

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO**

ANA BEATRIZ ZIMMERMANN



**PERCEPÇÃO TERMOALGÉSICA EM PACIENTES COM
DOENÇA DE PARKINSON E SINTOMAS DEPRESSIVOS**

Porto Alegre, junho de 2016.

ANA BEATRIZ ZIMMERMANN

**PERCEÇÃO TERMOALGÉSICA EM PACIENTES COM
DOENÇA DE PARKINSON E SINTOMAS DEPRESSIVOS**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Psiquiatria.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Schestatsky

Porto Alegre, junho de 2016.

FOLHA DE APROVAÇÃO DA BANCA EXAMINADORA
ANA BEATRIZ ZIMMERMANN

PERCEPÇÃO TERMOALGÉSICA EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON E
SINTOMAS DEPRESSIVOS

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Psiquiatria.

A comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação “A influência dos sintomas depressivos na percepção termoalgésica de pacientes com Doença de Parkinson”, elaborada por Ana Beatriz Zimmermann como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em psiquiatria.

.....
Prof. Dr. Pedro Magalhães (UFRGS)

.....
Prof. Dra. Anne Orgler Sordi

.....
Prof. Dr. Cristiano Tschiedel Belém da Silva

.....
Prof. Dr. Marco Antonio Knob Caldieraro (suplente)

.....
Prof. Dr. Pedro Schestatsky (Orientador)

Porto Alegre, ____ de _____ de 2016.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar a minha mais profunda gratidão:

- Aos pacientes com Doença de Parkinson que participaram do estudo, por sua generosidade ao doarem seu tempo;
- A toda equipe do PPG de Psiquiatria da UFRGS, por todo apoio prestado durante esse trabalho;
- À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela oportunidade de realizar esse mestrado;
- À estudante de Medicina Suzana Mittelstadt por toda sua importante colaboração;
- Aos Professores Artur Schuh e Carlos Rieder, por me auxiliarem na elaboração desse projeto com seu extenso conhecimento da Doença de Parkinson;
- À Juliana Schuh, por todo seu imprescindível auxílio;
- Ao meu terapeuta, Dr Geraldo Weinmann, por todas as transformações que me permitiram chegar até aqui;
- Ao meu orientador Pedro Schestatsky, pela incrível capacidade de auxiliar a organizar o pensamento científico de maneira clara e didática (“O dom de um poeta é saber transformar seu caos em versos”, Aluador), com sua maneira afetiva e precisa de transformar um emaranhado de ideias em um fio condutor que gentilmente me norteou por esse mestrado, ensinando-me aos poucos a fazer meus próprios versos;
- Aos meus pais, Eduardo e Solange, e ao meu irmão Alexandre, por todo o apoio incondicional;
- E ao meu namorado, Lucas, por estar sempre ali para mim, com a doçura que só ele sabe ter.

RESUMO

Introdução: apesar de depressão e dor serem altamente prevalentes em pacientes com Doença de Parkinson (DP), há poucos estudos sobre a relação entre esses fatores, apesar da já bem descrita potencial modulação da dor por estados emocionais. **Objetivo:** avaliar a percepção termoalgésica de calor e dor em método quantitativo e correlacioná-la com sintomas psiquiátricos e da Doença de Parkinson. **Método:** realizamos um estudo transversal avaliando características clínicas e dados psicofísicos em 31 pacientes com DP sob efeito da medicação dopaminérgica (estado “on”). Verificamos as características da DP utilizando a escala Hoehn and Yahr, realizamos uma avaliação psiquiátrica usando as escalas Inventário de Depressão de Beck (Inventário de Depressão de Beck - IDB), Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) de acordo com os critérios do DSM IV, e Mini Mental State Evaluation (MMSE), avaliamos queixas de dor nos últimos 90 dias usando uma escala visual analógica para dor (EVA – Escala Visual Analógica) e medimos a percepção termoalgésica através do Teste Quantitativo Sensitivo (TQS) para percepção de calor e de dor. **Resultados:** 31 pacientes foram avaliados. Surpreendentemente, não houve associação entre a percepção termoalgésica e as queixas de dor ou sintomas da DP. Entretanto, houve uma correlação moderada mas significativa entre sintomas depressivos medidos pela BDI e os limiares de calor e de dor ($r=0.54$ para calor $p<0.05$ e $r=0.47$ $p<0.05$ para dor). Pacientes com sintomas depressivos significativos tiveram limiares de calor e de dor maiores comparados aos sem sintomas depressivos. Esse achado se manteve após correção estatística para severidade dos sintomas da DP. **Conclusão:** processamento termoalgésico em pacientes com DP é mais influenciado por depressão do que pela severidade da Doença de Parkinson ou pelo nível da dor em si. Essa informação tem implicações importantes para o diagnóstico e abordagem terapêutica para pacientes com DP e dor e/ou depressão. Por exemplo, a depressão poderia ser mais sistematicamente rastreada e tratada em pacientes com DP com processamento de dor alterado.

Palavras-chave: depressão, Doença de Parkinson, DP, dor, teste quantitativo sensorial, TQS, percepção termoalgésica

ABSTRACT

Introduction: Although depression and pain are highly prevalent in Parkinson's Disease (PD) patients, there is a lack of studies in their relationship, even though it is well-known that pain is potentially modulated by emotional state. **Aims:** To assess warm and heat pain perception in a quantitative method and correlate it with psychiatric and parkinsonian symptoms. **Methods:** We carried out a transversal study assessing clinical and psychophysical data in 31 patients with PD during the effect of dopaminergic medication (on state). We assessed the clinical characteristics of Parkinson's using Hoehn and Yahr (HY), performed a psychiatric evaluation using Beck Depression Inventory (BDI), Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) according to the DSM IV criteria and Mini Mental State Evaluation (MMSE), evaluated pain complaints in the last 90 days using a visual analogue scale for pain (VAS) and measured pain perception by means of quantitative sensory testing (QST) for warm and heat pain perception. **Results:** 31 patients were evaluated. Surprisingly, there was no association between thermoalgesic perception with pain complaints or parkinsonian symptoms. However, there was a moderate but significant correlation between depressive symptoms measured by BDI and warm sensation and heat pain thresholds ($r=0.54$ for warm $p<0.05$ and $r=0.47$ $p<0.05$ for heat pain). Patients with significant depressive symptoms had higher warm and heat pain thresholds compared to those without depression. This finding was maintained after statistical correction for the PD symptoms severity. **Conclusion:** Thermoalgesic processing in PD patients is more influenced by depression than by PD severity or level of pain itself. This information has important implications for diagnostic and therapeutic approaches for patients with PD and pain and/or depression. For instance, depression might be more systematically screened and treated in PD patients with altered pain processing.

Key Words: depression, Parkinson's Disease, PD, pain, quantitative sensory testing, qst, thermoalgesic perception

LISTA DE ABREVIATURAS

α -syn – α -sinucleína

A.C. – Antes de Cristo

AINE – Antiinflamatório Não Esteróide

AVE – Acidente Vascular Encefálico

BDI – Beck Depression Inventory

COMT - Catechol-O-Methyltransferase

DBS- Deep Brain Stimulation

DCSR – Distúrbio Comportamental do Sono REM

DP- Doença de Parkinson

EVA – Escala Visual Analógica

HZ- Hertz

IDB – Inventário de Depressão de Beck

MAO-B – Monoamine Oxidase B

MINI – Mini International Neuropsychiatric Interview

MNM – Manifestações Não-Motoras

MPTP- 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

QST – Quantitative Sensory Testing

REM – Rapid Eye Movement

SNA – Sistema Nervoso Autônomo

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP - Sistema Nervoso Periférico

TMS – Transcranial Magnetic Stimulation

TQS – Teste Quantitativo Sensorial

VAS- Visual Analogue Scale

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1:** Características demográficas dos pacientes com Doença de Parkinson 53
- Quadro 2:** Características clínicas e psicofísicas dos pacientes de acordo com estado de humor depressivo ou não depressivo de acordo com a BDI..... 53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Evolução de publicações sobre tríade Doença de Parkinson, depressão e dor	12
Figura 2: Limiares de calor de dois pacientes ilustrativos.....	54
Figura 3: Diagrama de dispersão entre BDI e limiares de calor e de dor.....	54

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	12
1. REVISÃO DA LITERATURA.....	14
1.1 DOENÇA DE PARKINSON.....	14
1.1.1 História da Doença de Parkinson.....	14
1.1.2 Epidemiologia.....	14
1.1.3 Manifestações pré-motoras e sintomas não-motores.....	15
1.1.4 Clínica.....	16
1.2 DOR NA DOENÇA DE PARKINSON.....	17
1.2.1 Teste de Quantificação Sensitiva.....	19
1.3 DEPRESSÃO NA DOENÇA DE PARKINSON.....	20
2. OBJETIVOS.....	22
3. METODOLOGIA.....	23
3.1 DELINEAMENTO.....	23
3.2 DEFINIÇÃO DA AMOSTRA.....	23
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	23
3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	23
3.5 PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS E INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO.....	23
3.5.1 Avaliação clínica.....	23
3.5.2 Avaliação psicofísica.....	24
4. ASPECTOS ÉTICOS.....	25
5. BIBLIOGRAFIA.....	26
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	40
7. ANEXO: Termo de consentimento.....	42
8. ARTIGO.....	44

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson é a doença motora mais comum, e a segunda mais frequente doença neurodegenerativa, atrás somente da Doença de Alzheimer (De Lau e Breteler, 2006; Olanow et al., 2009). Dor e depressão são dois prevalentes sintomas não-motores de pacientes com Doença de Parkinson (DP), e ambos têm grande impacto na qualidade de vida dos pacientes (Gallagher et al., 2010; Martinez-Martin, 2011; Politis et al., 2010, Pontone et al., 2015).

A prevalência de dor na Doença de Parkinson varia de 40 a 83% (Ford, 1998). Schestatsky e colegas (Schestatsky et al., 2007) demonstraram que pacientes com dor central tinham déficit do sistema inibitório descendente devido à degeneração do substância cinzenta periaquedutal, e isso poderia facilitar a ocorrência de dores crônicas. A dor em geral é afetada por estados emocionais (Rhudy and Meagher, 2001; Villermure and Bushnell, 2002), e tem tanto dimensão sensorial quanto afetiva (Melzack and Casey, 1968; Merksey and Spear, 1967; Price et al., 1999). A prevalência de depressão em pacientes com dores crônicas varia de 10 a 100% (Atkinson et al., 1986; Atkinson et al., 1991; Banks e Kems, 1996; Dworkin and Gitlin, 1991; Gupta, 1986; Magni, 1987; Romano and Turner, 1985; Roy et al., 1984; Ruoff, 1996; Sullivan et al., 1992), e em pacientes deprimidos, as queixas de dor variam de 15 a 100% (Bair et al., 2003; Corruble and Guelfi, 2000; Gupta, 1986; Romano and Turner, 1985; Roy et al., 1984; Smith, 1992). Em pacientes com Doença de Parkinson, a prevalência de depressão é de cerca de 45% (Burn, 2002; Lemke, 2008), o que pode contribuir para os elevados níveis de dor nessa população (Lohle et al., 2009).

Na literatura, a tríade de dor crônica, depressão e Doença de Parkinson é reconhecida; entretanto, poucos estudos focaram na interação entre eles. O gráfico abaixo mostra o crescente interesse no tema ao longo da última década (figura 1).

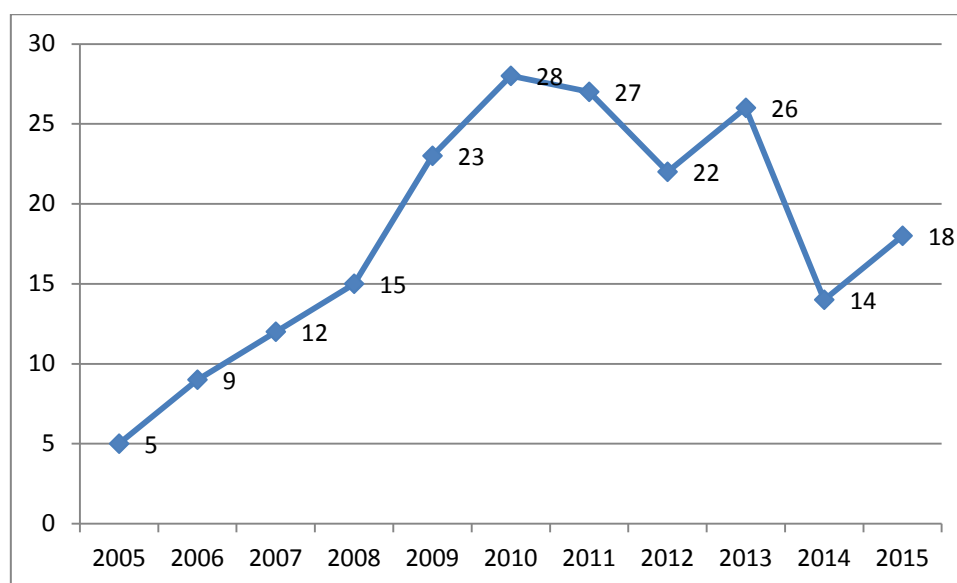


Figura 1: evolução das publicações sobre a tríade Doença de Parkinson, dor e depressão – Pubmed de 2005 a 2015.

O presente trabalho se propõe a avaliar pacientes com Doença de Parkinson com graus variados de dor e de sintomas depressivos, e correlacionar esses dados com os limiares termoalgésticos.

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Doença de Parkinson

1.1.1 História da Doença de Parkinson

As primeiras descrições conhecidas de parkinsonismo datam de textos indianos de cerca de 600 A.C. já descrevendo bradicinesia, além de descrições do século XV de tratamento com pó de semente de *Mucuna pruriens*, que contém de 4-6% de levodopa (Ovallath and Deepa, 2013), e textos de Medicina Tradicional Chinesa de 425 A.C. também descrevendo a doença, bem como tratamento com “pílulas antitremor” (Zhang et al., 2006). Na medicina ocidental, um geólogo e agitador político chamado James Parkinson escreveu populares relatos médicos, dentre eles o famoso *An Essay on the Shaking Palsy* (Parkinson, 1817), observando atentamente características da doença em seis pessoas. Foi somente em 1877 que Jean Martin Charcot renomeou a doença como *Maladie de Parkinson* no seu *Lectures on Diseases of the Nervous System* (Gardner-Thorpe et al., 2010). Charcot também descreveu um tratamento para DP com alcalóides solanáceos que foi utilizado por cerca de 75 anos (Stanley et al., 2015). Lewy descreveu em 1912/1913 as perdas celulares nos núcleos lenticular e caudado, com alterações neurofibrilares nas células restantes (Lewy, 1912; Lewy, 1913), e em 1919 Trétiakoff encontrou lesões na substância negra em pacientes com DP e as denominou “corpúsculos de Lewy” (Trétiakoff, 1919). Em 1953, Greenfield e Bosanquet publicaram o trabalho “The brain-stem lesions in Parkinsonism”, quando realizaram uma extensa análise patológica na qual descreveram as lesões no tronco cerebral na DP (Greenfield and Bosanquet, 1953). A relação entre a DP e a dopamina foi descoberta em 1957, após pesquisas com reserpina, uma droga que produz parkinsonismo, quando o farmacologista chamado Arvid Carlsson descobriu que a injeção de L-dopa aliviava os sintomas do parkinsonismo induzido por reserpina em modelos animais, postulando que a dopamina estivesse envolvida em desordens motoras (Carlsson et al., 1957). Somente 150 anos após as descrições da “paralisia agitante” surgiu o primeiro tratamento efetivo para a doença, com a publicação do uso de altas doses de levodopa por George Cotzias em 1967 (Cotzias, 1967). Desde as primeiras descrições em 1817, há relatos dos sintomas não motores, descritos por James Parkinson como perturbações do sono, constipação (Stanley, 2015) e dor, que é descrita como um dos primeiros sinais de deterioração (Ford, 2010).

1.1.2 Epidemiologia

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, somente atrás da Doença de Alzheimer. Dentre as doenças motoras, é a mais frequente (Olanow 2009 Lau e Breteler 2006). No Brasil, o estudo Bambuí encontrou uma prevalência de 3,3% em indivíduos acima de 64 anos, sendo a causa mais frequente de parkinsonismo (Barbosa 2006). Nesse estudo, não se encontrou diferença na prevalência de DP entre homens e mulheres, entretanto há diversos estudos demonstrando leve

predominância masculina (Tanner 1999, Benito-Leon 2003, Schrag 2000, Mayeux 1995, Melcom 1997, Errea-Abad 1999, Kuopio 1999). Há dados mostrando que o risco relativo de homens em relação a mulheres é de 1,5 a 2. (Mayeux 1995, Tanner 2002) Algumas evidências divergem, como estudo japonês que mostra prevalência maior em mulheres nesse local (Kusumi 1996). A prevalência de DP aumenta com a idade; no estudo Bambuí, dados indicaram aumento de prevalência de 0,8% no grupo de 64-69 anos para 2,8% entre 75-79 anos, chegando a 14,3% nos maiores de 85 anos (Barbosa 2006). Dentre as formas de parkinsonismo, a Doença de Parkinson é a principal causa, sendo seguida pelo parkinsonismo medicamentoso (especialmente relacionado ao uso de bloqueadores de canais de cálcio e neurolépticos). No estudo Bambuí, obteve-se prevalência de 7,2% de parkinsonismo na população acima de 64 anos (Barbosa 2006).

1.1.3 Manifestações pré-motoras e sintomas não motores

A identificação de uma série de fatores genéticos associados com DP também é devida a um esforço no sentido de encontrar um tratamento que modifique a história natural da doença, buscando encontrar pessoas em risco de desenvolver a doença que se beneficiassem de tratamentos neuroprotetores. A descoberta de que há transtornos não relacionados a déficits dopaminérgicos que antecedem o desenvolvimento dos sintomas motores intensificou a pesquisa para identificação de populações de risco, visto que sabe-se já que Distúrbios Comportamentais do Sono REM (DCSR) (Iranzo et al.; 2006), transtornos de ansiedade (Bower et al.; 2010), distúrbios do olfato (Xiao et al., 2014), depressão (Alonso et al., 2009; Santamaria et al., 1986) e constipação (Abbot et al., 2001; Savica et al., 2009) costumam preceder em anos o surgimento dos sintomas motores clássicos da doença. Estudos populacionais mostram que o período anterior ao desenvolvimento de sintomas motores pode chegar a 20 anos, sendo que personalidade ansiosa, constipação e transtornos do sono REM os sinais mais precoces, e depressão e distúrbios do olfato alguns anos antes dos sintomas motores (Savica et al., 2010).

Há descrições de sintomas não motores desde os relatos de James Parkinson, que relatou a presença de sialorreia, constipação, delírios e insônia, bem como descrições de Charcot das dores musculares, acatisia, fadiga e declínio cognitivo presentes na doença. Gowers descreveu alterações neuropsiquiátricas como depressão e declínio cognitivo, bem como Oppenheimer (Garcia-Ruiz et al., 2014). As manifestações não motoras da doença são responsáveis por significativa piora na qualidade de vida dos pacientes, levando a graus variados de incapacidade. Os pacientes podem apresentar disfunções autonômicas como hipotensão postural, disfunção erétil, disfunção esfíncteriana e da sudorese. Há também alterações cognitivas e psiquiátricas, com declínio cognitivo podendo chegar a 84% dos pacientes 15 anos após o diagnóstico, e 48% de demência no mesmo período. Depressão e ansiedade comumente acompanham a DP, e o uso de agonistas dopaminérgicos é associado com transtorno de controle de impulsos como jogo patológico, compras e comer compulsivo e hipersexualidade. Distúrbios do sono são encontrados em muitos pacientes (sono fragmentado é encontrado em cerca de 50% dos pacientes), e agora são considerados não somente efeito adverso da medicação, mas também vem sendo estudados como manifestações pré-motoras da doença (como o

DCSR), e considerados parte integrante da doença de Parkinson, que causa diminuição de até 50% nos neurônios do sistema hipocretina/orexina. Distúrbios sensoriais como dor (Defazio et al., 2008), parestesias, diminuição do olfato também estão presentes na DP (Jankovic et al., 2008). A dor pode estar presente em 40 a 85% dos pacientes (Nègre-Pagès 2008), sendo ranqueada como o sintoma não motor mais incômodo em pacientes com DP inicial, e como o 6º sintoma mais perturbador em pacientes com DP avançada (Chaudhuri et al., 2010).

1.1.4 Clínica

Os sintomas clínicos aparecem quando cerca de 50% dos neurônios da substância negra e 80% da dopamina no estriado foram perdidos (Fearnley et al., 1991). Clinicamente, a DP é uma doença heterogênea, e os subtipos são reconhecidos através da idade de início, das características clínicas predominantes e da velocidade de progressão. Os principais subtipos são o observado em pessoas mais jovens, com predomínio de tremor, e a forma observada em pessoas mais idosas, com predomínio de distúrbios da marcha e do equilíbrio, acompanhadas de rigidez e acinesia. De forma geral, o subtipo que aparece em pessoas mais jovens apresenta declínio motor mais lento, e o subtipo de pessoas mais idosas, um declínio motor mais acelerado (Obeso et al., 2010). Em 2011, Van Rooden descreveu quatro subtipos similares, com diferenças na severidade de características não dopaminérgicas e complicações motoras: o primeiro seria afetado de maneira mais discreta em ambos os domínios, o segundo predominantemente caracterizado por complicações motoras severas, o terceiro afetado principalmente em domínios não dopaminérgicos sem complicações motoras proeminentes, e o tipo quatro, severamente afetado em todos os domínios (Van Rooden et al., 2011).

Além de heterogênea, a DP também é reconhecidamente multissistêmica, com comprometimento não só do SNC, mas também do SNP e órgãos como trato gastrointestinal, coração, rins, sistema urogenital, pele, olhos e adrenal (Djaldettiet al., 2009). Além das manifestações motoras, a DP causa alterações em diversos outros sistemas, as manifestações não motoras (MNM), que vem sendo estudadas em virtude do enorme prejuízo que causam aos doentes, mesmo quando estabilizados dos sintomas motores. Demonstrou-se que com uso de drogas dopaminérgicas e tratamento cirúrgico a maior parte dos pacientes com doença de longa duração permanece em estágio I a III da Hoehn and Yahr (Sato et al., 2006), entretanto a incapacidade aumenta, não em função dos sintomas motores, mas sim dos não motores (Hely et al., 2008). Lang descreveu que muitos sintomas não motores da DP estão envolvidos com degeneração de sistemas de neurotransmissão não dopaminérgicos (Lang and Obeso 2004).

1.2 Dor na Doença de Parkinson

Em pacientes com DP, a prevalência de dor é de 40 a 85% (Nègre-Pagès et al., 2008). Como bem relatou Ford, os mais recentes estudos nas manifestações não motoras da DP relançaram a DP de um estudo puramente deficitário de dopamina para uma desordem complexa que envolve múltiplos sistemas no corpo, incluindo o sistema somatosensorial (Ford, 2009). A dor é considerada uma manifestação não motora da DP (Defazio et al., 2008).

Segundo a International Association for the Study of Pain, a dor é uma experiência emocional e sensorial desagradável associada a danos reais ou potenciais em tecidos, ou descrita em termos de tal dano. A dor piora a qualidade de vida dos pacientes, e é mais prevalente em pacientes com DP avançada do que nos estágios iniciais da doença, bem como relatada como de maior intensidade nos com DP mais avançada. Os pacientes com dor e em estágios mais avançados também apresentam mais depressão e piores escores em qualidade de vida, sendo que depressão também é correlacionada com dor mais intensa nas últimas 24 horas (Quittenbaum and Grahn, 2004; Valkovic et al., 2015). Experiências de dor não são facilmente medidas, o que gera dificuldade nos estudos desse sintoma. Na DP, a dor muitas vezes não corresponde a dano físico claro ou patologia neurológica, devendo ser inferida na base das descrições de suas características. (Ford, 2009)

A dor em pacientes com DP muitas vezes varia durante o dia, especialmente relacionada com as flutuações motoras, discinesias (Tinazzi et al., 2006, Lim et al., 2008) e com o uso da levodopa (Beiske et al., 2009), mas apesar dessa relação, autores consideram que a dor não é somente devido ao quadro motor na DP, sendo que o mecanismo exato da dor ainda não é compreendido (Spielberger et al., 2011). Dor e depressão são muito comuns na DP, e interrelacionadas entre si, com dor crônica levando à depressão, e pacientes com depressão tendo dor mais intensa e refratária à analgesia que pacientes não deprimidos (Ford, 2009). A percepção do estímulo doloroso é profundamente influenciada por estímulos emocionais (Villemure and Bushnell, 2002). A dor na DP é correlacionada com sexo feminino, idade, duração e severidade da doença e associação com patologias que produzam dor (Brefel-Courbon et al., 2009, Marsala et al., 2011).

A dor na doença de Parkinson é classificada em musculoesquelética (relacionada especialmente com a rigidez), distônica (relacionada com medicação antiparkinsoniana), radicular neuropática (relacionada com lesões radiculares ou neuropatia periférica) e central, conforme esquema proposto por Ford (Ford, 1998; Ford, 2009). Em recente e bem conduzido estudo norueguês, encontrou-se prevalência de dor em 83% dos pacientes, com 70% de dor musculoesquelética, 40% de dor distônica, 20% de dor radicular-neuropática e 10% de dor central. Somente 38% dos pacientes estavam utilizando analgésicos, e a dor não foi significativamente associada com idade, duração ou severidade da doença, sendo que o único preditor encontrado para dor foi sexo feminino (Beiske et al., 2009).

A literatura aponta que boa parte dos pacientes com DP e dor não é adequadamente medicado (Beiske et al., 2009, Ford, 2009), bem como a falta de analgesia efetiva para essa população, visto que esses pacientes costumam não responder bem a analgésicos, e que uma possível etiologia, a degeneração dos neurônios dopaminérgicos, não é diretamente tratável (Ford, 2009).

Há diversos aspectos a ser considerados quando se trata de dor na DP. Brefel-Courbon propôs que o sistema dopaminérgico e os gânglios da base, ambos afetados na DP, estão envolvidos no processamento das informações nociceptivas, e a degeneração dopaminérgica pode produzir hipersensibilidade à estímulos dolorosos em diversas áreas corticais (Brefel-Courbon et al., 2005). Chudler & Dong, em artigo de revisão demonstraram o papel do globo pálido, substância negra e estriado no processamento nociceptivo e na dor, sugerindo o papel dos gânglios da base na dimensão sensorial-discriminativa, dimensão afetiva e dimensão cognitiva da dor, bem como modulação de informações nociceptivas e papel de portão sensorial das informações nociceptivas para áreas motoras cerebrais (Chudler and Dong, 1995).

A desregulação na sinalização dopaminérgica pode modular a experiência da dor tanto diretamente, aumentando ou diminuindo a transmissão de sinais nociceptivos, quanto indiretamente, impactando no processamento afetivo e cognitivo da dor (Jarcho et al., 2012). A transmissão dopaminérgica afetada na DP também está envolvida nos circuitos cerebrais de recompensa, e as vias envolvidas em recompensa e dor tem uma sobreposição (Zubieta et al., 2001, Scott et al., 2006, Borsook et al., 2007). Se for considerado um espectro comportamental, a dor e a recompensa estão em polos opostos do espectro, mas estudos tem demonstrado que tanto dor quanto recompensa são modulados pelo sistema dopaminérgico e opióide (Leknes and Tracey, 2008; Zubieta and Stohler, 2009).

Na DP, no sistema nervoso periférico são encontradas alterações nos nociceptores, com evidências de denervação cutânea (Nolano et al., 2008), e há evidências de lesão em neurônios da camada I do corno dorsal da medula (qualquer condição que cause irritação da lâmina I pode causar dor) (Braak et al., 2007). No sistema nervoso central, Schestatsky mostrou que pacientes com dor central mostraram falta de habituação das respostas sudomotoras simpáticas a estímulos repetitivos, sugerindo um controle anormal da entrada do estímulo doloroso nos centros autônicos (Schestatsky et al., 2007). Tinazzi sugeriu que há um processamento anormal da entrada de estímulos nociceptivos mesmo em pacientes com DP sem dor, e isso se mostrou independente de sintomas motores e estimulação dopaminérgica (Tinazzi et al., 2008). A levodopa aumenta o limiar de percepção de dor (Brefel-Courbon et al., 2005, Gerdelat-Mas et al., 2007), além de diminuir a hiperativação cortical, como visto por Brefel-Courbon, que demonstrou através de análises de PET scan um aumento da ativação induzida por dor na ínsula direita e córtex pré-frontal e cingulado anterior esquerdo em pacientes com DP antes da administração de levodopa, e conseqüente diminuição dessa ativação após administração (Brefel-Courbon et al., 2005). Há também um menor limiar de ativação de reflexos espinais, refletindo a nocicepção espinal (Gerdelat-Mas et al., 2007, Mylius et al., 2009). As alterações do processamento de estímulos nociceptivos parecem agravar-se

com a progressão da doença (Mylius et al., 2011). Além disso, as vias eferentes da substância negra se conectam com a amígdala, córtex pré-frontal e córtex cingular, e essas áreas estão envolvidas na dimensão motivacional e afetiva da dor (Burkey et al., 1999), e estudos de neuroimagem mostram que a modulação da dor em humanos envolve os receptores dopaminérgicos D2 estriatais (Hagelberg et al., 2004). Em revisão sobre dor na DP realizada em 2013, Truini sugere que o funcionamento anormal dos gânglios da base na DP modulam a dor diretamente aumentando ou diminuindo a propagação do sinal nociceptivo, e indiretamente afetando o processamento afetivo e cognitivo da dor, o que envolve como os pacientes esperam, experimentam e interpretam os sinais nociceptivos e a dor (Truini et al., 2013).

Mais recentemente, a influência da genética na variabilidade individual da percepção de dor tem sido alvo de interesse científico. Diatchenko (Diatchenko et al., 2005) demonstrou a associação entre três perfis de sensibilidade dolorosa (baixa, intermediária e alta sensibilidade à dor) e três variações (haplótipos) do gene que codifica a COMT, havendo correlação inversa entre sensibilidade dolorosa e a atividade da COMT em humanos. Fijal (Fijal et al., 2010) encontrou associação entre níveis basais de dor e o haplótipo da COMT relacionado com sensibilidade à dor em pacientes do sexo feminino com depressão, embora não tenha encontrado significância estatística desse achado no sexo masculino.

1.2.1 Teste de Quantificação Sensitiva

O teste de quantificação sensitiva (TQS) é um método psicofísico não invasivo que combina estímulo reprodutível e passível de quantificação para avaliação de dor. Esse método vem sendo desenvolvido nas últimas duas décadas em função da necessidade de uma medida objetiva para a dor, que é baseada na maior parte dos estudos segundo seus sinais e sintomas e evidências de dano ou doença, mas muitas vezes com dados limitados sobre os mecanismos patofisiológicos presentes na experiência dolorosa, mecanismos esses que poderiam ajudar a guiar a escolha de tratamento (Cruz-Almeida and Fillingim, 2014). O TQS é um método promissor nesse sentido, e muitos estudos vem sendo realizados para tentar tornar essa alternativa mais custo-efetiva, pois até o momento o equipamento ainda é de alto custo, inviabilizando um uso clínico em larga escala.

Esse teste refere-se a um grupo de procedimentos para avaliar as respostas perceptivas a estímulos sensoriais quantificáveis e aplicados sistematicamente com o objetivo de caracterizar a função ou disfunção somatosensorial, avaliando a integridade do eixo neural do receptor ao cérebro, complementando estudos fisiológicos que avaliam somente a função de fibras grossas, e portanto fornecendo informações sobre as fibras largas mielinizadas A-beta, fibras finas mielinizadas A-delta e pequenas fibras não-mielinizadas C, bem como as correspondentes vias centrais, apesar de não ser capaz de fornecer informações sobre o nível exato da disfunção somatosensorial. As fibras grossas são avaliadas através dos estímulos vibratório e tátil, e a avaliação de fibras finas, mais utilizada, é feita através de estímulo térmico. Os estímulos aplicados, bem como o registro desse, são padronizados, entretanto as medidas podem ser afetadas pela atenção,

concentração e disposição do paciente durante o exame, bem como por mudanças de procedimentos, portanto é um exame que requer treinamento do aplicador, bem como uso de protocolos para aplicação. O TQS permite, ainda, avaliar não somente a integridade das vias, mas também possibilita a estimar o efeito de estratégias de tratamento (Cruz-Almeida and Filling, 2014).

O TQS pode incluir todas as modalidades de quantificação sensitiva, como pressão, vibração, tato, mas o teste mais frequentemente utilizado é o termoteste, ou seja, por temperatura. O limiar para frio é raramente utilizado por ser pouco reprodutível. Usualmente, a temperatura mais baixa que se percebe a sensação de calor é 34°C, e a temperatura que costuma ser referida como dor é 43°C na maioria dos relatos (Yarnistky et al., 1995). O método é realizado através da colocação de um termodo de 12,5 cm² (mais comumente com fina superfície de cerâmica de alta condutividade, chamado sistema Peltier) sobre a pele, que aplica o estímulo de modo controlado sobre a pele do paciente, aumentando ou diminuindo a temperatura a uma velocidade de 1°C/segundo. O paciente indica o momento em que percebe determinada sensação térmica apertando um botão ligado ao equipamento, segundo o método dos limites.

1.3 Depressão na Doença de Parkinson

A depressão na DP pode preceder em anos o aparecimento dos sintomas motores (Alonso et al., 2009; Santamaria et al., 1986), e atinge de 30 a 70% dos pacientes (Hassan et al., 2012; Slaughter et al., 2001). A depressão na DP costuma ser subdiagnosticada e subtratada, e em função de sobreposição de sintomas da DP e da depressão, o diagnóstico e tratamento da depressão é ainda mais difícil (Shulman et al., 2002; Veazey et al., 2005). Alguns dos sintomas que geram confusão são a bradicinesia do DP, confundida com o retardo psicomotor do paciente deprimido, bem como a hipomimia do paciente com DP, confundida com a diminuição de expressão do afeto na depressão, além da apatia e fadiga, frequentes na depressão, mas presentes mesmo em pacientes com DP não deprimidos. Outros sintomas prevalentes na DP, como insônia, perda de peso e perda de energia também são frequentes na DP, mesmo na ausência de humor deprimido (Starkstein et al., 1990). Há dados sugerindo que a depressão não é diagnosticada em 65% dos casos (Shulman et al., 2002), e corretamente tratada em apenas 35% dos pacientes (Weintraub et al., 2003). A depressão é mais prevalente na DP do que em outras desordens neurodegenerativas como Alzheimer, sugerindo a influência de outros fatores além do enfrentamento da progressão de sintomas em uma doença neurológica crônica (Eskow et al. 2011), sendo também mais prevalente que em pacientes com outras doenças crônicas como diabetes e artrite reumatóide (Nilsson et al., 2002). Apesar da elevada prevalência, na DP os sintomas depressivos costumam ser leves a moderados (Schrag et al., 2004). Além de depressão, uma série de outros sintomas neuropsiquiátricos são frequentes na DP, como ansiedade (Leentjes et al., 2008), apatia (Pedersen et al., 2009), alucinações (Poewe et al., 2003), declínio cognitivo (Aarsland et al., 2008) e transtorno de controle de impulsos (Isaias et al., 2008). Dentre todos, a depressão é o transtorno psiquiátrico mais frequente na DP (Aarsland et al., 1999). Em estudo, a depressão se mostrou como o mais forte preditor de prejuízo da qualidade de vida na DP (Karlsen et al., 1999).

Já foi proposto que a depressão na DP teria características diferentes da depressão maior em pacientes sem a doença, sendo sugerido que as alterações em neurotransmissores nos pacientes com DP seriam diferentes em intensidade, localização e distribuição (Mayeux et al., 1988). Alguns estudos mostram que a depressão na DP teria mais sintomas somáticos como distúrbios do sono e dificuldade de concentração, além de mais ansiedade, e menos sintomas cognitivos como sentimento de culpa e ideação suicida (Brown et al., 1988; Brown et al., 1990; Schiffer et al., 1988). Entretanto, estudos mais recentes não mostraram diferença entre a depressão em adultos e a depressão na DP (Erdal et al., 2001; Merschdorf et al., 2003).

Há relatos também de flutuações do humor acompanhando as flutuações motoras, e não está claro se isso se deve a mudanças na capacidade motora e os consequentes efeitos psicológicos, ou se é devido a alterações na transmissão dopaminérgica consequentes ao uso de levodopa (Racette et al., 2002). Na depressão na DP, há evidências do envolvimento do sistema serotoninérgico, com trabalhos mostrando redução na ligação de receptores serotoninérgicos 5-HT(1A) nos núcleos da rafe de pacientes com DP deprimidos e não deprimidos, mas com maior redução dessa ligação em áreas corticais de deprimidos, mostrando uma possível disfunção pós sináptica desse receptor (Doder et al., 2003). Há também evidências de envolvimento do sistema noradrenérgico na depressão da DP, com trabalhos mostrando degeneração do locus ceruleus (Chan-Palay et al., 1993) e, além deste, em diversos locais do sistema límbico, incluindo córtex cingulado anterior, amígdala, tálamo e estriado ventral (Remy et al., 2005). O sistema acetilcolina já foi ligado ao declínio cognitivo de pacientes com PD, e foi sugerido seu possível envolvimento também na depressão (Bohnen et al., 2003; Bohnen et al., 2007). Além desses sistemas, a depressão também pode estar ligada às alterações do sistema dopaminérgico, como foi primeiro proposto por Fibiger em 1984. Esse sistema também está ligado ao sistema de recompensa como já discutido anteriormente. A degeneração de vias dopaminérgicas mesolímbicas com a progressão da DP, o sistema de recompensa pode ser afetado, o que pode ser uma das causas da depressão na DP (Chinaglia et al., 1992; Cummings et al., 1999; Ring et al., 1994).

Há poucos ensaios clínicos randomizados controlados analisando os efeitos do tratamento para depressão na DP (Poewe, 2001). As medicações mais usadas são inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRS) e antidepressivos tricíclicos, embora os ISRS possam causar piora dos sintomas motores e os antidepressivos tricíclicos sejam associados com delírium e alterações de memória, especialmente devido aos efeitos anticolinérgicos (Wood et al, 2010). Os pacientes com DP costumam ser idosos com polifarmácia, e as interações medicamentosas também dificultam a terapêutica, devendo esse fator ser levado em consideração na escolha do fármaco. Há estudos com eletroconvulsoterapia (ECT); piora da discinesia e confusão mental estão associados com essa alternativa terapêutica (Truong et al, 2008). Outro fármaco estudado por sua ação antidepressiva na DP é o pramipexole, que também auxilia no controle dos sintomas motores (Barone, 2011).

2. OBJETIVOS

2.1 *Objetivo Geral*

Avaliar a a relação entre sintomas depressivos, dor e percepção termoalgésica em pacientes com Doença de Parkinson.

2.2 *Objetivos Específicos*

1) Avaliar se há correlação entre os limiares termoalgésicos em pacientes com Doença de Parkinson e sintomas depressivos (avaliados pelo Inventário de Depressão de Beck).

2) Avaliar se há correlação entre os limiares termoalgésicos em pacientes com Doença de Parkinson e os níveis de dor (avaliados pela EVA).

3) Avaliar se há correlação entre os limiares termoalgésicos dos pacientes e a severidade dos sintomas motores da DP (avaliados pela Hoehn and Yahr).

4) Avaliar se há correlação entre os níveis de dor (avaliados pela EVA) e a severidade dos sintomas motores da DP (avaliados pela Hoehn and Yahr).

3. METODOLOGIA

3.1 Delineamento

Estudo transversal.

3.2 Definição da amostra

A amostra foi selecionada por conveniência entre pacientes que frequentavam o Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) entre Julho de 2013 e Julho de 2014, selecionando pacientes com sinais e sintomas da Doença de Parkinson, diagnosticados por neurologistas experientes em doenças motoras, segundo os critérios do Banco de Cérebros do Reino Unido (Hughes et al., 2002). Durante a consulta clínica, foram obtidos dados demográficos e história passada e atual de condições clínicas relevantes.

3.3 Critérios de inclusão

- 1) Diagnóstico de Doença de Parkinson segundo critérios (Hughes)
- 2) Assinatura do Consentimento Livre e Esclarecido
- 3) Sexo masculino ou feminino, com idade entre 40 e 90 anos
- 4) Estar em “on” (sob efeito da levodopa)

3.4 Critérios de exclusão

- 1) Diagnóstico de psicose, abuso de álcool/substâncias ou transtorno bipolar pelos critérios do MINI International Neuropsychiatric Interview (DSM IV)
- 2) Escore do Mini Mental State Examination (MMSE) menor que 24
- 3) Condições clínicas que pudessem afetar dados eletrofisiológicos e percepção clínica, como lesões de mão e punho, neuropatia ulnar, polineuropatia, radiculopatia cervical, diabetes, AVE ou demência

3.5 Procedimentos para coleta de dados e instrumentos de avaliação

3.5.1 Avaliação clínica

Pacientes eram contactados por telefone, segundo lista de 200 possíveis sujeitos fornecida pelo Ambulatório de Parkinson e Parkinsonismo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram selecionados 32 pacientes para avaliação, sendo que um destes não aceitou participar do estudo. A entrevista iniciava com leitura e assinatura do Consentimento Livre e Esclarecido(em anexo) pelo paciente e/ou cuidadores. As características do Parkinson foram avaliadas usando a escala Hoehn and Yahr (Goetz et al., 2004), bem como avaliação se pacientes estavam em “on” (sob efeito da levodopa). Caso não estivessem, eram solicitados a fazer uso da medicação antiparkinsoniana. Os pacientes foram questionados em quanto intensa era sua dor nos últimos 90 dias usando

uma Escala Visual Analógica (EVA – www.britishpainsociety.org). Foi realizado rastreamento para déficit cognitivo utilizando a Mini Mental State Examination (MMSE – Folstein et al., 1975). A avaliação psiquiátrica foi realizada utilizando o MINI International Neuropsychiatric Interview 6.0 de acordo com o DSM IV (Association, 1994) e o Inventário de Depressão de Beck (Beck et al., 1961). As escalas foram escolhidas de acordo com guidelines para a mensuração de sintomas psiquiátricos em pacientes com Doença de Parkinson, pois alguns sintomas motores podem aumentar falsamente escores em algumas escalas de depressão (Schrag et al., 2007). Alta especificidade e valor preditivo positivo foram alcançados somente com um ponto de corte de 16/17 nesta população (Leentjes et al., 2000).

3.5.2 Avaliação psicofísica

A percepção de dor foi avaliada por meios de Teste de Quantificação Sensitiva (TQS) em pacientes em “on” (sob efeito da levodopa). Os testes clínico/psiquiátricos e testes psicofísicos foram realizados por examinadores independentes, cegados para os resultados das outras avaliações. O TQS foi realizado para sensação de calor e dor. Os estímulos termoalgésicos foram aplicados com um termodo de contato tipo Peltier, com sistema de temperatura controlado por feedback, da Thermostest (Pathway model ATS, Medoc, Israel), usando uma área de estimulação de 30X30mm, com uma taxa de aumento de 1°C/seg, e uma temperatura basal de 32°C. Determinamos os limiares de calor e de dor usando o método dos limites. Aplicamos três estímulos em ambos os braços (primeiro no braço direito, após no braço esquerdo) separados por um intervalo entre os estímulos de pelo menos 60 segundos. A avaliação psicofísica foi realizada em um local de iluminação fraca, temperatura entre 23-26°C e isolamento de estímulos acústicos externos. A examinadora era uma estudante de medicina treinada, que lia instruções padronizadas aos pacientes. Os estímulos eram aplicados três vezes em cada braço, com pelo menos 60 segundos entre cada estímulo.

4. ASPECTOS ÉTICOS

Esta pesquisa foi desenvolvida com base nos parâmetros éticos de autonomia, não maleficência, veracidade, beneficência e confidencialidade. O estudo foi realizado de acordo com a Resolução número 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, exigindo portanto anuência por escrito dos pacientes participantes (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em anexo) ou de seus responsáveis legais, bem como foi realizada explicação detalhada da natureza da pesquisa e dos possíveis benefícios ou incômodos que pudessem ocorrer em virtude da mesma. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética com Seres Humanos da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCPA/UFRGS) conforme parecer consubstanciado número 426.414 de 16/10/2013. Esse estudo envolve somente riscos associados ao questionamento, obtenção de informações e possibilidade de pequeno desconforto transitório após realização do TQS.

5. BIBLIOGRAFIA

Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:492-6.

Aarsland D, Beyer MK, Kurz MW. Dementia in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2008; 21:676–682.

Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57:456–462.

Alonso A, Rodríguez L, García A, Logroscino G, Hernan MA. Use of antidepressants and the risk of Parkinson's disease: a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 671-4.

Atkinson Jr JH, Ingram RE, Kremer EF, Saccuzzo DP. MMPI subgroups and affective disorder in chronic pain patients. *J Nerv Men Dis* 1986; 174:408–13.

Atkinson JH, Slater MA, Patterson TL, Grant I, Garfin SR. Prevalence, onset, and risk of psychiatric disorders in men with chronic low back pain: a controlled study. *Pain* 1991; 45:111–21.

Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and Pain Comorbidity: A Literature Review. *Arch Intern Med* 2003; 163:2433-2445.

Banks SM, Kerns RD. Explaining high rates of depression in chronic pain: a diathesis-stress framework. *Psychol Bull* 1996; 119:95–110.

Barone P. Treatment of depressive symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2011; 1:11-5.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4:561–571.

Beiske AG, Loge JH, Ronningen A, Svensson E. Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *Pain* 2009; 141:173-177.

Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Rodriguez J, Molina JA, Gabriel R, Morales JM, for the Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Prevalence of PD and other types of Parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord* 2003; 18:267–274.

Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanco LS, Lopresti B, Koeppe RA, Davis JG, et al. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 2003; 60:1745-8.

Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, Constantine GM, Mathis CA, Moore RY. Cortical cholinergic denervation is associated with depressive symptoms in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:641-3.

Borsook D, Becerra L, Carlezon WA Jr, Shaw M, Renshaw P, Elman I, et al. Reward-aversion circuitry in analgesia and pain: implications for psychiatric disorders. *Eur J Pain* 2007; 11:7-20.

Bower JH, Grossardt BR, Maraganore DM, Ahlskog JE, Colligan RC, Geda YE, et al. Anxious personality predicts an increased risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25:2105-13.

Braak H, Sastre M, Bohl JRE, de Vos RAI, Del Tredici K. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol* 2007; 113: 421- 429

Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, Ory F, Quelven I, Chollet F. Effects of Levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 2005; 12:1557-1563.

Brefel-Courbon C, Grolleau S, Thalamas C, Bourrel R, Allaria-Lapierre V, Loi R, et al. Comparison of chronic analgesic drugs prevalence in Parkinson's disease, other chronic diseases and the general population. *Pain* 2009; 141:14–8.

Brown RG, MacCarthy B, Gotham AM, Der GJ, Marsden CD. Depression and disability in Parkinson's disease: a follow-up of 132 cases. *Psychol Med* 1988; 18:49-55.

Brown RG, MacCarthy B. Psychiatric morbidity in patients with Parkinson's disease. *Psychol Med* 1990; 20:77-87.

Burkey AR, Carstens E, Jasmin L. Dopamine reuptake inhibition in the rostral agranular insular cortex produces antinociception. *J Neurosci* 1999; 19:4169–4179.

Burn DJ. Depression in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2002; 9: 44–54.

Carlsson A, Lundquist M, Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature* 1957; 180:1200.

Chan-Palay V. Depression and dementia in Parkinson's disease. Catecholamine changes in the locus ceruleus, a basis for therapy. *Adv Neurol* 1993; 60:438-46.

Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Payo B, Tluk S, et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov Disord* 2010; 25:704–709.

Chinaglia G, Alvarez FJ, Probst A, Palacios JM. Mesostriatal and mesolimbic dopamine uptake binding sites are reduced in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy: a quantitative autoradiographic study using [3H]mazindol. *Neuroscience* 1992; 49:317-327

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

Corruble E, Guelfi JD. Pain complaints in depressed inpatients. *Psychopathology* 2000; 33:307–9.

Cotzias, GC. Dopa and Parkinsonism. *BMJ* 1967; 3:497.

Cruz-Almeida Y, Fillingim RB. Can Quantitative Sensory Testing Move Us Closer to Mechanism-Based Pain Management? *Pain Med* 2014; 15:61-72.

Cummings JL, Masterman DL. Depression in patients with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14:711-718

Defazio G, Berardelli A, Fabbrini G, et al. Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study. *Arch Neurol* 2008; 65:1191–1194.

Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I, et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet* 2005; 14:135-143.

De Lau LMI, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5:525-535.

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

Doder M, Rabiner EA, Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Tremor in Parkinson's disease and serotonergic dysfunction: an 11C-WAY 100635 PET study. *Neurology* 2003; 60:601-5.

Dworkin RH, Gitlin MJ. Clinical aspects of depression in chronic pain patients. *Clin J Pain* 1991; 7:79–94.

Erdal KJ. Depressive symptom patterns in patients with Parkinson's disease and other older adults. *J Clin Psychol* 2001; 57:1559-69.

Errea-Abad JM, Ara-Callizo JR, Aibar-Remon C, Pedro-Cuesta J. Prevalence of Parkinson's disease in Lower Aragon, Spain. *Mov Disord* 1999; 14:596–604.

Eskow Jaunarajs KL, Angoa-Perez M, Kuhn DM, Bishop C. Potential mechanisms underlying anxiety and depression in Parkinson's disease: consequences of L-DOPA treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35:556-64.

Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*. 1991; 114:2283-2301.

Fijal B, Perlis RH, Heinloth AN, Houston JP. The association of a single nucleotide polymorphism in the Catechol-O-Methyltransferase gene and pain scores in female patients with Major Depressive Disorder.. *J Pain* 2010; 11:910-915.

Folstein MF, Folstein S, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatry Res* 1975; 12:189-198.

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

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

Ford B. Pain in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2010; 25:S97-S103.

Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov Disord* 2010; 25:2493–2500.

Garcia-Ruiz PJ, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: A review... from the past. *J Neurol Sci* 2014; 338:30-33.

Gardner-Thorpe C. James Parkinson (1755-1824). *J Neurol* 2010; 257:492-493.

Gerdelat-Mas A, Simonetta-Moreau M, Thalamas C, Ory-Magne F, Slaoui T, Rascol O. Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:1140–1142.

Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord* 2004; 19:1020–1028.

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

Gupta MA. Is chronic pain a variant of depressive illness? A critical review. *Can J Psychiat* 1986; 31:241–8.

Hagelberg N, Jääskeläinen SK, Martikainen IK, Mansikka H, Forssell H, Scheinin H, et al. Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans: a review. *Eur J Pharmacol* 2004; 500:187–192

Hassan A, Wu SS, Schmidt P, Malaty I, Dai YF, Miyasaki JM, et al. What are the issues facing Parkinson's disease patients at ten years of disease and beyond? Data from the NPF-QII study. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18:925–30.

Hely, M.A., Reid, W.G., Adena, M.A., Halliday, G.M. & Morris, J.G. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; 23: 837–844.

Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002; 125:861-70.

Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaría J, Serradell M, Martí MJ, Valldeoriola F, Tolosa E. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006; 5:572–77.

Isaias IU, Siri C, Cilia R, De Gaspari D, Pezzoli G, Antonini A. The relationship between impulsivity and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23:411-5.

Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79:368.

Jarcho JM, Mayer EA, Jiang ZK, Feier NA, London ED. *Pain* 2012; 153:744-54.

Karlsen KH, Larsen JP, Tandberg E, Maeland JG. Influence of clinical and demographic variables on quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66:431-5.

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

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

Lang AE, Obeso JA. Time to move beyond nigrostriatal dopamine deficiency in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 55:761-765.

Lang, A.E. & Obeso, J.A. Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. *Lancet Neurol* 2004; 3:309–316.

Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE, et al. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2008; 23:2015-25.

Leentjens AF, Verhey FRJ, Lujckz G-J, et al. The validity of the Beck Depression Inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15:1221–1224.

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

Lemke MR. Depressive symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008; 15: 21–5.

Lewy FH. Paralysis agitans I. Pathologische Anatomie. In: Handbuch Der Neurologie. Ed. Lewandowsky M, Springer, vol 3, Berlin, 1912; 3:920-33.

Lewy FH. Zur pathologischen Anatomie der Paralysis agitans. Deut Zeit Nervenheilk 1913; 50: 50-5.

Lim SY, Farrell MJ, Gibson SJ, Helme RD, Lang AE, Evans AH. Do dyskinesia and pain share common pathophysiological mechanisms in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2008; 23:1689–1695.

Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, Quinn N, Sethi KD, Shults C, Wenning GK. SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for parkinsonian disorders. *Mov Disord* 2003; 18:467-486.

Lohle M, Storch A, Reichmann H. Beyond tremor and rigidity: non-motor features of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2009; 116:1483–92.

Margel, W. Reference data for quantitative sensory testing (QST): Refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain* 2010; 151:598-605.

Magni, G. On the relationship between chronic pain and depression when there is no organic lesion. *Pain* 1987; 31:1-21.

Marsala SZ, Tinazzi M, Vitaliani R, Recchia S, Fabris F, Marchini C, Fiaschi A, Moretto G, Giometto B, Macerollo A, Defazio G. Spontaneous pain, pain threshold, and pain tolerance in Parkinson's disease. *J Neurol* 2011; 258:627–633.

Martinez-Martin P. The importance of non-motor disturbances to quality of life in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2011; 310:12-6.

Mayeux R, Stern Y, Sano M, Williams JB, Cote LJ. The relationship of serotonin to depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1988; 3:237-44.

Mayeux R, Marder K, Cote LJ, et al. The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in Northern Manhattan, 1988 –1993. *Am J Epidemiol* 1995;

142:820–827.

Melcon MO, Anderson DW, Vergara RH, Rocca WA. Prevalence of Parkinson's disease in Junin, Buenos Aires Province, Argentina. *Mov Disord* 1997; 12:197–205.

Melzack R, Casey KL. Sensory, motivational, and central control determinants of pain: a new conceptual model. In: Kenshalo D, ed. *The skin senses*. Springfield, IL: Chas C. Thomas, 1968:423–439.

Merskey H. The effect of chronic pain upon the response to noxious stimuli by psychiatric patients. *J Psychosom Res* 1965; 8:405–19.

Merschdorf U, Berg D, Csoti I, Fornadi F, Merz B, Naumann M, et al. Psychopathological symptoms of depression in Parkinson's disease compared to major depression. *Psychopathology* 2003; 36:221-5.

Mylius V, Engau I, Teepker M, et al. Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:24–28.

Mylius V, Brebbermann J, Dohmann H, Engau I, Oertel WH, Möller JC. Pain sensitivity and clinical progression in Parkinson's disease. *Mov Disord*.2011; 26:2220–5.

Nègre-Pagès L, Reragui W, Bouhassira D, Grandjean H, Rascol O, DoPaMiP Study Group. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. *Mov Disord*. 2008; 23:1361–9.

Nilsson FM, Kessing LV, Sorensen TM, Andersen PK, Bolwig TG. Major depressive disorder in Parkinson's disease: a register-based study. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106:202-11.

Nolano M, Provitera V, Estraneo A, et al. Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation. *Brain* 2008; 131:1903–1911.

Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Goetz CG, Marin C, Kordower JH, Rodriguez M, et al. Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Nature* 2010; 653-661-6.

Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology* 2009, 72:S1-136.

Ovallath S, Deepa P. The history of parkinsonism: Descriptions in ancient Indian medical literature. *Mov Disord* 2013; 28:566-568.

Parkinson J. *An essay on the shalking palsy*. London: Whittingham & Rowland, 1817.

Pedersen KF, Larsen JP, Alves G, Aarsland D. Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: A community-based study. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15:295-299.

Poewe W. Treatment options for depression and psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001; 248:12-21.

Poewe W. Psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18:S80-7.

Politis M, Wu K, Molloy S, G Bain P, Chaudhuri KR, Piccini P. Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. *Mov Disord* 2010; 25:1646–1651.

Pontone GM, Bakker CC, Chen S, Mari Z, Marsh L, Rabins PV, Williams JR, Bassett SS. The longitudinal impact of depression on disability in Parkinson disease. *Int J F Geriatr Psychiatry* 2015; 31:458-65.

Price DD, Milling LS, Kirsch I, Duff A, Montgomery GH, Nicholls SS. An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. *Pain* 1999; 83:147-56.

Quittenbaum BH, Grahn B. Quality of life and pain in Parkinson's disease: a controlled cross-sectional study. *Parkinsonism and Relat Disord* 2004; 10:129-136.

Racette BA, Hartlein JM, Hershey T, Mink JW, Perlmutter JS, Black KJ. Clinical features and comorbidity of mood fluctuations in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14:438-42.

Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss

- of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005; 128:1314-22.
- Ring HA, Bench CJ, Trimble MR et al. Depression in Parkinson's disease. A positron emission study. *Br J Psychiatry*. 1994; 165:333-339.
- Rhudy JL, Meagher MW. The role of emotion in pain modulation. *Curr Opin Psychiatry* 2001; 14:241-5.
- Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, Beyer A, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values *Pain* 2006; 123:231-243.
- Romano JM, Turner JA. Chronic pain and depression: does the evidence support a relationship? *Psychol Bull* 1985; 97:18-34.
- Roy R, Thomas M, Matas M. Chronic pain and depression: a review. *Compr Psychiat* 1984; 25:96-105.
- Ruoff GE. Depression in the patient with chronic pain. *J Fam Pract* 1996; 43:25-33.
- Santamaria J, Tolosa E, Valles A. Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology* 1986; 36:1130-1133.
- Sato K, Hatano H, Yamashiro K, et al. Prognosis of Parkinson's disease: time to stage III, IV, V, and to motor fluctuations. *Mov Disord* 2006; 21:1384-1395.
- Savica R, Carlin JM, Grossardt BR, et al. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: a case-control study. *Neurology* 2009; 73:1752-1758.
- Schestatsky P, Kumuru H, Valls-Sole J, Valldeoriola F, Marti MJ, Tolosa E. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69:2162-2169.
- Schiffer RB, Kurlan R, Rubin A, Boer S. Evidence for atypical depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1988; 145:1020-2.

Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Cross sectional prevalence survey of idiopathic Parkinson's disease and parkinsonism in London. *BMJ* 2000; 321:21–22.

Schrag A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease - an update. *J Neurol.* 2004; 251:795-804.

Schrag, A. et al. Rate of clinical progression in Parkinson's disease. A prospective study. *Mov Disord* 2007; 22:938–945.

Scott DJ, Heitzeg MM, Koeppe RA, Stohler CS, Zubieta JK. Variations in the human pain stress experience mediated by ventral and dorsal basal ganglia dopamine activity. *J Neurosci* 2006; 26:10789–95.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1997; 59:22-33.

Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2002; 8:193-7.

Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, Holmes SE, Martens MP. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 12:187–96.

Smith GR. The epidemiology and treatment of depression when it coexists with somatoform disorders, somatization, or pain. *Gen Hosp Psychiat* 1992; 14:265–72.

Spielberger S, Wolf E, Kress M, Seppi K, Poewe W. The influence of deep brain stimulation on pain perception in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011; 26:1367–8; author reply 1368–1369.

Stanley, F. The medical treatment of Parkinson disease from James Parkinson to George Cotzias. *Mov Disord* 2015; 30:4-18.

Starkstein SE, Preziosi TJ, Forrester AW, Robinson RG. Specificity of affective and autonomic symptoms of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53:869-73.

Sullivan MJL, Reesor K, Mikail SF, Fischer R. The treatment of depression in chronic low back pain: review and recommendation. *Pain* 1992; 50:5–13.

Tanner CM, Ben-Shlomo Y. Epidemiology of Parkinson's disease. In: Stern GM, editor. *Parkinson's disease. Advances in neurology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999:153–159.

Tanner C. Risk factors for Parkinson's disease: An epidemiological approach. *Mov Disord* 2002; 17:S11-S11.

Tinazzi M, Del Vesco C, Fincati E, et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:822–825.

Tinazzi M, Del Vesco C, Defazio G, et al. Abnormal processing of the nociceptive input in Parkinson's disease: a study with CO₂ laser evoked potentials. *Pain* 2008; 136:117–124.

Tretiakoff C. Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques deductions relatives à la pathologie des troubles musculaires et de la maladie de Parkinson. These, Paris, 1919.

Truini A, Frontoni M, Cruccu G. Parkinson's disease related pain: a review of recent findings. *Journal of Neurology* 2013; 260:330-334.

Truong DD , Bhidayasiri R , Wolters E. Management of non-motor symptoms in advanced Parkinson disease. *J NeurolSci* 2008; 266:216–28.

Valkovic P, Minar M, Singliarova H, Harsany J, Hanakova M, Martinkova J, 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* 2015; 10:136541.

Van Rooden SM, Colas F, Martínez-martín P, Visser M, Verbaan D, Marinus J, Chaudhuri RK, Kok JN, Van Hilten JJ. Clinical subtypes of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26:51-58.

Veazey C, Aki SOE, Cook KF, Lai EC, Kunik ME. Prevalence and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 1:310–23.

Villemure C, Bushnell MC. Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? *Pain* 2002; 95:195-199.

Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003; 16:178-83.

Wood LD, Neumiller JJ, Setter SM, Dobbins EK. Clinical review of treatment options for select nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *AmJGeriatr Pharmacother* 2010; 8:294–315.

Xiao Q, Chen S, Weidong L. Hyposmia: a possible biomarker of Parkinson's disease. *Neurosci Bull* 2014; 30:134 -140.

Yarnitsky D, Sprecher E, Zaslansky R, Hemli JA. Heat pain thresholds: normative data and repeatability. *Pain* 1995; 60:329-332.

Zhang ZX, Dong ZH, Román GC. Early descriptions of Parkinson disease in ancient China. *Arch Neurol* 2006; 63:782-4.

Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett D M, et al. Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science* 2001; 293: 311–5.

Zubieta JK, Stohler CS. Neurobiological mechanisms of placebo responses. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1156:198–210.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O progressivo envelhecimento da população tem trazido desafios particulares, em especial a respeito de doenças mais prevalentes nessa faixa etária. Espera-se que a incidência de Doença de Parkinson triplique nos próximos 50 anos, o que leva a uma busca de meios diagnósticos e terapêuticos que possam propiciar um aumento da qualidade de vida destes pacientes. Dor e depressão são sintomas não motores muito prevalentes na doença de Parkinson, bem como são diagnósticos que afetam a qualidade de vida dos doentes.

O número de estudos disponíveis na literatura sobre a relação entre doença de Parkinson, dor e depressão ainda é escasso. Há inúmeras dificuldades de estudar essa tríade de modo mais objetivo, dentre eles a mensuração da dor de modo mais objetivo, o que procuramos buscar com o uso do TQS, bem como a possibilidade dos sintomas motores da Doença de Parkinson simularem sintomas depressivos nas escalas mais usadas para esse fim, sendo portanto usado nesse estudo um ponto de corte mais elevado, recomendado em guidelines para essa população.

Uma das limitações de usar o TQS é sua dependência do tempo de resposta do paciente, o que pode estar alterado na Doença de Parkinson. Apesar dessa possibilidade teórica, estudos com pacientes em “off” (sem efeito da levodopa) mostraram limiares menores que em pacientes controle, portanto acreditamos que esse fator não foi determinante nos resultados. Outra questão é que a realização do TQS limitou nossas possibilidades de aumento da amostra, em função de disponibilidade do equipamento, o que nos levou a não ter suficiente amostra de genótipos de baixa e alta sensibilidade à dor, nos impedindo de obter conclusões sobre esse dado.

Outra limitação importante nesse estudo é a diferença estatisticamente significativa entre os grupos com sintomas depressivos significativos e sem sintomas depressivos significativos com relação à idade. Apesar disso, os coeficientes de correlação são baixos (Magerl 2010), e estudos do German Research Network on Neuropathic Pain (Rolke et al., 2006) sobre o assunto recomendam divisão entre grupos acima e abaixo de 40 anos; nossos pacientes, portanto, encontram-se em um mesmo grupo segundo a sugestão desses estudiosos.

Nossos achados demonstram uma correlação positiva entre sintomas depressivos em pacientes com Doença de Parkinson e os limiares de calor e dor. Os pacientes com sintomas depressivos significativos tiveram limiares significativamente maiores que os pacientes sem sintomas depressivos significativos. Não encontramos correlação entre os limiares de calor e dor com os níveis de dor e com a severidade dos sintomas da DP. Isso nos leva a uma possibilidade interessante, como a de considerar rastrear depressão em pacientes com doença de Parkinson e dor, bem como uma possível abordagem terapêutica da dor nesses pacientes visando o tratamento dos sintomas depressivos.

7. ANEXO: Termo de Consentimento

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa “Avaliação da dor e comorbidades psiquiátricas nos pacientes com doença de Parkinson. O objetivo desse estudo é avaliar a Dor e Depressão nos pacientes com Doença de Parkinson, e estudar a associação desses fenômenos). Isso é importante para auxiliar no entendimento da fisiopatologia da dor e da depressão especificamente nos pacientes portadores de doença de Parkinson; a participação neste estudo não traz benefício direto ao participante, mas contribuirá para o que pode vir a ser um avanço sobre o conhecimento da doença e na necessidade de tratamentos direcionados especificamente para essa população.

Para isso, o paciente que aceitar participar do estudo realizará avaliação clínica, que se dará de duas formas, a saber:

- 1) Entrevista clínica com avaliador médico treinado em escalas psiquiátricas
- 2) Teste de limiar sensitivo

A primeira etapa consiste em entrevista do paciente por avaliador médico treinado em um encontro com duração aproximada de uma hora e meia, quando realizará questionários para preenchimento de escalas de dor e de depressão.

A segunda parte da avaliação consiste em realizar testes de limiares sensitivos, que consistem na avaliação das sensações térmicas por meio de placas colocadas sobre a pele e que aumentam progressivamente de temperatura até que esta atinja uma sensação de dor. A técnica acarreta apenas um pequeno desconforto transitório, sem ocorrência de lesões cutâneas ou dor importante.

Todos os dados obtidos serão confidenciais, não sendo o nome do paciente vinculado com as escalas ou com a ficha clínica. Os resultados serão colocados em um conjunto de dados, assegurando total privacidade das informações obtidas. Não está previsto pagamento pela participação no estudo, e o participante não terá nenhum custo com relação aos procedimentos envolvidos. Informações adicionais serão prontamente respondidas pelo médico que fará as escalas. Havendo alguma dúvida para preenchimento dos questionários, antes da decisão do ingresso, sinta-se à vontade para questionamentos. A não participação no estudo *não* causará nenhum prejuízo ao seu

atendimento na instituição. Este documento (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) será feito em duas vias, uma via será entregue participante, e outra via será mantida com os pesquisadores, e quaisquer dúvidas que surjam podem ser esclarecidas em qualquer momento do processo pelo pesquisador, que estará disponível durante as entrevistas e também através do telefone abaixo.

Eu, _____, fui informado (a) dos objetivos e justificativas para a realização deste estudo. Sei que estou livre para qualquer questionamento e que minhas dúvidas foram respondidas de forma clara. Também estou ciente que estou livre para solicitar informações a qualquer momento, que as informações obtidas me serão fornecidas e que terei liberdade de retirar este meu consentimento de participação a qualquer momento, mesmo após a assinatura do mesmo.

Eu, _____, cuidador do paciente

_____ concordo com a participação deste no presente estudo, e fui informado (a) dos objetivos e justificativas para a realização deste projeto de pesquisa.

Paciente

Cuidador

Pesquisador

Pesquisador que aplicou o TCLE: _____

Pesquisador responsável: Dr. Pedro Schestatsky.

Telefone: (51) 33598182 (Serviço de Neurologia)

Aluna: Dr.^a Ana Beatriz Zimmermann

Telefone: (51) 33598294 (Serviço de Psiquiatria)

O Comitê de Ética em Pesquisa poderá ser contatado para esclarecimentos de dúvidas, através do telefone 33597640 (das 8 às 17h)

8. ARTIGO (submetido à Revista Parkinsonism and Related Disorders)

DEPRESSION IS A MAJOR FACTOR INFLUENCING THERMOALGESIC PERCEPTION IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

Total words: 4263

Ana Beatriz Zimmermann¹

Suzana Mittelstadt²

Artur F. Schumacher-Schuh³

Carlos R. M. Rieder^{4,5}

Pedro Schestatsky, MD, PhD^{1,4,6*}

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.
2. Medical Student, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.
3. Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.
4. Departamento de Neurologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil.
5. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, Brazil.
6. Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

***Corresponding author:**

Dr. Pedro Schestatsky MD, PhD.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Neurology Department, EMG Unit

Rua Ramiro Barcelos, 2350 - CEP 90035-003

Fax: 51-3359.8083

E-mail: pedro.schestatsky@gmail.com

Abstract (295 words)

Introduction: Although depression and pain are highly prevalent in patients with Parkinson's Disease (PD), there is a lack of studies in their relationship, even though it is well-known that pain is potentially modulated by emotional state.

Aims: To assess warm and heat pain perception in a quantitative method and correlate it with psychiatric and parkinsonian symptoms.

Methods: We carried out a transversal study assessing clinical and psychophysical data in 31 patients with PD during the effect of dopaminergic medication (on state). We assessed the clinical characteristics of PD using Hoehn and Yahr, performed a psychiatric evaluation using Beck Depression Inventory (BDI), Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) according to the DSM IV criteria and Mini Mental State Evaluation (MMSE), evaluated pain complaints in the last 90 days using a visual analogue scale for pain (VAS) and measured pain perception by means of quantitative sensory testing (QST) for warm and heat pain perception.

Results: 31 patients were evaluated. Surprisingly, there was no association between thermoalgesic perception with pain complaints or parkinsonian symptoms. However, there was a moderate but significant correlation between depressive symptoms measured by BDI and warm sensation and heat pain thresholds ($r=0.54$ for warm $p<0.05$ and $r=0.47$ $p<0.05$ for heat pain). Patients with significant depressive symptoms had higher warm and heat pain thresholds compared to those without depressive symptoms. This finding was maintained after statistical correction for the PD symptoms severity.

Conclusion: Thermoalgesic processing in PD patients is more influenced by depression than by PD severity or level of pain itself. This information has important implications for diagnostic and therapeutic approaches for patients with PD and pain and/or depression. For instance, depression might be more systematically screened and properly treated in PD patients with altered pain processing.

Key Words: depression, Parkinson's Disease, PD, pain, quantitative sensory testing, QST, thermoalgesic perception

Introduction

Pain and depression are two non-motor symptoms of patients with Parkinson's disease (PD) which have a great impact on patients' quality of life.¹⁻⁴ The prevalence of pain in PD ranges from 40 to 83%.^{5,6} Schestatsky and cols⁷ found that PD patients with central pain had a deficit in the descending pain inhibition system due to periaqueductal gray matter (PAG) degeneration that may facilitate chronic pain. Pain in general is affected by emotional states,^{8,9} and has both sensory and affective dimensions.^{10,11} The prevalence of depression in chronic pain patients ranges from 10 to 100%¹²⁻²¹ while in depressed patients, pain complaints range from 15 to 100%.^{12-14,22-24} In PD patients, the prevalence of depression is around 45%,^{25,26} which may contribute to the elevated level of pain symptoms in this population.²⁷ In the literature, the triad of chronic pain, depression and PD is recognized. However, few studies have focused on the interaction between these factors.

The aim of the study was to investigate the relation between depression, pain and the thermoalgesic perception in PD patients. In the study reported here we assessed PD patients with variable degrees of pain and depressive symptoms and correlate these data with thermal thresholds.

Methods

We performed a transversal study with PD patients diagnosed according to UK Brain Bank²⁸ who attended the Parkinson's Outpatients Service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre from July 2013 to July 2014. During the clinical appointment, we obtained demographical information (Table 1) and the past and present history of relevant clinical conditions. We excluded patients that had clinical conditions that could affect electrophysiological data and clinical perception, such as hand or wrist lesions, ulnar neuropathy, polyneuropathy, cervical radiculopathy, diabetes, stroke or dementia. We excluded patients that fulfilled diagnostic criteria for psychosis, alcohol abuse and bipolar disorder in International Neuropsychiatric Interview (MINI), and the patients who had a Mini Mental State Examination score of less than 24.²⁹ Subjects gave their written informed consent for the study, which was approved by the local Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Clinical assessment

We applied the Hoehn & Yahr stage scale to all patients.³⁰ They were questioned on how intense their pain was in the last 90 days (pain-PAST) using a visual analogue scale for pain - VAS (www.britishpainsociety.org). Screening for cognitive impairment was done through Mini Mental State Examination (MMSE).³¹ Pain perception was measured by means of quantitative sensory testing (QST) for warm and heat pain in PD patients during the effect of dopaminergic medication (on state). The clinical, psychiatric and psychophysical tests were all performed by independent examiners, unaware of the results of the other assessments.

We performed a psychiatric evaluation using Beck Depression Inventory (BDI) ³² and the MINI 6.0 according to DSM IV (Association, 1994).³³ We chose those scales according to guidelines for the measurement of psychiatric symptoms in PD patients, since some motor symptoms may falsely increase scores in some depression scales.³⁴ High specificity and positive predictive value (PPV) for the diagnosis of depression were only reached with a BDI cut-off score of 16/17 in this population.³⁵

Psychophysical Evaluation

Quantitative sensory testing for warm and heat pain sensations was carried out. The thermoalgesic stimuli were applied with a Peltier-based temperature feedback-controlled system contact thermode from a Thermotest (Pathway, Model ATS, Medoc, Israel), with a stimulating area of 30 x 30mm, at a ramp rate of 1°C/s and baseline temperature of 32°C. We determined warm and heat pain using the method of limits. We applied the stimuli in both arms, three times in each arm (first in the right arm, second in the left arm) separated by interstimuli intervals of at least 60s. The psychophysical evaluation was carried out in a warm and dimly lit room, isolated from external acoustic stimuli. The examiner was a trained medical student (SM), who read the standard instructions to the patients.

Data reduction and statistical analysis

Data were analyzed using the Statistical Package for Social Science (SPSS), version 18.0 for Windows, and Statistica 12 for Windows. Data were grouped separately considering depressive symptoms. Patients were considered depressed when BDI was 17 or higher, accordingly to Leentjes.³⁵ We calculated the media and the standard deviation of all variables for all patients. For QST, we determined the mean threshold values for warm and heat pain in each subject and calculated the grand mean and SD for each group. Depending on whether the data were Gaussian or non-Gaussian distributed, paired Student's t-tests or Mann-Whitney U-tests were used to analyze possible differences between the groups. Correlation analyses were made using the Spearman's test for comparison of amplitude of thermal thresholds with clinical characteristics, such as age, BDI scores, pain-PAST scores, HY scores and duration of disease. A value of $p < 0.05$ was considered for statistical significance.

Results

A total of 32 patients were selected for the study. One patient refused to participate, thus 31 patients were finally evaluated. The demographic and clinical characteristics of the patients are shown in Table 1. Table 2 shows the clinical and psychophysical data according to depressive or non-depressive state based on to BDI scores. Patients with significant depressive symptoms had higher warm and heat pain thresholds compared to those without depression (Figure 1). This finding was maintained after statistical correction for the PD symptoms severity.

Warm sensation and heat pain sensation significantly correlated with depressive symptoms (BDI scores) ($r=0.54$ $p=0,001$ for warm and $r=0.47$ $p=0.007$ for heat pain) (fig 2) but not with DP severity (HY scores) ($r=0.15$ $p>0.05$ for warm and $r=-0,04$ $p>0.05$ for heat pain) or with pain severity (VAS scores) ($r=0.23$ $p>0.05$ for warm and $r=0,14$ $p>0.05$ for heat pain). Figure 2 shows the positive correlation between pain perception and depression. There was also a positive correlation between parkinsonian symptoms severity (HY scores) and pain severity (VAS scores) ($r=0.43$ $p<0.05$). Heat pain thresholds were significantly higher in the more affected side ($p<0.05$).

Discussion

Our study suggests that thermoalgesic thresholds measured by QST did not predict parkinsonian symptoms severity or level of pain, but correlate positively with depressive symptoms. There is a number of studies showing the effect of PD in pain thresholds, in particular lower heat pain thresholds,^{7,36,37} but those studies excluded patients with depressive symptoms or lacked control for them, which doesn't represent a real life condition because depression influences pain perception, and is a frequent condition in PD patients. The fact that depression may significantly alter thermal thresholds in PD patients is relevant, and should be taken into consideration when interpreting QST results in clinical practice. Our study found a significant correlation between PD severity and level of pain, in accordance with previous findings described in the literature.³⁸

We also found a correlation between depressive symptomatology and warm and heat pain sensation thresholds. This finding is relevant, taking into consideration that PD patients are known to have a lower heat pain threshold in the off state,⁷ and is consistent with the increase in the heat pain threshold found in depression.³⁹ Considering the fact that we did not find correlation between thermal thresholds with any other clinical aspect in our patients, this suggests that depression has a major influence on pain perception in PD patients. Our study also pointed that the abnormalities in heat pain thresholds were more pronounced in the side more affected by the motor signs of the disease. Asymmetry is an important feature of PD, and previous findings pointed different pain thresholds considering the side more and less affected by motor signs, although results are contradictory; Schestatsky et al and Djaldetti et al^{7,36} pointed a lower heat pain threshold in the side more affected, and Snider and Koller^{40,41} found the opposite. One possible explanation for the increase in the pain threshold in depression is pointed out by Bär,³⁹ who reported that pain perception in major depression depends on pain modality. Bär was based on Lautenbacher and

Krieg⁴² findings that depressed patients have a global impairment of the sensory system, with hypoalgesia to experimental pain and hyperalgesia to endogenous painful sensations. In Bär's study depressed patients presented hypoalgesia to heat and electrical pain, but hyperalgesia to ischemic muscle pain when compared to controls. According to Bär, depressed patients might process "deep somatic" pain and "surface" pain stimuli differently, explaining the differences seen in our study. Another possible factor influencing the higher warm and pain thresholds in depressed PD patients is the role of attention in pain processing. It is known that PD patients have deficit in cognition related to attention⁴³⁻⁴⁷ and this could have possibly delayed our patients reactions towards temperature increase. Besides, depression⁴⁸ is also known to diminish attention⁴⁸, and this could lead to an increased heat pain threshold.

Contrary to traditional textbooks of Neurology, Truini⁴⁹ suggests that the abnormal basal ganglia function in PD has a role in pain modulation. There is evidence that the basal ganglia modulates pain directly increasing or diminishing nociceptive signal propagation, and indirectly by its effect upon cognitive and affective processes, which regulate the way patients expect, experience and interpret nociceptive signals and pain.⁴⁹ This abnormal functioning in basal ganglia might explain our findings related to warm and heat pain perception in PD patients.

There are some important limitations in our study. Firstly, we used a reaction time test and, therefore, the speed of response may be altered by the slowness of bradikinetin and/or severe depressed patients. For ethical reasons, we did not study patients in off conditions for antidepressants and levodopa (patients were evaluated during effect of dopaminergic medication and antidepressant drugs use was not assessed). Djaldetti³⁶ found no difference in heat pain thresholds in "on" and "off" state, and showed a lower heat pain threshold in patients with PD and without depression, so we believe despite time of response could be a potential problem in this population, the higher thresholds found can't be explained only for that. We also chose to do the tests in the "on" state to diminish the effect of parkinsonian symptoms in the speed of response, and this also corresponds better to real life conditions. Nevertheless, this may also have falsely enhanced the thermal threshold due to the levodopa effect. By increasing pain thresholds, dopamine may modulate the experience of pain, as suggested by a study in which the pain thresholds of PD patients, as assessed by the RIII nociception flexion reflex increased following levodopa administration.³⁷ In despite of that, levodopa does not fully alleviate pain in PD patients,^{7,40,50} suggesting the involvement of other neurotransmitters,⁵¹ which support a possible influence of depression and its characteristic changes in neurotransmitters such as serotonin, noradrenaline, acetylcholine, GABA, glutamate.⁵² Previous studies with thermal pain testing in PD patients showed a lower thermal threshold.^{7,36} Schestatsky et al⁷ only included patients in the off state, and did not assess symptoms of depression; the study from Djaldetti,³⁶ for instance, excluded patients with depressive symptoms, and found no difference in the heat pain thresholds between the on and off state. Despite this, in the present study, the difference between the depressed and non-depressed PD patient groups could not be explained only by the possible

effect of levodopa on the heat pain thresholds, since there was no difference in levodopa treatment utilization between the groups. Moreover, we found no correlation between PD severity and the thermal thresholds, in contrast to previous findings in the literature⁵³.

Secondly, the patients in our sample were not asked whether they were on antidepressant drugs, and such drugs could have an antinociceptive effect.^{54,55} There is little data in the literature regarding whether antidepressants alter pain thresholds in depression, but the 2003 study from Bär showed there was no difference in the pain thresholds whether on or off medication.⁵⁶

Thirdly, our sample was different in regard to mean age, and age can influence thermal thresholds. Accordingly to Magerl,⁵⁷ there is significant correlation between age and the QST parameters, but the correlation coefficients are low, thus making the continuous adjustment for age of the subject problematic. The German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS)⁵⁸ introduced a standardized protocol for QST, and the age stratification in the DFNS database is in two groups: young (less than 40 years old) and old (equal or greater than 40 years old). This stratification is also used in other publications in the field.⁵⁹⁻⁶¹

Conclusion

The effect of depression on the thermal pain thresholds might be interpreted as an acute reaction to stress i.e., stress induced-analgesia. Our study suggests depression significantly increases the thermoalgesic perception threshold in PD patients and this finding is more influenced by depression than by PD or level of ongoing pain itself. Studies using tests which do not depend on reaction time, including patients in the off state, and considering the role of genetic variants in pain perception i.e., polymorphisms of COMT inhibitors are justified in the future. Also, additional studies on the impact of antidepressant treatment in chronic pain PD patients are required to further evaluate the clinical applications of our findings. Up to now, based on our findings, the screening of depression in patients with altered pain processing should be highly considered in clinical practice.

References

1. Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov Disord* 2010; 25:2493–2500.
2. Martinez-Martin P. The importance of non-motor disturbances to quality of life in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2011; 310:12-6.
3. Politis M, Wu K, Molloy S, G Bain P, Chaudhuri KR, Piccini P. Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. *Mov Disord* 2010; 25:1646–1651.
4. Pontone GM, Bakker CC, Chen S, et al. The longitudinal impact of depression on disability in Parkinson disease. *Int J F Geriatr Psychiatry* 2016; 31:458-65.
5. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998; 5:63–72.
6. Beiske A, Svensson E, Ronningen A, Loge J. Pain in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 2007; 13:S42.
7. Schestatsky P, Kumru H, Valls-Solé J, et al. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2007;69:2162-9.

8. Rhudy JL, Meagher MW. The role of emotion in pain modulation. *Curr Opin Psychiatry* 2001; 14:241–5.
9. Villemure C, Bushnell MC. Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? *Pain* 2002; 95:195–9.
10. Melzack R, Casey KL. Sensory, motivational, and central control determinants of pain: a new conceptual model. In: Kenshalo D, ed. *The skin senses*. Springfield, IL: Chas C. Thomas, 1968:423–439.
11. Price DD, Milling LS, Kirsch I, Duff A, Montgomery GH, Nicholls SS. An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. *Pain* 1999; 83:147-56.
12. Roy R, Thomas M, Matas M. Chronic pain and depression: a review. *Compr Psychiat* 1984; 25:96–105.
13. Romano JM, Turner JA. Chronic pain and depression: does the evidence support a relationship? *Psychol Bull* 1985; 97:18–34.
14. Gupta MA. Is chronic pain a variant of depressive illness? A critical review. *Can J Psychiat* 1986; 31:241–8.
15. Atkinson Jr JH, Ingram RE, Kremer EF, Saccuzzo DP. MMPI subgroups and affective disorder in chronic pain patients. *J Nerv Men Dis* 1986; 174:408–13.
16. Magni, G. On the relationship between chronic pain and depression when there is no organic lesion. *Pain*, 1987; 31:1-21.
17. Atkinson JH, Slater MA, Patterson TL, Grant I, Garfin SR. Prevalence, onset, and risk of psychiatric disorders in men with chronic low back pain: a controlled study. *Pain* 1991; 45:111–21.
18. Dworkin RH, Gitlin MJ. Clinical aspects of depression in chronic pain patients. *Clin J Pain* 1991; 7:79–94.
19. Ruoff GE. Depression in the patient with chronic pain. *J Fam Pract* 1996; 43:25–33.
20. Banks SM, Kerns RD. Explaining high rates of depression in chronic pain: a diathesis-stress framework. *Psychol Bull* 1996; 119:95–110.
21. Sullivan MJL, Reesor K, Mikail SF, Fischer R. The treatment of depression in chronic low back pain: review and recommendation. *Pain* 1992; 50:5–13.
22. Smith GR. The epidemiology and treatment of depression when it coexists with somatoform disorders, somatization, or pain. *Gen Hosp Psychiat* 1992; 14:265–72.
23. Corruble E, Guelfi JD. Pain complaints in depressed inpatients. *Psychopathology* 2000; 33:307–9.
24. Bair, MJ, Robinson RL, Katon, W, Kroenke K. Depression and Pain Comorbidity: A Literature Review. *Arch Intern Med* 2003; 163:2433-2445.
25. Burn DJ. Depression in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2002; 9: 44–54.
26. Lemke MR. Depressive symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008; 15: 21–5.
27. Lohle M, Storch A, Reichmann H. Beyond tremor and rigidity: non- motor features of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2009; 116:1483–92.
28. Hughes AJ, Daniel SE, Benschlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*, 2002; 125:861-870.
29. Iverson DJ, Gronseth GS, Reger MA, Classen S, Dubinsky RM, Rizzo M. Practice parameter update: evaluation and management of driving risk in dementia. *Neurology* 2010; 74:1316–1324.
30. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord* 2004; 19:1020–1028.
31. Folstein MF, Folstein S, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatry Res* 1975; 12:189-198.
32. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4:561–571.
33. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1997; 59:22-33.
34. Schrag A, Barone P, Brown RG, et al. Depression Rating Scales in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations. *Mov Disord*. 2007; 22:1077-1092.
35. Leentjens AF, Verhey FRJ, Luijckz G-J, et al. The validity of the Beck Depression Inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15:1221–1224.
36. Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z, Sprecher E, Melamed E, Yarnitsky D. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2004; 62:2171-5.

37. Gerdelat-Mas A, Simonetta-Moreau M, Thalamas C, et al. Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:1140–2.
38. Tinazzi M, Del Vesco C, Fincati E, et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:822-825.
39. Bär KJ, Brehm S, Boettger MK, Boettger S, Wagner G, Sauer H. Pain perception in major depression depends on pain modality. *Pain* 2005; 117:97–103.
40. Snider SR, Fahn S, Isgreen WP, Cote LJ. Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology* 1976; 26:423-429.
41. Koller WC. Sensory symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 1984; 34:957-959.
42. Lautenbacher S, Krieg JC. Pain perception in psychiatric disorders: a review of the literature. *J Psychiatry Res* 1994; 28:109–22.
43. Briand KA, Hening W, Poizner H, Sereno AB. Automatic orienting of visuospatial attention in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2001; 29: 1240-1249.
44. Gauntlett-Gilbert J, Roberts RC, Brown VJ. Mechanisms underlying attentional set-shifting in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1999; 37:605-616.
45. Sampaio J, Bobrowicz-Campos E, André R, et al. Specific impairment of visual spatial covert attention mechanisms in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 2011; 49:34-42.
46. Sharpe MH. Distractibility in early Parkinson's disease. *Cortex* 1990; 26:239-246.
47. Zhou, S. Selective attention deficits in early and moderate stage Parkinson's disease. *Neuroscience Letters* 2012; 509:50-55.
48. Mialet JP, Pope HG, Yurgelun-Todd D. Impaired attention in depressive states: a nonspecific disorder? *Psychol Med* 1996; 25:1009 –20.
49. Truini A, Frontoni M, Cruccu G. Parkinson's disease related pain: a review of recent findings. *Journal of Neurology* 2013; 260:330-334.
50. Lee MA, Walker RW, Hildreth TJ, Prentice WM. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32:462-469.
51. Buzas B, Max M. Pain in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62:2156-2157.
52. Sequeira, A. Global Brain Gene Expression Analysis Links Glutamatergic and GABAergic Alterations to Suicide and Major Depression (GABA and Glutamate in Suicide). *PLoS One* 2009; 4 8:6585.
53. Marsala SZ, Tinazzi M, Vitaliani R, et al. Spontaneous pain, pain threshold, and pain tolerance in Parkinson's disease. *J Neurol* 2011; 258:627–633.
54. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83:389-400.
55. Enggaard TP, Poulsen L, Arendt-Nielsen L, et al. The analgesic effect of codeine as compared to imipramine in different human experimental pain models. *Pain* 2001; 92:277-282.
56. Bar KJ, Greiner W, Letzsch A, Kobele R, Sauer H. Influence of gender and hemispheric lateralization on heat pain perception in major depression. *J Psychiatry Res* 2003; 37:345–53.
57. Magerl, W. Reference data for quantitative sensory testing (QST): Refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain* 2010; 151:598 -605.
58. Rolke R, Baron R, Maier C, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 2006; 123:231–243.
59. Cole LJ, Farrell MJ, Gibson SJ, Egan GF. Age-related differences in pain sensitivity and regional brain activity evoked by noxious pressure. *Neurobiol Aging*, 2010; 31: 494–503.
60. Edwards RR, Fillingim RB. Age-associated differences in responses to noxious stimuli. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:M180-5.
61. Farrell M, Gibson S. Age interacts with stimulus frequency in the temporal summation of pain. *Pain Med* 2007; 8: 514–520.

Tables

Table 1: Demographic data of patients with PD (n=31)

Variables	Values
Age	65.3 ± 10.44
Disease duration (years)	12.4 ± 4.3
Age of beginning	52.9 ± 11.23
Female sex	15 (48.38%)
VAS score	6 ± 2.84
BDI score	17.48 ± 11.38
Hoehn and Yahr scores	2.8 ± 0.97

VAS, Visual analogue scale

BDI, Beck Depression Inventory

Mean ± standart deviation (n=31)

Table 2: Clinical and psychophysical data according to depressive or non-depressive state according to BDI.

Variables	BDI ≥17	BDI < 17	
Age	69.8 ± 11.06	61.08 ± 8.01	p<0.05
Disease duration	11.71 ± 4.45	13.08 ± 4.16	p>0.05
Age of beginning	58.13 ± 11.19	48 ± 9.09	p<0.05
Females	7 (46.6%)	8 (50%)	p>0.05
Warm side more affected*	38.6 ± 4.11	36.7 ± 3.14	p<0.05
Warm side less affected**	39.14 ± 2.69	36.05 ± 2.55	p<0.05
Warm	38.88 ± 2,86	36.4 ± 2,72	p<0.05
Heat pain side more affected*	44.33 ± 2.77	40.99 ± 3.6	p<0.05
Heat pain side less affected**	44.42 ± 4.0	42.13 ± 3.49	p>0.05
Heat pain	44.35 ± 3.2	41.56 ± 3.19	p<0.05
VAS	6,73 ± 1,66	5,31 ± 3,54	p>0.05
Hoehn and Yahr scores	3 ± 0,82	2,71 ± 1,1	p>0.05

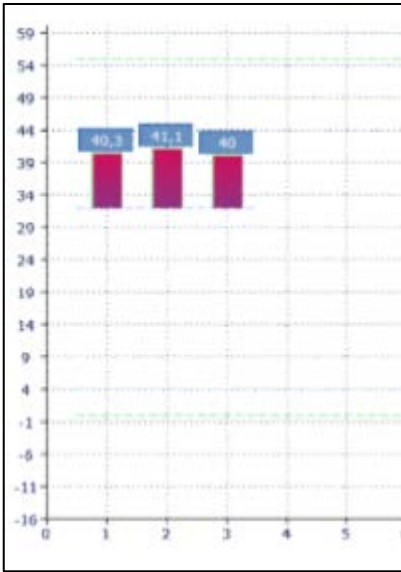
*side more affected by motor signs of the disease

** side less affected by motor signs of the disease

Figures

Figure 1: Thermal thresholds from an two illustrative patients: one with depressive symptoms (A) and other without depressive symptoms (B). Note higher warmth thresholds in A when compared to B.

A)



B)

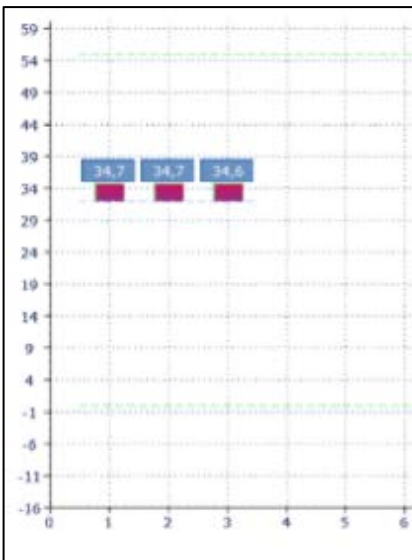
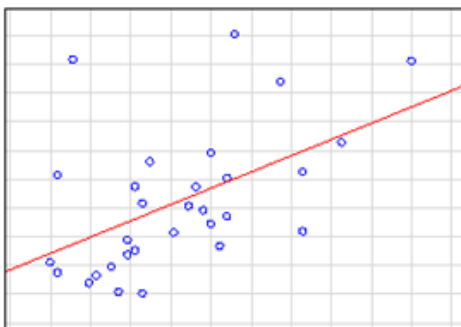


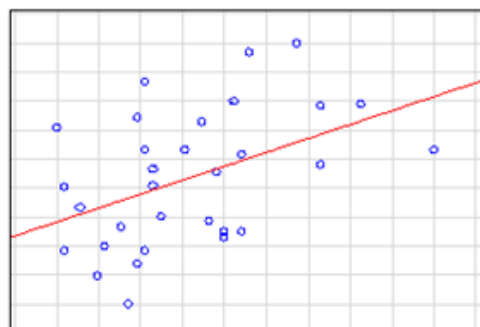
Figure 2: Dispersion diagram between warm (A) and heat pain (B) thresholds with BDI.

A)



$r=0.54$ for warm $p<0.05$

B)



$r=0.47$ $p<0.05$ for heat pain