Sim	Não
20	84	F	20 (sim)	17	15	41	42	43	5	2	16	Sim	Não
21	78	M	2 (não)	2	1	18	22	15	0	3	23	Sim	Não
22	65	F	9 (não)	5	3	9	12	9	9	1	29	Sim	Não
23	64	M	22 (sim)	8	8	20	20	14	10	3	26	Sim	Não
24	66	F	17 (sim)	5	5	28	31	25	9	4	26	Sim	Não
25	71	F	20 (sim)	3	2	11	11	11	5	3	24	Sim	Sim
26	78	M	0 (não)	7	15	21	28	18	5	2	27	Sim	Sim
27	54	M	6 (não)	2	1	16	24	11	4	1	24	Sim	Sim
28	72	M	10 (não)	3	2	22	22	20	5	3	28	Sim	Sim
29	67	M	8 (não)	6	5	19	27	11	5	1,5	23	Sim	Sim
30	48	M	0 (não)	10	10	24	27	23	4	3	26	Sim	Sim
31	75	F	11 (não)	16	16	34	34	30	2	5	29	Sim	Sim
32	74	F	26 (sim)	4	2	16	21	15	9	1	26	Sim	Sim
33	59	M	7 (não)	10	8	39	44	14	8	4	23	Sim	Sim
34	52	F	21 (sim)	12	5	10	11	5	11	1,5	26	Sim	Sim

Legenda: DP: Doença de Parkinson
LD: Levodopa

UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*
MEEM: Mini Exame do Estado Mental

TABELA GERAL COM CARACTERÍSTICAS DA DOR E PRESENÇA DE DEPRESSÃO

	ID	MADRS	Início	Duração	Frequência	Resposta à LD	Intensidade	Localização	LANSS	Tipo de Dor
Sem dor no WO	14	20 (sim)	36	2	4	Não	8	lombar direito	16	neuropática/radicular
	15	14 (não)	12	1	7	Não	2	nádegas bilateral	7	musculoesquelética
	16	8 (não)	240	2	2	Sim	6	fossa antecubital direita	12	central
	17	3 (não)	12	0,1	7	Não	3	joelho esquerdo	8	musculoesquelética
	18	5 (não)	360	7	7	Não	5	pé direito	7	musculoesquelética
	19	15 (sim)	360	12	5	Não	9	lombar e MMII	7	musculoesquelética
	20	20 (sim)	12	1	2	Sim	4	pernas bilateral	6	musculoesquelética
	21	2 (não)	24	1	1	Não	1	lombar	0	musculoesquelética
	22	9 (não)	216	8	7	Não	4	antebraço e punho direito	10	musculoesquelética
	23	22 (sim)	24	6	7	Não	6	joelho esquerdo	5	musculoesquelética
	24	17 (sim)	60	12	7	Não	6	cervical bilateral + MMSS	3	musculoesquelética
Dor no WO	25	20 (sim)	12	1	0,5	Sim	8	cervical bilateral	16	central
	26	0 (não)	12	20	7	Sim	10	MMII bilateral	14	neuropática/radicular
	27	6 (não)	6	0,25	3	Sim	6	cervical bilateral	8	musculoesquelética
	28	10 (não)	24	1	7	Sim	4	coxas bilateral	8	musculoesquelética
	29	8 (não)	24	0,1	3	Sim	5	perna e pé esquerdo	9	musculoesquelética
	30	0 (não)	24	0,5	0,5	Sim	6	braços bilateral	4	musculoesquelética
	31	11 (não)	240	1	2	Não	5	cervical bilateral	8	musculoesquelética
	32	26 (sim)	6	15	7	Sim	8	membro inferior esquerdo	2	distônica
	33	7 (não)	6	3,5	7	Sim	4	joelho direito	12	neuropática/radicular
	34	21 (sim)	3	12	5	Sim	10	ombro direito	19	neuropática/radicular

Legenda: WO: *wearing off*

LD: Levodopa

LANSS: *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*

MMSS: Membros Superiores

MMII: Membros Inferiores

TABELA GERAL COM PONTUAÇÃO NO QUESTIONÁRIO DE MCGILL

ID	Número de Descritores					Índice de Dor					
	Sensoriais	Afetivos	Avaliativos	Miscelânea	Total	Sensoriais	Afetivos	Avaliativos	Miscelânea	Total	
Sem dor no WO	14	9	1	1	1	12	26	1	2	4	33
	15	2	1	0	2	5	3	1	0	3	7
	16	9	5	1	4	19	37	9	5	13	64
	17	2	1	1	1	5	5	1	2	3	11
	18	4	2	1	2	9	8	3	1	3	15
	19	8	3	1	4	16	16	6	5	9	36
	20	9	3	1	1	14	14	5	2	3	24
	21	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1
	22	9	1	1	3	14	16	1	1	5	23
	23	2	3	1	2	8	7	3	4	4	18
	24	6	2	1	1	10	16	4	3	2	25
Dor no WO	25	8	5	1	4	18	22	8	2	11	43
	26	4	4	1	3	12	10	4	2	6	22
	27	6	2	1	2	11	16	3	2	4	25
	28	10	3	1	2	16	33	4	2	5	44
	29	9	4	1	2	16	12	6	2	4	24
	30	5	3	1	2	11	15	4	2	3	24
	31	7	3	1	3	14	16	4	2	10	32
	32	5	2	1	0	8	17	4	5	0	26
	33	3	3	0	0	6	13	4	0	0	17
	34	7	5	1	4	17	24	11	5	16	56

Legenda: WO: *wearing off*