

# Pain characterization in patients with Parkinson's disease\*

## Caracterização da dor em pacientes com doença de Parkinson

Maria das Graças Wanderley de Sales Coriolano<sup>1</sup>, Jenyffer Monnyk de Siqueira Balbino<sup>2</sup>, Belvânia Ramos Ventura da Silva<sup>2</sup>, Etenildo Dantas Cabral<sup>1</sup>, Amdore Guescel Asano<sup>3</sup>, Otávio Gomes Lins<sup>4</sup>, Nadja Maria Jorge Asano<sup>5</sup>

\*Recebido do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Ambulatório de Neurologia/Programa Pró-Parkinson, Recife, PE, Brasil.

DOI 10.5935/1806-0013.20140019

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Pain in Parkinson's disease is a very frequent complaint and may precede the diagnoses of the disease. This study aimed at evaluating pain in a group of Parkinson's disease patients from a specialized treatment center.

**METHODS:** This is a observational study of pain in Parkinson's disease patients from the Clinicas Hospital, Federal University of Pernambuco. The convenience sample, obtained between July and August 2011, was made up of 24 individuals, being 17 males and 7 females, aged between 42 and 50 (mean = 64.3) years, and 48 and 66 (mean=58.7) years, respectively. Section III of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Hoehn and Yahr (HY) scale according to the stage of the disease, McGill pain questionnaire and Mini Mental State Examination were used.

**RESULTS:** Specific body region with most frequent pain was lumbar spine (50%). Categorized regions with highest complaint percentages were: trunk (66.7%) and limbs (37.5% upper; 37.5% lower). Most patients have referred pain in a single body region, regardless of analyzing specific or categorized regions (37.5%). There has been no significant difference in proportional scores obtained by each McGill questionnaire score component. Patients with rigid-akinetic Parkinson's disease had higher number of painful body regions. The comparison among McGill indices, according to predominant symptom and according to Parkinson's disease stage (HY) scores has not shown significant differences.

**CONCLUSION:** In our study, all Parkinson's disease patients have referred pain. Although pain is one of the most frequent non-motor symptoms, many aspects regarding Parkinson's disease-related pain

need further investigation, such as which would be the best pain categorization and which methodology could better distinguish different mechanisms of different types of pain.

**Keywords:** Pain, Pain measurement, Parkinson's disease, Sensory disorders.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A dor na doença de Parkinson é uma queixa muito frequente, podendo preceder o diagnóstico da doença. O objetivo deste estudo foi avaliar a dor num grupo de pacientes com doença de Parkinson de um serviço de atendimento especializado.

**MÉTODOS:** Trata-se de um estudo observacional da dor em pacientes com doença de Parkinson no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. A amostra de conveniência, obtida entre julho e agosto de 2011, foi composta por 24 sujeitos, sendo 17 do gênero masculino e 7 do gênero feminino, com idades que variaram de 42 a 50 (média=64,3) anos e 48 a 66 (média=58,7) anos, respectivamente. Utilizou-se a sessão III da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson, a classificação segundo o estágio da doença de Hoehn e Yahr (HY), o questionário de dor McGill e o Mini-Exame do Estado Mental.

**RESULTADOS:** A região específica do corpo com dor mais frequente foi coluna lombar (50%). As regiões categorizadas com maior percentual de queixas foram: tronco (66,7%) e membros (37,5% - superiores; 37,5% - inferiores). A maioria dos pacientes referiu dor em apenas uma região do corpo, independentemente de se analisar as regiões específicas ou categorizadas (37,5%). Não houve diferença significativa na pontuação proporcional atingida por cada componente da pontuação do questionário McGill. Pacientes com doença de Parkinson do grupo rígido-acinético apresentaram maior número de regiões do corpo com dor. A comparação entre as pontuações dos índices de McGill, segundo o sintoma predominante e segundo o estágio da doença de Parkinson (HY) não apresentou diferença significativa.

**CONCLUSÃO:** No presente estudo, todos os pacientes com doença de Parkinson referiram dor. Apesar de a dor representar um dos sintomas não motores mais frequentes, muitos aspectos da dor relacionada à doença de Parkinson necessitam de investigação, tais como qual seria a melhor categorização da dor e que metodologia poderia distinguir melhor os diferentes mecanismos dos vários tipos de dor.

**Descritores:** Distúrbios sensoriais, Doença de Parkinson, Dor, Mensuração da dor.

1. Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Anatomia, Recife, PE, Brasil.
2. Universidade Federal de Pernambuco, Curso de Fisioterapia, Recife, PE, Brasil.
3. Universidade Federal de Pernambuco, Hospital das Clínicas, Programa Pró-Parkinson, Recife, PE, Brasil.
4. Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Neuropsiquiatria, Recife, PE, Brasil.
5. Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Medicina Clínica, Recife, PE, Brasil.

Apresentado em 17 de outubro de 2013.

Aceito para publicação em 08 de maio de 2014.

Conflitos de interesses: não há.

#### Endereço para correspondência:

Maria das Graças Wanderley de Sales Coriolano  
Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária  
50670-901 Recife, PE, Brasil.  
E-mail: gracawander@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma enfermidade neurológica progressiva que afeta 1% da população acima dos 50 anos. Os sintomas motores clássicos da DP incluem bradicinesia, rigidez, instabilidade postural e tremor de repouso. Dentre os sintomas não motores são descritas as disfunções neuropsiquiátricas, os distúrbios do sono, as disfunções autonômicas e algumas disfunções sensoriais<sup>1,2</sup>.

Na DP a dor tem sido relatada desde as primeiras descrições da doença<sup>1</sup>, podendo preceder ou acompanhar os sintomas motores. As disfunções sensoriais primárias são descritas por 40 a 50% dos pacientes com DP e englobam dormência, formigamento, queimação, frio, calor e dor<sup>2</sup>. A dor mais recorrente é a do membro afetado por mais tempo pelos sintomas motores da DP<sup>3</sup>, sendo referenciada por cerca de 30 a 50% dos pacientes<sup>4</sup>.

Algumas escalas são muito conhecidas para mensurar a dor: escala analógica visual (EAV), escala visual numérica (EVN) e a escala de dor representada por expressões faciais, que são instrumentos unidimensionais que quantificam a intensidade e gravidade da dor. Em contrapartida, os instrumentos multidimensionais mensuram as dimensões da dor envolvendo os aspectos sensitivo-discriminativo e afetivo-emocional<sup>5</sup>. Um instrumento multidimensional muito utilizado para quantificar a dor é o questionário de McGill<sup>6</sup>.

Apesar de ser referenciado mundialmente e utilizado na prática clínica, o questionário de McGill tem sido pouco explorado no estudo da dor na DP<sup>3</sup>. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi realizar uma caracterização da dor em pacientes com DP atendidos ambulatorialmente em um serviço especializado.

## MÉTODOS

Estudo observacional, analítico, desenvolvido no Programa Pró-Parkinson do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, referência no Estado de Pernambuco no atendimento de pacientes com DP. A amostra de conveniência, obtida entre julho e agosto de 2011, foi constituída por sujeitos com diagnóstico clínico de DP. O serviço apresenta periodicidade semanal possibilitando recrutamento dos pacientes uma vez por semana.

A amostra foi composta por 24 sujeitos, sendo 17 do gênero masculino e 7 do gênero feminino, com idades que variaram de 42 a 50 (média=64,3) anos e 48 a 66 (média=58,7) anos, respectivamente. Durante o período do estudo, os sujeitos convidados, de ambos os gêneros, que relatavam dor e aceitaram formalmente participar do estudo, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram submetidos ao Mini Exame de Estado Mental (MEEM)<sup>7</sup>, apresentando nível comunicativo e cognitivo satisfatório para o estudo.

Os pacientes com DP, gravidade I, II, III ou IV, segundo a versão original da escala de Hoehn e Yahr<sup>8</sup> responderam à versão brasileira do questionário de dor de McGill. Esses pacientes foram avaliados também de acordo com o sintoma predominante. Para tal, foram considerados os escores da Escala Unificada de Avaliação da DP (UPDRS)<sup>9</sup>, da seguinte forma: comparou-se os escores das questões 20 (tremor de repouso) e 22 (rigidez); caso o escore maior fosse observado na questão 20, o sujeito era incluído no grupo “tremulantes”, caso o escore maior fosse observado na questão 22, o paciente

era incluído no grupo “rígidos/acinéticos”, porém se os escores de ambas as questões fossem iguais ou se a diferença fosse de apenas 1 ponto, o sujeito era incluído no grupo “misto”.

Após análise da distribuição dos dados foram utilizados testes estatísticos não paramétricos. Os testes de Friedman e o de Kendall foram aplicados para comparação de médias pareadas de mais de dois grupos. O teste Exato de Fisher foi utilizado para comparação de frequência e o de Mann-Whitney para comparação de médias entre dois grupos. O programa estatístico utilizado foi o SPSS (versão 17.0) para um  $p < 0,05$ .

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, nº 479/2011.

## RESULTADOS

A tabela 1 expressa a frequência de pacientes segundo as características da DP.

**Tabela 1.** Características dos sujeitos com doença de Parkinson

Características	Estágios (HY)				Sintoma*		
	I	II	III	IV	R	T	M
Número de pacientes	7	6	10	1	8	15	1
%	29,1	25,0	41,7	4,2	33,3	62,5	4,2

\*sintoma predominante; R: grupo rígido-acinético; T: grupo tremulante; M: grupo misto; %: frequência.

A coluna lombar representa a região onde houve mais queixas de dor, quando se analisa as regiões específicas do corpo. Observando as regiões do corpo categorizadas, o tronco aparece com maior percentual de queixas. A tabela 2 apresenta um mapeamento da dor nos 24 pacientes da amostra.

**Tabela 2.** Frequência de pacientes segundo as regiões do corpo com dor

Regiões	Número de pacientes	%
<b>Regiões Específicas</b>		
Face	1	4,2
Pescoço (exceto coluna cervical)	4	16,7
Tórax	4	16,7
Coluna cervical	2	8,3
Coluna torácica	4	16,7
Coluna lombar	12	50
Ombro	6	25
Braço	6	25
Antebraço	2	8,3
Mão	1	4,2
Raiz do membro inferior (virilha, crista ilíaca)	3	12,5
Coxa	5	20,8
Joelho	4	16,7
Perna	5	20,8
Pé	2	8,3
<b>Regiões Categorizadas</b>		
Cabeça	1	4,2
Pescoço	5	20,8
Tronco	16	66,7
Membros superiores	9	37,5
Membros inferiores	9	37,5

A maioria dos pacientes referiu dor em apenas uma região do corpo, independentemente de se analisar as regiões específicas ou categorizadas (Tabela 3).

**Tabela 3.** Frequência de pacientes segundo o número de regiões do corpo com dor

Número de regiões	Número de pacientes	%
Regiões específicas		
1	9	37,5
2	6	25,0
3	4	16,7
4	3	12,5
5	1	4,2
15	1	4,2
Total	24	100
Regiões categorizadas		
1	12	50
2	9	37,5
3	2	8,3
4	1	4,2
Total	24	100

O descritor mais utilizado pelos pacientes para caracterizar a dor foi desagradável, seguida de latejante, aguda e cansativa (Tabela 4).

**Tabela 4.** Frequência dos descritores mais utilizados pelos pacientes para qualificar a dor

Descritores	Número de pacientes	%
Desagradável	14	58,3
Latejante	13	54,2
Aguda	13	54,2
Cansativa	13	54,2
Crescente	12	50,0
Forte	12	50,0
Rompimento	12	50,0
Incômoda	11	45,8
Irradiante	11	45,8
Amedrontadora	10	41,7
Câimbra	9	37,5
Queimação	9	37,5
Dolorida	9	37,5
Exaustiva	9	37,5
Debilitante	9	37,5

A experiência dolorosa descrita na dimensão sensorial do questionário McGill foi a mais referida entre os pacientes (Tabela 5). Os testes de Friedman e de Kendall mostraram, a rigor, que não houve dife-

**Tabela 5.** Estatística descritiva das dimensões de dor de McGill

Dimensões	Média		Mediana		Desvio Padrão		Mínimo		Máximo	
	Pontuação	%*	Pontuação	%	Pontuação	%	Pontuação	%	Pontuação	%
Sensitivo	22,8	55,5	23,5	57,3	7,1	17,3	5	12,2	34	82,9
Afetivo	5,5	40,6	5,5	39,3	3,4	24,8	1	7,1	14	100
Avaliativo subjetivo	2,5	50,8	2,0	40,0	1,7	33,9	1	20	5	100
Miscelânea	9,3	54,4	9,5	58,8	2,5	13,9	6	35,3	15	82,3
Total	39,8	51,6	40,0	51,9	10,8	14,4	13	16,9	59	76,6
IAD	2,8	56	3,0	60	1,8	36	0	0	5	100

\*a percentagem refere-se ao quanto que a pontuação atinge em relação à pontuação máxima. IAD: intensidade da dor atual.

rença significativa ( $p>0,05$ ) na pontuação proporcional (%) atingida por cada componente da pontuação do McGill, indicando que não houve predominância entre os componentes.

A comparação entre as pontuações dos índices de McGill, segundo o sintoma predominante e segundo o estágio da DP (HY), não apresentou diferença significativa (teste Mann-Whitney,  $p>0,05$ ).

A associação entre o número de regiões do corpo com dor e o sintoma predominante demonstra uma associação significativa, de forma que pacientes com DP do grupo rígido-acinético apresentam maior número de regiões do corpo com dor (Tabela 6).

**Tabela 6.** Associação entre regiões do corpo com dor e o sintoma predominante na doença de Parkinson

Sintomas*	Número de regiões com dor em duas categorias n (%)	
	1 ou 2	>2
Tremulante	12 (80)	3 (20)
Rígido-acinético	2 (25)	6 (75)

\*sintoma predominante; (teste Exato de Fisher,  $p=0,02$ ); o tipo misto foi retirado da análise nesta tabela por apresentar apenas um paciente.

Os descritores angustiante, horrível e excruciante foram os mais utilizados para caracterizar a intensidade da dor atual (IAD) sendo cada descritor referido por 20,8% dos pacientes.

## DISCUSSÃO

A dor é um sintoma comum na DP e acomete cerca de 80% dos pacientes, sendo muitas vezes mais incapacitante que os sintomas motores<sup>10</sup>.

Nos últimos anos vem sendo mais intensamente estudada como um sintoma da DP que substancialmente afeta a QV em pelo menos um terço dos pacientes<sup>11</sup>.

Considerando os resultados encontrados, a média de idade da população estudada e a presença de dor, não foi observada nenhuma correlação, semelhante aos estudos relatados na literatura<sup>12-14</sup>.

Fil et al.<sup>4</sup> conduziram uma detalhada revisão de literatura avaliando possíveis mecanismos, classificações e potenciais fatores de risco da dor na DP e verificaram que a idade não foi sistematicamente considerada em todos os estudos e a correlação entre os diferentes tipos de dor com a idade não foi investigada em alguns estudos.

Em relação aos gêneros, diversos estudos afirmam não existir diferenças na presença ou ausência da dor<sup>15,16</sup>. Porém, Beiske et al.<sup>12</sup> relataram que o gênero feminino foi um preditor significativo de dor na DP.

Martinez-Martin et al.<sup>17</sup> analisaram 950 pacientes com DP, utilizan-

do *Non-Motor Symptoms Score* com o objetivo de investigar diferenças em relação ao gênero nos sintomas não motores, incluindo a dor. Nesse estudo não houve diferenças na idade, idade de início, duração da doença e incapacidade motora entre os gêneros. Porém em relação ao sintoma dor observou-se maior frequência entre as mulheres.

Estudo<sup>18</sup> observou que as queixas de dor não foram descritas nos mesmos locais para os dois gêneros. Mulheres relataram maior prevalência de dor nas regiões cervical e lombar<sup>18</sup>. Autores têm documentado diferenças na analgesia com opioide, sugerindo que o sistema inibitório endógeno para dor é menos eficiente nas mulheres<sup>19</sup>.

A neurofisiologia da dor na DP ainda é pouco compreendida. A implicação do sistema dopaminérgico na transmissão da dor é controversa. A dopamina provavelmente exerce um papel na modulação da dor central, como sugerem os estudos em animais<sup>20</sup>.

Zambito Marsala et al.<sup>21</sup> usando estimulação elétrica observaram que o limiar de tolerância à dor é mais baixo em pacientes com DP em relação aos indivíduos saudáveis. Mecanismos que envolvem estímulos nociceptivos para os gânglios da base são discutidos<sup>22</sup>. Os núcleos da base também se conectam com várias áreas relacionadas à dor, e vias eferentes da substância negra estabelecem conexão com áreas envolvendo a parte afetiva - motivacional da dor<sup>23</sup>. Estudos de neuroimagem em humanos mostram que a modulação da dor envolve receptores D2 dopaminérgicos<sup>24</sup>. Todos esses achados sugerem que nos pacientes com DP a função anormal nos núcleos da base modula diretamente a dor pelo aumento ou diminuição da propagação do sinal nociceptivo e indiretamente pela influência afetiva e cognitiva interferindo na forma como o paciente experimenta e interpreta os sinais nociceptivos e a dor<sup>25</sup>.

Estudo<sup>26</sup> realizado com autópsia em seis indivíduos, utilizando imunocitoquímica descreveu as primeiras vias de retransmissão da dor e o envolvimento dos neurônios parassimpáticos e simpáticos pré e pós-ganglionares e encontrou alterações degenerativas na lâmina I da coluna dorsal da medula espinal.

A grande maioria dos pacientes do presente estudo encontrava-se no estágio III de HY e na forma tremulante, porém não foram correlacionados com o sintoma dor. De maneira semelhante, a escala de HY não se correlacionou com a dor, provavelmente porque a grande maioria dos pacientes se encontrava nos estágios 2 e 2,5, representando estágios minimamente incapacitantes<sup>3</sup>.

O mapeamento da dor nos 24 pacientes aponta como área específica de maior queixa de dor a coluna lombar e em segundo lugar ombro e braço. Na mesma tabela, na análise por regiões do corpo categorizadas, observa-se também que o tronco tem maior percentual de queixas, destacando-se também os membros superiores e inferiores. Pacientes com DP experimentam dois diferentes tipos de dor: nociceptiva e neuropática. As dores nociceptivas são extremamente frequentes (40-90%)<sup>27</sup> e são tipicamente musculoesqueléticas e viscerais. As dores musculoesqueléticas geralmente originam-se de posturas anormais, rigidez e acinesia causando flutuações motoras.

Os estudos relacionados às características e prevalência da dor na DP ainda são conflitantes. Uma revisão sistemática da literatura revelou que a dor é mais frequentemente localizada nos membros inferiores, com quase metade de todos os pacientes com DP reclamando de dor musculoesquelética (46,4%)<sup>28</sup>.

## CONCLUSÃO

No presente estudo todos os pacientes com DP referiram dor. Apesar de a dor representar um dos sintomas não motores mais frequentes, muitos aspectos da dor relacionada à DP necessitam de investigação, tais como qual seria a melhor categorização da dor e que metodologia poderia melhor distinguir os diferentes mecanismos dos vários tipos de dor.

## AGRADECIMENTOS

Ao Programa Pró-Parkinson (Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco) e aos profissionais engajados neste programa que permitiram a realização da coleta dos dados.

## REFERÊNCIAS

1. Charcot JM. Lectures on diseases of the nervous system. London: Ed. The New Sydenham Society; 1877.1-137p.
2. Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, Dreetz Gjerstad M, Larsen JP. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2008;255(Suppl 5):18-32.
3. Letro GH, Quagliato EM, Viana MA. Pain in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67(3-A):591-4.
4. Fil A, Cano-de-la-Cuerda R, Muñoz-Hellín E, Vela L, Ramiro-González M, Fernández-de-Las-Penás C. Pain in Parkinson disease: a review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(3):285-94.
5. Ciena AP, Gatto R, Pacini VC, Picanço VV, Magno IM, Alexandre E. Influência da intensidade da dor sobre as respostas nas escalas unidimensionais de mensuração da dor em uma população de idosos e de adultos jovens. *Semina Cienc Biol Saúde*. 2008;29(2):201-12.
6. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975;1(3):277-99.
7. Folstein MF, Folstein SF, McHugh PR. „Mini-mental state“. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98.
8. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 2001;57(10 Suppl 3):S11-26.
9. Fahn S, Elton RL. The unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, (editors). Recent developments in Parkinson's disease. Florhan Park, NJ: Mac Millian Health Care Information; 1987. 293-304p.
10. Sage JL. Pain in Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2004;6(Suppl 3):191-200.
11. Wasner G, Deuschl G. Pains in Parkinson disease—many syndromes under one umbrella. *Nat Rev Neurol*. 2012;17(8):284-94.
12. Beiske AG, Loge JH, Rønningen A, Svensson E. Pain in Parkinson's disease: prevalence and characteristics. *Pain*. 2009;141(1-2):173-7.
13. Tinazzi M, Del Vesco C, Fincati E, Ottaviani S, Smania N, Moretto G, et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(7):822-5.
14. Lee MA, Walker RW, Hildreth TJ, Prentice WM. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *J Pain Symptom Manage*. 2006;32(5):462-9.
15. Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garron DC. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1986;1(1):45-9.
16. Hanagasi HA, Akat S, Gurvit H, Yazici J, Emre M. Pain is common in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113(1):11-3.
17. Martinez-Martin P, Falup Pecurariu C, Odin P, van Hilten JJ, Antonini A, Rojo-Abuín JM, et al. Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2012;259(8):1639-47.
18. Scott B, Borgman A, Engler H, Johnels B, Aquilonius SM. Gender differences in Parkinson's disease symptom profile. *Acta Neurol Scand*. 2000;102(1):37-43.
19. Bernal SA, Morgan MM, Craft RM. PAG mu opioid receptor activation underlies sex differences in morphine antinociception. *Behav Brain Res*. 2007;177(1):126-33.
20. Dennis SG, Melzack R. Effects of cholinergic and dopaminergic agents on pain and morphine analgesia measured by three pain tests. *Exp Neurol*. 1983;81(1):167-76.
21. Zambito Marsala S, Tinazzi M, Vitaliani R, Recchia S, Fabris F, Marchini C, et al. Spontaneous pain, pain threshold, and pain tolerance in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2011;258(4):627-33.
22. Schapira AH. Aetiopathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2011;258(Suppl 2):S307-10.
23. Burkey AR, Carstens E, Jasmin L. Dopamine reuptake inhibition in the rostral agranular insular cortex produces antinociception. *J Neurosci*. 1999;19(10):4169-79.
24. Hagelberg N, Jääskeläinen SK, Martikainen IK, Mansikka H, Forsell H, Scheinin H, et al. Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans: a review. *Eur J Pharmacol*. 2004;500(1-3):187-92.

25. Truini A, Frontoni M, Cruccu G. Parkinson's disease related pain: a review of recent findings. *J Neurol*. 2013;260(1):330-4.
26. Braak H, Sastre M, Bohl JR, de Vos RA, Del Tredici K. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol*. 2007;113(4):421-9.
27. Wasner G, Deuschl G. Pains in Parkinson disease--many syndromes under one umbrella. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(5):284-94.
28. Broen MP, Braaksma MM, Patijn J, Weber WE. Prevalence of pain in Parkinson's disease: a systematic review using the modified QUADAS tool. *Mov Disord*. 2012;27(4):480-4.