

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS
CURSO DE DOUTORADO

**ESTUDO DE TÉCNICAS NEUROFISIOLÓGICAS PARA A AVALIAÇÃO DA DOR EM
INDIVÍDUOS NORMAIS E PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON E DOR CENTRAL**

Pedro Schestatsky
Aluno Doutorado

Marcia Lorena Fagundes Chaves
Orientadora-Brasil

Josep Valls-Solé
Orientador-Espanha

Porto Alegre, janeiro de 2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

S326e **Schestatsky, Pedro**

Estudo de técnicas neurofisiológicas para a avaliação da dor em indivíduos normais e pacientes com doença de parkinson e dor central / Pedro Schestatsky ; orient. Marcia Lorena Fagundes Chaves, Josep Valls-Solé. – 2006.
125 f.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2006.

1. Doença de Parkinson 2. Dor 3. Medição da dor I. Chaves, Marcia Lorena Fagundes II. Valls-Solé, Josep III. Título.

NLM: WL 359

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

AGRADECIMENTOS

No Brasil, Porto Alegre:

Aos meus pais Sidnei e Maria Elisa, pelo apoio logístico e sentimental para trabalhar um ano longe deles.

À professora Sandra Fuchs e ao amigo João Arthur Ehlers por todos os ensinamentos, não somente relacionados à Medicina.

À minha orientadora, Márcia Lorena Fagundes Chaves, pela disponibilidade e paciência constantes.

Ao secretário do Programa de Pós-Graduação Fagner Sutel, sempre de prontidão para meus questionamentos sobre o longo processo de Doutorado.

À CAPES, sempre presente e pontual, que fez um sonho tornar-se realidade e proporcionou um contato intenso com pesquisa realizada na Cataluña.

Na Espanha, Barcelona:

Ao mestre Josep Valls-Solé, que mais que um grande professor, um grande amigo e incentivador, que deixará marcas profundas na minha forma de pensar Neurologia.

Hatice Kumru, esta pesquisadora incansável que me ajudou na avaliação clínica e na obtenção dos registros neurofisiológicos nos 27 sujeitos do Artigo 2.

Ao corpo clínico, técnicas de Neurofisiologia, colegas pesquisadores incidentais e aos demais funcionários do Hospital Clínico e Provincial de Barcelona que contribuíram para a efetivação deste projeto.

Aos pacientes e controles dos estudos, que toleraram provas envolvendo estímulos termoalgésicos para que tentássemos responder perguntas que a nós e a eles pareciam relevantes.

**Aos meus pais, Sidnei Samuel Schestatsky e Maria Elisa Zanella,
à minha avó, Ida Sprinz Schestatsky e aos meus irmãos,
Gustavo e Ricardo pelo seu carinho**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ARTIGO 1:

Inglês	Português
QST: Quantitative sensory testing	TSQ: Teste de quantificação sensitiva
EDA: Electrodermal activity	AED: Atividade eletrodérmica
SSR: Sudomotor skin response	RSC: Resposta sudomotora cutânea
VAS: Visual analogue scale	EVA: Escala visual analógica
SH: Slow-high	LA: Lenta-Alta
RH: Rapid-high	RA: Rápida-Alta
RL: Rapid-low	RB: Rápida-Baixa
ISI: Interstimulus interval	IIE: Intervalo inter-estímulo

ARTIGO 2:

Inglês	Português
PD: Parkinson's disease	DP: doença de Parkinson
PCP: Primary central pain	DCP: Dor central primária
PD-PCP: PD patients with primary central pain	DP-DCP: pacientes DP com dor central primária
PD-NoP: PD patients without pain	DP-SemD: pacientes DP sem dor
QST: Quantitative sensory testing	TSQ: Teste de quantificação sensitiva
EDA: Electrodermal activity	AED: Atividade eletrodérmica
SSR: sudomotor skin response	RSC: Resposta sudomotora cutânea
LEP: Laser-evoked cortical potential	PEL: Potenciais corticais evocados por raio laser
I-SSR: Laser-induced sudomotor skin responses	I-RSC: RRS induzidas por raio laser
Pain-INT: Pain intensity	Dor-INT: Intensidade da dor
Pain-RDL: Pain interference in regular daily activities	Dor-ARD: Dor que interfere nas atividades regulares diárias

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1:

Inglês	Table 1: Data on different paradigms of thermal stimuli
Português	Tabela 1: Dados nos diferentes paradigmas de estímulo térmico

ARTIGO 2:

Inglês	<p>Table 1: Data from patients without pain (PD-NoP; n=9) and with primary central pain (PD-PCP; n=9)</p> <p>Table 2: Neurophysiological data from control subjects, PD-NoP patients, and PD-PCP patients in <i>off</i> condition for MAS</p>
Português	<p>Tabela 1: Dados dos pacientes com DP sem dor (DP-SemD; n=9) e com dor central primária (DP-DCP; n=9)</p> <p>Tabela 2: Dados neurofisiológicos de controles, pacientes DP-SemD e DP-DCP em condição <i>off</i> no lado mais afetado.</p>

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO 1:

<p>Inglês</p>	<p>Figure 1: Thermal stimulation paradigms</p> <p>a: Thermal stimulus at 0.5°C/s, suprathreshold peak temperature (Slow-High)</p> <p>b: Thermal stimulus at 2°C/s, suprathreshold peak temperature: (Rapid-High)</p> <p>c: Thermal stimulus at 2°C/s, subthreshold peak temperature: (Rapid-Low)</p> <p>Figure 2: VAS-based phases for the analysis of electrodermal activity</p> <p>Figure 3: VAS and sudomotor activity recordings</p> <p>a: VAS and sudomotor recordings with thermal stimulus at 0.5°C/s, suprathreshold peak temperature (Slow-High)</p> <p>b: VAS and sudomotor recordings with thermal stimulus at 2°C/s, suprathreshold peak temperature (Rapid-High)</p> <p>c: VAS and sudomotor recordings with thermal stimulus at 2°C/s, subthreshold peak temperature (Rapid-Low)</p>
<p>Português</p>	<p>Figura 1: Paradigmas de estímulos térmicos</p> <p>a: Estímulo térmico a 0.5°C/s supra-limiar: (Lento-Alto)</p> <p>b: Estímulo térmico a 2°C/s supra-limiar: (Rápido-Alto)</p> <p>c: Estímulo térmico a 2°C/s sub-limiar: (Rápido-Baixo)</p> <p>Figura 2: Fases baseadas na EVA para análise da atividade eletrodérmica</p> <p>Figura 3: Registros da EVA e da atividade sudomotora</p> <p>a: EVA e registro sudomotor com estímulo térmico a 0.5°C/s, supra-limiar (Lento-Alto)</p> <p>b: EVA e registro sudomotor com estímulo térmico a 2°C/s, supra-limiar (Rápido-Alto)</p> <p>c: EVA e registro sudomotor com estímulo térmico a 2°C/s, sub-limiar (Rápido-Baixo)</p>

ARTIGO 2:

<p>Inglês</p>	<p>Figure 1: Superimposed LEPs for control subjects and for PD patients without pain (PD-NoP) and PD patients with primary central pain (PD-PCP) in <i>off</i> condition. Note the enhanced N2/P2 LEP amplitude in the PD-PCP group (Fig 1a), and its decrement after L-dopa intake (Fig 1b).</p> <p>Figure 2: Habituation of I-SSRs for control subjects and for PD patients without pain (PD-NoP) and PD patients with primary central pain (PD-PCP) before (Fig 2a) and after (Fig 2b) L-dopa intake. Note that the I-SSRs from control subjects and PD-NoP patients habituates much earlier than those from PD-PCP patients before and after L-dopa intake.</p>
<p>Português</p>	<p>Figura 1: PELs superimpostos para sujeitos controle, pacientes com PD sem dor (DP-SemD) e pacientes PD com dor central primária (DP-DCP) em condição <i>off</i>. Note a amplitude N2/P2 aumentada no grupo DP-DCP (Fig 1a), e sua diminuição depois da administração de levodopa (Fig 1b).</p> <p>Figura 2: Habituação da I-RSC para sujeitos controle, pacientes com PD sem dor (DP-SemD) e pacientes PD com dor central primária (DP-DCP) antes (Fig 2a) e depois (Fig 2b) da administração de levodopa. Note que as I-RSCs dos controles e pacientes DP-SemD habitua muito antes do que os pacientes DP-DCP, tanto antes quando depois da administração da levodopa.</p>

ÍNDICE

1. RESUMO DOS ARTIGOS	
2. INTRODUÇÃO.....	13
3. REVISÃO DA LITERATURA	15
4. OBJETIVOS.....	23
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (Introdução e Revisão da Literatura).....	24
6. ARTIGOS	
6.1. ARTIGO 1 (VERSÃO INGLÊS):	
<i>“Quantitative sensory testing with simultaneous recording of sympathetic cutaneous activity in normal subjects”</i>	27
6.2. ARTIGO 1 (VERSÃO PORTUGUÊS):	
<i>“Teste de quantificação sensitiva com registro simultâneo da atividade cutânea simpática em sujeitos normais”</i>	42
6.3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS – ARTIGO 1.....	56
6.4. ARTIGO 2 (VERSÃO INGLÊS):	
<i>“Neurophysiological study of Central Pain in Parkinson´s disease patients”</i>	60
6.5. ARTIGO 2 (VERSÃO PORTUGUÊS):	
<i>“Estudo Neurofisiológico da Dor Central em pacientes com doença de Parkinson”</i>	79
6.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS – ARTIGO 2.....	98
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS.....	103
8. ANEXOS:	
8.1. ARTIGO 1:	
8.1.1. Questionário: dados antropométricos.....	107
8.1.2. Orientación para el Teste de Cuantificación Sensitiva (TCS).....	108
8.1.3. Consentimento informado.....	109

8.2. ARTIGO 2:

8.2.1. Questionário: características clínicas e demográficas.....	110
8.2.2. Questionário: UPDRS parte III.....	111
8.2.3. Questionário: Hoehn & Yahr.....	113
8.2.4. Tabela de resultados: UPDRS e Hoehn & Yahr.....	114
8.2.5. Questionário: características da dor.....	115
8.2.6. Folhas de informações.....	117
8.2.7. Consentimento informado.....	118

1. RESUMO DOS ARTIGOS

Aproximadamente 40-75% dos pacientes com doença de Parkinson (DP) sofre de dor crônica. Entre os diversos tipos de dor, a do tipo central primária (DCP) é uma das mais incapacitantes e de menor entendimento fisiopatológico. O objetivo principal do estudo foi caracterizar do ponto de vista neurofisiológico a dor do tipo central nos pacientes com DP. Para isso dividimos o projeto em duas etapas: (1) analisar a correlação entre sensação subjetiva (avaliada através do teste de quantificação sensitiva - TQS) e respostas autonômicas sudomotoras (atividade eletrodérmica – AED; e resposta sudomotora cutânea - RSC), durante estímulos termoalgésicos variados em indivíduos normais e (2) avaliar o TQS a estímulos termoalgésicos e respostas corticais (PELs) e sudomotoras simpáticas induzidas por estímulos por raio laser (I-RSC) em 9 pacientes com DP que se queixavam de dor do tipo central (pacientes DP-DCP).

No primeiro estudo, observamos que estímulos termoalgésicos induzem respostas reflexas consistentes na atividade cutânea simpática (AED e RSC), sendo que esta apresenta correlação significativa com a percepção subjetiva de calor e dor por temperatura. Assim, concluímos que a avaliação concomitante de mudanças na atividade sudomotora com testes psicofísicos pode trazer informações adicionais sobre conseqüências fisiológicas destes estímulos, oferecendo possibilidades interessantes para a prática clínica e de pesquisa.

No segundo estudo, utilizamos o paradigma estudado no primeiro, com TQS, I-RSC e PELs. Uma vez que os sinais sensitivos evocados por raio laser transitam pelas fibras de pequeno calibre e pelo trato espinotalâmico (principal via da dor), através destas técnicas, procurou-se avaliar a integridade da via nociceptiva dos pacientes DP-DCP. Ao final, observamos que, apesar de apresentarem limiares diminuídos para a percepção de dor por temperatura e laser (indicando hiperalgesia), a condução de impulsos dolorosos através do trato nociceptivo central e periférico foi normal nos pacientes DP-DCP. Entretanto, estes mesmos apresentaram efeitos anormais de impulsos dolorosos sobre centros autonômicos geradores de respostas cutâneas simpáticas. Devido ao fato destas anormalidades terem sido

parcialmente modificadas após a administração de levodopa, isto sugere que pacientes com DP-DCP talvez sofram de uma disfunção ao nível de estruturas neurais dependentes de dopamina que regulam ambas funções autonômicas e de modulação inibitória de impulsos dolorosos.

SUMMARY OF THE ARTICLES

The prevalence of chronic pain is 40-75% in Parkinson's disease (PD) patients. Among the various causes of pain in PD patients, the primary central pain (PCP) is one of the most disabling and poorly understood. The aim of this work was to better characterize PCP in PD patients using neurophysiological tools. For that we divided the work in two arms: (1) a study of a possible correlation between subjective perception (using quantitative sensory testing – QST) and autonomic sudomotor responses (electrodermal activity, or EDA and sudomotor skin response, or SSR), during thermoalgesic stimuli in 22 healthy subjects; and (2) the evaluation of QST for thermoalgesic stimuli and laser-evoked cortical responses (LEPs) and laser-induced SSRs (I-SSRs) in 9 PD patients with PCP (PD-PCP patients).

In the first study we observed that thermoalgesic stimuli induced reflex changes in EDA and SSR that were well correlated with subjective perception of temperature and pain sensations. Therefore, we conclude that the evaluation of concomitant changes in sudomotor activity with psychophysical testing may bring additional information on physiological consequences of the stimuli, which could offer interesting possibilities for clinical practice and for research.

In the second study we used QST, I-SSR and LEPs. Since the afferent input evoked by laser stimulus is conveyed by small fibers and spinothalamic tract (the main pain pathway among others), by means of these methods, we intended to analyze the integrity of the nociceptive pathway in PD-PCP patients. At the end, we observed that although PD-PCP patients showed lower thresholds for heat pain and laser pinprick stimulus (indicating hyperalgesia), the conduction along the peripheral and central nociceptive tract was normal in PD-PCP patients. However, these patients showed abnormal effect of inputs on autonomic centers generating the sympathetic skin response. Since these abnormalities were partially modified by L-dopa, this suggests that PD-PCP patients may suffer from a dysfunction that lie

in dopamine-dependent centers regulating both autonomic function and inhibitory modulation of pain inputs.

2. INTRODUÇÃO

O termo “dor” é definido como “experiência sensitiva ou emocional desagradável associada a um dano tecidual real ou potencial” (Merskey and Bogduk, 1994). Pode ser do tipo nociceptiva, quando existe lesão tecidual inequívoca, ou neuropática quando existe lesão ou disfunção primária de estruturas do sistema nervoso central ou periférico.

Por ser uma experiência eminentemente subjetiva e envolver a função de fibras nervosas de pequeno calibre pouco acessíveis a métodos diagnósticos convencionais, o estudo neurofisiológico da dor consiste em um desafio diagnóstico. Existem vários métodos que avaliam efeitos indiretos de processos algícos ou a integridade da via nociceptiva. Entre eles estão a resposta sudomotora cutânea (RSC), o teste de quantificação sensitiva (TQS) e os potenciais evocados por raio laser (PELs).

A RSC consiste em um reflexo somato-simpático a estímulos variados, inclusive dolorosos, veiculado por fibras de pequeno calibre. Pode ser facilmente registrada através da colocação de eletrodos de superfície na palma e dorso da mão ou dos pés.

O TQS, ao determinar valores para limiares térmicos através de um termodo colocado sobre a pele, avalia a capacidade de transmissão de estímulos pelas fibras pequenas e feixe espinotalâmico (via nociceptiva) até o córtex cerebral.

Os PELs, da mesma forma que o TQS, também avalia a via nociceptiva periférica e central até sua chegada ao córtex. No entanto, ao contrário do TQS, fornece resultados mais objetivos e reproduzíveis, por não depender tanto de fatores de adesão ou cognitivos por parte dos pacientes.

Uma grande porcentagem de pacientes com doença de Parkinson (DP) sofre de dor crônica. Existem vários tipos de dor neste grupo de pacientes, sendo a maioria deles decorrentes de manifestações motoras periféricas conhecidas. No entanto, alguns pacientes podem sofrer de uma dor denominada central primária (DCP). Trata-se de um sintoma

inespecífico, mal localizado e de difícil caracterização e má resposta ao tratamento. A relação direta entre DP e DCP é sugerida por vários trabalhos, sumarizados no excelente artigo de revisão de Chudler e Dong (1995), sobre o papel dos núcleos da base sobre a nocicepção.

3. REVISÃO DA LITERATURA

Definição, tipos e vias da dor

O termo “dor” é definido como “experiência sensitiva ou emocional desagradável associada a um dano tecidual real ou potencial” (Merskey and Bogduk, 1994). A dor aguda é encarada como um sinal necessário de alarme a um dano tecidual iminente. No entanto, as dores crônicas geralmente têm uma conotação patológica. As dores persistentes, por sua vez, se dividem em duas grandes classes: as dores nociceptivas e as neuropáticas (Basbaum e Jessell, 2001). As dores nociceptivas são resultado da ativação direta de nociceptores em resposta a um dano tecidual. Já as dores neuropáticas se devem a lesões diretas de estruturas de sistema nervoso periférico ou central, e freqüentemente, geram além da dor espontânea, outras queixas tais como parestesias, disestesias ou alodínia.

As sensações dolorosas provocadas por ativação de receptores nociceptivos no ser humano são veiculadas por fibras de pequeno calibre, as fibras do tipo C (amielínicas) e as fibras do tipo A (pouco mielinizadas). A Tabela 1 abaixo mostra tipos e características das fibras do nervo periférico.

Tabela 1. Tipo e características das fibras do nervo periférico

Tipo	Fibras formadas	Tamanho (μm)	Velocidade (m/s)
Aα	Aferentes musculares Motoneurônio A	12-20	70-120
Aβ	Aferentes cutâneos Aferentes viscerais Motoneurônio A	6-12	30-70
Aδ	Aferente de dor e temperatura Aferentes viscerais	2-6	4-30
C	Aferentes de dor e temperatura	<2	0.5-2.0

A projeção central das vias da dor segue principalmente o trato ântero-lateral, ainda que pelo cordão dorsal transcorra informação nociceptiva visceral (Hirshberg et al., 1996). O trato espinotalâmico é a via mais destacada da medula espinhal (Basbaum e Jessell, 2001). Seus axônios se projetam contralateralmente na medula espinhal e ascendem até a substância branca

ântero-externa para terminar nos núcleos póstero-lateral ventral e póstero-lateral medial do tálamo. Outras duas vias ascendentes importantes são o trato espino-reticular, que se projeta até a substância reticular bulbopontina e o trato espinor-retículo-mesencefálico, que alcança a substância cinzenta periaqueductal e o sistema límbico através do hipotálamo. O papel do córtex cerebral na percepção destes impulsos nervosos é pouco conhecido. Apesar das recentes contribuições de técnicas de neuroimagem funcional, ainda não se conseguiu determinar com precisão uma zona cortical específica para a representação da dor (Garcia-Larrea et al., 2003). Assim, visto de uma perspectiva fisiológica, o sintoma dor ainda deve ser considerado como uma interpretação subjetiva de impulsos exteroceptivos.

Técnicas Neurofisiológicas para o estudo da Dor: Resposta sudomotora cutânea (RSC), teste de quantificação sensitiva (TQS) e potenciais corticais evocados por raio laser (PELs).

Não é possível efetuar um estudo completo da fisiologia da dor através de métodos eletrofisiológicos convencionais (estudos de neurocondução nervosa e eletromiografia), já que estes somente avaliam a função de fibras de grande calibre (fibras A e A_{∞}) e não a função das fibras pequenas, implicadas na condução de impulsos dolorosos (Verdugo e Ochoa, 1993; Yarnitsky, 1997). Entretanto, estudos neurofisiológicos convencionais podem contribuir com dados relevantes para o diagnóstico etiológico. Conseqüentemente, o estudo fisiológico das síndromes que cursam com dor neuropática requerem inicialmente o uso de técnicas convencionais e, em um segundo momento, de técnicas mais específicas (Tabela 2).

Tabela 2: Técnicas neurofisiológicas para o estudo da dor neuropática

-
1. Teste de quantificação sensitiva: Termoteste
 2. Microneurografia
 3. Reflexo somato-simpático: Resposta sudomotora cutânea
 4. Reflexos sensitivo-motores: Resposta RIII e reflexos trigeminais
 5. Potenciais evocados por estímulos nociceptivos:
 - LEP (potenciais corticais evocados por laser)
 - CHEPS (potenciais evocados por contato com calor)
-

Resposta sudomotora cutânea (RSC):

Além da função de transmitir sinais aferentes relacionados a dor e temperatura, as fibras pequenas também estão implicados no controle autonômico. A inclusão de provas autonômicas pode fornecer evidências objetivas de um aumento de tono simpático aumentado, reflexos somato-simpáticos aumentados ou mesmo denervação simpática. Estas informações podem auxiliar no diagnóstico do tipo particular de dor (Dotson, 1997; Lefaucheur e Creange, 2004) e, conseqüentemente, otimizar a abordagem terapêutica. A resposta sudomotora cutânea é um reflexo autonômico mediado por fibras pequenas eferentes do tipo C. Trata-se de um reflexo poli-sináptico que inclui a participação de fibras aferentes de grande calibre (quando o estímulo for elétrico), sinapses centrais e, por fim, de fibras simpáticas eferentes pré e pós-ganglionares (Shahani et al., 1984)

Qualquer estímulo que provoque uma reação emocional, tais como estímulos elétricos, ou termoalgésicos, incluindo raios laser (Cervera et al., 2002; Rossi et al., 2002) gera mudanças na resistência galvânica da pele que podem ser detectadas através de eletrodos de superfície aderidos a palma e dorso das mãos (Shahani et al., 1984; Vetrugno et al., 2003). A glândula sudorípara da pele é innervada por fibras eferentes colinérgicas simpáticas de pequeno calibre que despolarizam a membrana da porção primitiva da glândula e, depois do estímulo, geram um potencial de ação que pode ser analisado quanto a sua amplitude, latência e morfologia.

O estímulo mais comumente utilizado é o elétrico sobre o nervo periférico, onde se obtém uma resposta lenta de latência ao redor de 1.5 s. Usando diferentes pontos de estimulação e

pontos simultâneos de registro da RSC é possível determinar a localização de lesão da via aferente, eferente do reflexo cutâneo sudomotor (Valls-Solé et al., 1991).

A RSC fornece informação indireta sobre a função das fibras simpáticas pós-ganglionares, comumente implicadas na fisiologia da dor. Entretanto, o fato de esta poder apresentar um certo grau de variabilidade, seus resultados devem sempre ser interpretados dentro de um contexto individual, associado ao resultado da história clínica, exame físico e outras provas eletrofisiológicas mais convencionais.

Teste de quantificação sensitiva (TQS)

O teste de quantificação sensitiva (TQS) é uma importante ferramenta que fornece a oportunidade de estudar anormalidades do sistema sensitivo de forma mais detalhada e com maior confiabilidade em comparação com testes clínicos de beira de leito (Boivie, 2003). Frequentemente o termo TQS refere-se somente ao teste de quantificação de sensibilidade à temperatura. No entanto, TQS na verdade, inclui todas as formas de quantificação sensitiva (e.g, tato, vibração, dor por pressão) na qual exista um estímulo controlado, graduado e fisiológico de aferentes somatosensitivos. Ainda que o estímulo e o registro da percepção sejam padronizados, há uma boa parcela de subjetividade por parte do paciente submetido ao TQS os resultados obtidos através deste método devem sempre ser interpretados contextualmente.

O termoteste é um dos sistemas mais amplamente utilizados para a quantificação sensitiva destinado à mensuração da sensibilidade ao calor e dor gerados por estimulação térmica. Tal sistema avalia toda a via nociceptiva até sua integração cortical, não sendo capaz de distinguir em que nível deste via poderá estar alguma lesão. O sistema consta de um equipamento de controle de temperatura, de um termodo através do qual se aplica calor sobre a pele, e de um botão conectado ao equipamento através do qual o paciente indica o momento em que percebe diferentes sensações térmicas, segundo o método dos limites (Fruhstorfer, 1976). O termodo é baseado no sistema de Peltier, no qual se aquece uma fina superfície de cerâmica de alta condutividade (aproximadamente 0,6 mm de espessura), enquanto o resto da peça é refrigerada por água. O termodo é de formato retangular e pode ter dimensões variáveis, entre 6

e 15 cm². O aumento ou diminuição da temperatura do termodo a partir da temperatura da pele pode ser de velocidade entre 0° a 4° C/s, e habitualmente existem limites superior e inferior para temperatura alcançar (por exemplo, 50° e 5° C). O aumento da temperatura é utilizado para que o paciente manifeste seu limiar de percepção para calor e dor por temperatura, enquanto a diminuição de temperatura é empregada para que o paciente descreva seu limiar de percepção de frio. Habitualmente o limiar para o frio não é examinado, já que este é pouco reproduzível, ainda que considerado o parâmetro mais sensível para detecção precoce de neuropatia de fibras finas (Hilz et al., 1988). A temperatura mais baixa na qual se percebe a primeira sensação de calor é de aproximadamente 34° C (Yarnitsky et al., 1995). Para estimulação por frio, o limiar é definido pela temperatura mais alta na qual se percebe a sensação de frio, geralmente em torno de 30° C (Yarnitsky et al., 1995). A temperatura em que o voluntário normal refere dor costuma ser aos 43° C na maioria dos estudos, com uma máxima tolerância até a temperatura de 48° C (Brennum et al., 1994; Yarnitsky et al., 1995).

Potenciais corticais evocados por raio laser (PEL)

A produção de estímulos dolorosos mediante a emissão de raio laser sobre a pele foi introduzida no campo da Neurofisiologia em 1975 (Mor and Carmon, 1975), ainda que as contribuições mais importantes deste método tenham ocorrido 20 anos mais tarde. As principais vantagens deste método com relação à estimulação térmica por termodos (por exemplo, o termoteste) são que se pode estimular seletivamente as fibras C ou A , sem a estimulação concomitante de receptores de tato ou propriocepção da pele, apresentam uma curta duração de estímulo (1-100 ms) e velocidade de aumento de temperatura muito mais rápido (300 °C/s vs. 4 °C/s). Desta forma, este tipo de estímulo, ao contrário do termoteste, torna possível o registro potenciais evocados corticais ou repostas sudomotoras (Cervera et al., 2002; Rossi et al., 2002)

Existem vários sistemas de produção de raio laser, sendo que os produzidos por CO₂ e argônio são os mais freqüentemente utilizados (Treede et al., 2003). No Hospital Clínico e Provincial de Barcelona, local onde o projeto foi desenvolvido, utilizamos um protótipo de laser CO₂ (AGM, Barcelona), que emite um raio de 2 mm² de diâmetro, de potência de até 15 W e

duração entre 0 e 100 ms. Quando se emite estímulos de 15 W de potência e duração de 10 ms, a intensidade do estímulo é de cerca de 13 mJ/mm^2 , provocando uma sensação de dor aguda de rápida duração sobre o ponto de incidência do raio laser. A aplicação de um número reduzido de estímulos no dorso da mão permite registrar em Cz (ponto de registro localizado no escalpo centralmente, sistema 10-20) um potencial evocado de latência tardia entre 200 e 250 ms.

O estudo dos PEL permite examinar a condução periférica e central de fibras nociceptivas, veiculadas no nervo periférico por fibras C e A e no sistema nervoso central pelo trato espinotalâmico ventrolateral. Esta técnica constitui, sem dúvida, o avanço tecnológico mais importante realizado nos últimos anos dentro do estudo das vias da dor. Os PELs são anormais em pacientes com síndromes sensitivas hemicorporais nas quais exista lesão estrutural do feixe espinotalâmico, como na síndrome de Wallenberg (Hansen et al., 1996) ou na siringomielia (Veciana et al., 2006).

Dor na Doença de Parkinson: um fenômeno primário?

A dor tem sido descrita como um sintoma na DP desde os relatos de Charcot, há mais de um século (Charcot, 1887). Entretanto, Goetz e colaboradores (1986) foram os primeiros a analisar sistematicamente tal queixa. Estes estudiosos avaliaram pacientes com DP idiopática questionando-os sobre algum tipo de dor diretamente associada a sua doença de base. Adicionalmente, foram solicitados a descrever a frequência, duração, características, localização e qualidades temporais da dor. A dor foi então classificada independentemente por dois neurologistas nas seguintes categorias: musculoesquelética (mal-localizada, como uma contratura muscular), distônica (associada a movimentos distônicos), radículo-neurítica (parestésica e de distribuição dermatomérica) e talâmica (constante, molesta, mal localizada). Os resultados deste estudo mostraram que a dor foi relatada como sendo diretamente relacionada à DP em 46% dos casos. Anos mais tarde, Ford (1998) propôs pequenas mudanças na classificação das síndromes dolorosas na DP, substituindo o termo “talâmico”, por “dor primariamente central” e acrescentando uma nova categoria relacionada, denominada “dor relacionada à acatisia”.

Snider e colegas (1976) obtiveram resultados similares aos de Goetz, ao observar uma porcentagem de clara associação entre dor e início da DP em 40% dos casos. Nestes pacientes porém, a dor era pobremente localizada, descrita como uma “dor pesada” e mais proeminente no lado mais afetado pela doença. Os autores concluíram que a dor era diretamente relacionada a uma disfunção do sistema nervoso central e não secundária a manifestações motoras periféricas típicas da doença. Tais achados estavam em desacordo com os do grupo de Goetz (1986) que acreditava que a dor nestes pacientes era decorrente de má postura e rigidez muscular. Neste sentido, os achados de Koller (1984) suportavam as idéias de Goetz, uma vez que não encontrou alteração nos potenciais evocados somatossensitivos em pacientes com DP e sintomas sensitivos diversos, e falando em contra uma mecanismo central primário para a dor na DP. Entretanto, alguns achados diretos ou indiretos de estudos subseqüentes reabriram a possibilidade de que a dor fosse de causa primariamente central pelo menos em alguns pacientes com DP. Por exemplo, observou-se que a dopamina afeta a analgesia induzida por acupuntura ou morfina (Lindvall et al., 1983) e que pacientes com DP parecem ter deficiência de metionina-encefalina na substância nigra e área tegmental ventral (Taquet et al., 1981), o que altera a percepção dolorosa. Posteriormente, surgiram várias outras evidências sugerindo que os sintomas sensitivos da DP não sejam atribuídos somente às manifestações motoras da doença. Primeiro, em alguns casos a dor pode ser contralateral ao lado de maior prejuízo motor (Snider et al., 1976; Koller et al., 1984). Segundo, a dor pode preceder os sintomas motores parkinsonianos clássicos (Quinn et al., 1986). Terceiro, não existe correlação direta entre déficit motor com ocorrência de dor, sendo as escalas de função motora similares em pacientes DP com e sem dor (Snider et al., 1976). Por último, a levodopa nem sempre alivia a dor dos pacientes com DP (Snider et al., 1976; Lees, 1987).

Pacientes com DP parecem tolerar a dor diferentemente de controles pareados por idade. Estes pacientes podem ter uma sensibilidade anormal à dor, evidenciando um estado hiperalgésico, mais comumente encontrado nas dores neuropáticas centrais de longa evolução. Ao utilizar dor induzida por isquemia, Urakami (1990) descreveu uma baixa tolerância à dor em pacientes com DP. Um recente estudo de Djaldetti e colegas (2004), da mesma forma, observou

maior sensibilidade de pacientes DP a estímulos termoalgésicos, sugerindo o envolvimento dos núcleos da base na sensação subjetiva de dor. Na verdade, a discussão sobre o papel dos núcleos da base na nocicepção já havia sido extensamente abordado no recomendado artigo de revisão de Chudler e Dong (1995). Neste trabalho, os autores revisam inúmeros trabalhos que demonstram as propriedades sensitivas dos núcleos da base, uma estrutura de função mais comumente associada ao controle motor.

4. OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL:

- Estudar técnicas neurofisiológicas (teste de quantificação sensitiva, atividade simpática cutânea e potenciais evocados por laser) para o estudo da dor em sujeitos normais e em pacientes (doença de Parkinson) sem queixas de dor e aqueles com dor do tipo central.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Verificar a existência de correlação entre percepção subjetiva e atividade cutânea simpática em resposta a estímulos termoalgésicos em sujeitos normais;

Verificar a existência de alteração da percepção subjetiva a estímulos termoalgésicos e dos potenciais evocados por raio laser (resposta cutânea simpática e potenciais corticais) em pacientes com doença de Parkinson e dor do tipo central;

Avaliar os efeitos da lateralidade dos sinais motores e da levodopa sobre a(s) mesma(s);

Avaliar a existência de relação da dor central com características clínicas, demográficas e atividade de levodopa (fases *on* e *off*) nos pacientes com doença de Parkinson.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (Introdução e Revisão da Literatura)

1. Basbaum AI, Jessell TM. La percepción del dolor. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, editors. Principios de Neurociencia. 4th ed. MGrav-Hill; 2001. p.472-491
2. Brennum J, Petersen KL, Horn A, Arendt-Nielsen L, Secher NH, Jensen TS. Quantitative sensory examination of epidural anaesthesia and analgesia in man. Combination of morphine and bupivacaine. *Pain* 1994;56:327-337
3. Boivie J. Central pain and the role of quantitative sensory testing (QST) in research and diagnosis. *Eur J Pain*. 2003;7:339-343
4. Cervera A, Veciana M, Valls-Solé J. Sympathetic sudomotor skin responses induced by laser stimuli in normal human subjects. *Neurosci Lett*. 2002;334:115-118.
5. Charcot JM. Lectures on the disease of the Nervous System (Vol.1) (traduzido por G. Sigerson), New Sydenham Society, 1877, 147
6. Chudler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain* 1995;60:3-38
7. Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z, Sprecher E, Melamed E, Yarnitsky D. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2004;62:2171-2175.
8. Dotson RM. Clinical neurophysiology laboratory tests to assess the nociceptive system in humans. *J Clin Neurophysiol*. 1997;14(1):32-45.
9. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci*. 1998;5(2):63-72.
10. Fruhstorfer H, Lindblom U, Schmidt WG. Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976;39:1071-5;
11. Garcia-Larrea L, Frot M, Valeriani M. Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance. *Neurophysiologie clinique* 2003;33:279-292
12. Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garron DC. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1986;1(1):45-9.
13. Hansen HC, Treede RD, Lorenz J, Kunze K, Bromm B. Recovery from brainstem lesions involving the nociceptive pathways: comparison of clinical findings with laser-evoked

- potentials. *J Clin Neurophysiol*, 1996;13:330-338
14. Hiltz MJ, Claus D, Neundörfer. Early diagnosis of diabetic small fiber neuropathy by disturbed cold perception. *Diabetic Compl.* 1988;2:38-43
 15. Hirshberg RM, Al-Chaer ED, Lawland NB, Westlund KN, Willis WD. Is there a pathway in the posterior funiculus that signals visceral pain? *Pain* 1996;67:291-305
 16. Koller WC. Sensory symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 1984;34:957-959.
 17. Lees AJ. A sustained-release formulation of L-dopa (Madopar HBS) in the treatment of nocturnal and early-morning disabilities in Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 1987;27:S126-S134
 18. Lefaucheur JP, Creange A. Neurophysiological testing correlates with clinical examination according to fibre type involvement and severity in sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:417-422.
 19. Lindvall O, Bjorklund A, Skagerberg G. Dopamine-containing neurons in the spinal cord: anatomy and some functional aspects. *Ann Neurol.* 1983;14(3):255-60.
 20. Merskey H, Bogduk N. Task Force on Taxonomy of the International Association for the Study of Pain: Classification of Chronic Pain. Description of Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. IASP Press, 1994 Seattle, WA
 21. Mor J, Carmon A. Laser emitted radiant heat for pain research. *Pain* 1975 ;1(3):233-7.
 22. Quinn NP, Koller WC, Lang AE, Marsden CD. Painful Parkinson's disease. *Lancet* 1986;1:1366-1369
 23. Rossi P, Truini A, Serrao M, Iannetti GD, Parisi L, Pozzessere G, Cruccu G. Sympathetic skin response evoked by laser skin stimulation. *Funct Neurol.* 2002; 17:129-132.
 24. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response--a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1984;47:536-542.
 25. Snider SR, Fahn S, Isgreen WP, Cote LJ. Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology* 1976;26:423-429.

26. Taquet H, Javoy-Agid F, Cesselin F, Agid Y. Methionine-enkephalin deficiency in brains of patients with Parkinson's disease. *Lancet* 1981;i:1367-1368
27. Treede RD, Lorenz J, Baumgartner U. Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiol Clin.* 2003;33(6):303-14.
28. Urakami K, Takahashi K, Matsushima E, Sano K, Nishikawa S, Takao T. The threshold of pain and neurotransmitter's change on pain in Parkinson's disease. *Jpn J Psychiatry Neurol.* 1990;44(3):589-93.
29. Valls-Sole J, Monforte R, Estruch R. Abnormal sympathetic skin response in alcoholic subjects. *J Neurol Sci.* 1991;102(2):233-7.
30. Veciana M, Valls-Solé J, Schestatsky P, Montero J, Casado V. Abnormal sudomotor skin responses to temperature and pain stimuli in syringomyelia. *J Neurol.* 2006 (in press)
31. Verdugo RJ, Ochoa JL. Use and misuse of conventional electrodiagnosis, quantitative sensory testing, thermography, and nerve blocks in the evaluation of painful neuropathic syndromes. *Muscle Nerve* 1993;16:1056-1062
32. Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P, Montagna P. Sympathetic skin response. Basic mechanisms and clinical applications. *Clin Auton Res.* 2003; 13: 256-270.
33. Yarnitsky D, Sprecher E, Zaslansky R, Hemli JA. Heat pain thresholds: normative data and repeatability. *Pain* 1995;60:329-332
34. Yarnitsky D. Quantitative sensory testing. *Muscle Nerve* 1997;20:198-204

6.1. ARTIGO 1 (VERSÃO INGLÊS)

Quantitative sensory testing with simultaneous recording of sympathetic sudomotor activity

Pedro Schestatsky, MD^{1*}

Josep Valls-Solé, MD, PhD²

Misericordia Veciana, MD²

Marcia Lorena Fagundes Chaves, MD, PhD^{1,3}

1. Medical Sciences Post-Graduation Course, UFRGS School of Medicine
2. Department of Neurology. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona, Spain.
3. Neurology Service. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

****Address for correspondence:***

Pedro Schestatsky

Rua São Francisco, 907/703

Porto Alegre, 90620-070. Brasil

Phone: 0055 332-40-57

e-mail: lonfra@hotmail.com

The paper was prepared according to instructions from Neuroscience Letters

ABSTRACT

Quantitative sensory testing (QST) reflects subjective appraisal of thermoalgesic sensation, but does not provide objective documentation of physiological changes. We examined whether fluctuations in sudomotor activity were correlated with thermal perception during QST. In 22 healthy volunteers, we applied various protocols of thermal stimulation and recorded the electronic visual analog scale (VAS) score and the sudomotor activity by means of surface electrodes attached to the hand. We considered two measures: the mean level of electrodermal activity (meanEDA) and the sudomotor skin response (SSR). In all stimulation paradigms, SSRs appeared at a mean delay of 1.55 ± 0.10 s after subjects marked either warm or pain sensations. There was a statistically significant association of low amplitude predominantly negative SSR with warm stimuli, and of large amplitude predominantly positive SSR with heat pain stimuli (chi-square; $p < 0.05$). Thermoalgesic stimuli induce reflex changes in meanEDA, SSR amplitude and waveform that are well correlated with subjective perception of warm and heat pain sensations. The evaluation of concomitant changes in sudomotor activity with psychophysical testing brings additional information on physiological consequences of the stimuli, which could offer interesting possibilities for clinical practice.

Keywords: Quantitative Sensory Testing, Sympathetic Skin Response, Pain perception, Pain, Psychophysics, Thermoalgesic.

INTRODUCTION

Quantitative sensory testing is considered a reliable method for psychophysical assessment of warm and heat pain perception (Verdugo and Ochoa, 1992; Yarnitsky et al., 1995). Temperature and pain perception thresholds can be quantified using the methods of limits or levels (Fruhstorfer et al., 1976; Chong and Cros, 2004), and subjective evaluation of sensation can be assessed with a visual analog scale (VAS). However, QST does not assess the physiological changes that would be expected to occur in parallel with the sensory experience. Several methods have been proposed to objectively evaluate pain perception, such as skin blood flow measuring (Besson et al., 2005), computer-assisted video thermography (Huygen et al., 2004) and brain imaging techniques (Ducieux et al., 2006). However, a simpler non-invasive method would be more appropriate for clinical practice.

The sympathetic sudomotor skin response (SSR) results from a synchronized change in the background electrodermal activity (EDA) induced by inputs of different sensory modalities (Vetrugno et al., 2003). As a reflex reaction of the autonomic nervous system to sensory inputs, the SSR could be a physiological indicator of the emotional changes induced by sensory stimuli. Therefore, the comparison between subjective appraisal of sensation and the generation of sudomotor activity by temperature and heat pain stimuli may bring unique information on involuntary processing of inputs carried by thermoalgesic fibers, and on their integration in sympathetic centers.

We hypothesized that changes in the characteristics of thermalgesic stimuli will lead to consistent changes in the mean level of EDA (meanEDA) or in the amplitude and form of the SSR. To test this hypothesis we explored the possibility of a correlation between subjective perception, assessed by means of an electronic VAS, and the physiologic autonomic activity of the sudomotor centers, assessed by means of continuous monitoring of palmar sudomotor activity, in healthy volunteers receiving warm and heat pain stimuli of predefined physical characteristics.

SUBJECTS AND METHODS

A cross-sectional study was performed in 22 right-handed and healthy volunteers (11 women; mean age 30.1, range 21 to 53 years). None of them was on use of medication known to affect autonomic nervous system function or pain perception. The evaluation was performed in a quiet, semidark room, with a temperature range between 23.0 °C and 24.0 °C. All experiments were between 6.00 and 7.00 pm to account for possible influences of circadian changes in sudomotor responses. Subjects were always addressed by the same researcher (PS), who systematically read the instructions and explained the experimental procedure. All subjects gave written informed consent for the study, which was designed in accordance to the Helsinki declaration and approved by the Ethical Committee of the Hospital Clínic de Barcelona.

Thermoalgesic stimuli

All thermoalgesic stimuli were applied with a Peltier type contact rectangular thermode from a Thermostest (Somedic, Sweden), with a stimulating area of 12.5 cm². We determined their heat pain threshold using the method of limits and standardized procedures (Chong and Cros, 2004).

Perception monitoring

We used a VAS made of a 10cm long linear analog potentiometer (RSA0N11S9002, Alps, Germany), installed in a metallic box, and activated by a lever. We marked 7 labels on the side of the lever: “no temperature sensation”; “light warm”; “medium warm”; “high warm”; “light pain”; “medium pain” and “high pain”. The lever was moved without resistance along its course, and subjects were instructed to use intermediate positions if they felt that these were describing their sensations better than any of the labels. Subjects were instructed to be ready to move the lever with their right hand as soon as they felt any change in temperature, and keep recording the changes in the intensity of their sensations until the stimulus was over.

Sudomotor activity monitoring

Sudomotor activity was continuously monitored through surface silver/silver chloride 9-mm-diameter recording electrodes attached to the skin of the palm (active) and dorsum (reference) of the subject's left hand (Shahani et al., 1984). The signal was pre-amplified at a gain of 0.5 mV using a Nihon-Khoden Neupack-8 electromyograph (London). The output signal from the electromyograph was digitized with a band pass frequency filter set at 0.1 to 100 Hz.

Experimental procedure

Subjects sitting on a comfortable chair were asked to rest the volar aspect of their left

stimulation = SH); (ii) a temperature increase at a slope rate of 2°C/s up to a peak temperature of 120% of the individual's pain threshold (rapid high stimulation = RH); and (iii) a temperature increase at a slope rate of 2°C/s up to a peak temperature of 80% of the individual's pain threshold (rapid low stimulation = RL). In this way, we intended to analyze the effects of slope rate (SH vs. RH) and peak intensity (RH vs. RL). Each experiment was performed in a separate session at least one day apart. For each experiment, we recorded 3 trials separated by at least 15 minutes.

Data reduction and measurements

Four VAS time descriptors were measured, considering the onset of temperature changes (independent variable) as time 0: (1) warm onset, as the time at which subjects marked their first perception of light warm; (2) pain onset, as the time subjects marked beyond high warm; and (3) maximum sensation onset, as the time at which subjects reached their highest individual VAS score (MaxVAS-onset). The highest individual VAS score was called MaxVAS-level, defined as percentage of the maximum possible lever displacement. Temperature of the thermode was noted at each psychophysical mark.

For the analysis of sympathetic sudomotor activity, we considered EDA to reflect tonic activity, and SSR to reflect phasic changes. For the analysis of EDA, we considered different VAS-based phases according to the segments defined by the psychophysical marks: In suprathreshold stimuli (SH and RH), we considered 4 phases: The “pre-perception phase”, spanning from the beginning of recording (5 seconds before time 0) to warm onset; the “warm phase”, spanning from warm onset to pain onset; the “pain phase”, spanning from pain onset to the time in which subjects marked “absence of sensation” and the “post-perception phase”, spanning from the end of the “pain phase” until 5 s after the end of the thermal stimulus (Figure 2). In subthreshold stimulation (RL, we considered only the 3 following phases: “pre-perception phase”, “warm phase”, and “post-perception phase”. Thus, individual meanEDA was calculated for each VAS phase as the area under the curve, given in $\mu\text{Vs} \cdot \text{s}$ divided by phase duration. To account for the expected large interindividual differences in background EDA, statistical

analyses (see below) were done on normalized meanEDA for warm, pain and post-perception phases, as percentages of the individual's mean value calculated in the pre-perception phase for each condition.

A SSR was considered when the amplitude of any positive or negative deflection was larger than the largest EDA oscillation recorded in the pre-perception phase for more than 0.5 s. We measured SSR onset latency, amplitude and waveform. Onset latency was determined from time 0. Amplitude was determined as the maximum peak-to-peak voltage for each individual SSR. For statistical association analysis (see below), we divided the SSRs in two groups: small, i.e., less than 1.0 mV, and large, i.e., more than 1.0 mV. Waveform was analyzed according to the classification proposed by Toyokura and Takeda (2001): Negative SSR waveforms (SSR-N) were those in which the negative deflection accounted for more than 2/3 of the response, while positive SSR waveforms (SSR-P) were those in which the positive waveform accounted for more than 2/3 of the response. Mixed SSR waveforms (SSR-M) were those in which negative and positive phases were of similar amplitude. Only SSR-N and SSR-P waveforms were considered for the statistical analysis.

Statistical analysis

The sample size was estimated empirically based on the results of previous similar studies (Hilz et al., 1995; Yarnitsky et al., 1995). All statistical analyses were done with Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows version 10. In the comparisons between the three groups (SH, RH and RL) all the statistical analysis were done using repeated-measures ANOVA, except for analysis of pain-related parameters in the “Slow-High” vs. “Rapid-High” paradigms, in which a Student’s paired t-test was used. We also examined whether meanEDA values were dependent on the phase of VAS, using one-way ANOVA, after pooling together data for all conditions. The Bonferroni’s test was used for post-hoc analyses when significant differences were found. A value of $p < 0.05$ was considered to indicate statistical significance. A correlation analysis (Pearson’s) was used to examine the possibility of temporal correlation between onset latency of SSR and VAS descriptors, while

association analysis (chi square) was used to examine the relationship between SSR amplitude (small/large) and SSR waveform (SSR-N/SSR) and either warm or pain VAS-based phases.

RESULTS

Profiles of VAS scores

Table 1 shows the mean values for all variables on the three stimuli experiments. With the SH paradigm, subjects described their perception through the VAS following a quite stereotyped pattern (Figure 3a). After the warm onset, subjects progressively increased their VAS score until a mean temperature of $37.2 \pm 1.3^\circ \text{C}$. Then, the VAS score shifted to a relatively flat segment for a mean duration of $8.2 \pm 3.1 \text{ s}$. The graphic showed a new and steeper increase in VAS score when the temperature reached a mean of $41.8 \pm 1.8^\circ \text{C}$. Subjects recorded rapidly beyond high warm (pain onset) to reach their maximum VAS at a mean temperature of $44.33 \pm 1.60^\circ \text{C}$.

With the RH paradigm, warm, pain and MaxVAS onsets occurred at a significantly longer latency, and therefore, on higher temperature than with SH ($p = 0.004$, $p = 0.001$ and $p = 0.001$, respectively). However, there were no MaxVAS-level differences between SH vs. RH ($99.6 \pm 0.85\%$, for SH and $96.8 \pm 2.03\%$, for RH paradigms; t-test $p = 0.2$). The VAS score increase slope was monotonous during the fast temperature incline, with no consistent flat segment between warm and MaxVAS onset.

Warm onset was not significantly different between the RL and the RH paradigms (Table 1). On the other hand, MaxVAS-level was significantly lower in RL (52.02 ± 1.8) than in RH ($96.8 \pm 2.03\%$) (Bonferroni's test; $p < 0.05$).

General characteristics of sudomotor activity

All subjects presented sudomotor activity in all trials, in varying degrees along the same trial. No significant differences were observed for the pre-perception meanEDA between experimental conditions, with individual absolute values ranging from 5.9 μ Vs to 37.2 μ Vs. SSRs were frequently observed during the warm and pain phases, but they were never observed in the post-perception phase. They were identified in all subjects in at least one of the three trials, with an incidence of 83% in the warm phase and 94% in the pain phase. Onset latency was significantly shorter in RH than in SH (t-test; $p < 0.01$). The mean SSR amplitude was higher in RH than in SH (t-test; $p = 0.001$).

Comparative analysis of VAS descriptors and characteristics of sudomotor activity

Differences in normalized meanEDA compared by the VAS phases were statistically significant (ANOVA; $F[3,84] = 15.1$; $p = 0.002$) in both SH and RH paradigms. The post-hoc test demonstrated higher meanEDA in warm and pain phases than in pre-perception and post-perception phases, and lower meanEDA in the post-perception phase than in pre-perception, warm and pain phases (Bonferroni's test; $p < 0.05$ for all comparisons). In RL paradigm, in the same way, meanEDA was significantly higher in the warm phase compared to pre- and post-perception phases and, lower in post-perception compared to pre-perception (Bonferroni's test; $p < 0.05$ for all comparisons).

SSRs occurred with a rather consistent time delay with respect to warm onset or pain onset that was consistent throughout tests. Mean values were 1.65 ± 0.90 s for warm onset and 1.56 ± 0.5 s for pain onset. The Pearson's correlation coefficient was 0.61 between warm onset and onset latency of the corresponding SSR, and 0.65 between pain onset and onset latency of the corresponding SSR ($p = 0.006$ and $p = 0.005$, respectively). The peak-to-peak amplitude of the SSR was higher in the pain phase than in the warm phase (t-test; $p = 0.001$), and there was a higher percentage of SSRs of high amplitude (larger than 1 mV) in pain phases (78%) than in warm phases (51%). SSR-N waveforms were more frequent in the warm

phase, while SSR-P waveforms were more frequent in the pain phase (78.2% of SSR-N waveform vs. 9.1% of SSR-P waveforms in the warm phase and 14.2% of SSR-N waveform vs. 81.7% of SSR-P waveform in the pain phase; $\chi^2=20.11$; $p<0.001$) (Figure 3). The amplitude of SSR-P was significantly higher than SSR-N ($\chi^2=96.2$; $p<0.002$). In the subthreshold stimulation only SSR-N was seen (Figure 3c)

DISCUSSION

The main finding of our study was the positive correlation between changes in sudomotor activity and in the VAS scores to warm and heat pain stimuli. VAS scores in our subjects were comparable to those reported in the literature (Chong and Cros, 2004). As expected, we found significantly lower thresholds with the slow temperature slope, which could be partially explained by the well known intrinsic limitations of the method of limits (Yarnitsky, 1997; Chong and Cros, 2004). In this method, subjects need to perform a reaction after conscious perception of thermoalgesic sensation, which introduces a delay in the assessment. Thus, slower temperature slope rates will allow lower thermal thresholds and vice-e-versa.

Changes in subjective perception induced by thermoalgesic stimuli

The experiments with slow temperature ramps facilitated the observation of certain details in the psychophysical profile of sensory perception that are worth discussing. Using slow temperature slope rates, our subjects did not increase the VAS score at the same pace as the progressive increase of temperature. Instead, VAS scores showed a relatively flat segment between 37.2°C and 41.8°C. Warm receptors activated at their respective thresholds were less likely excitable with higher temperatures and this probably provoked the flat segment. However, when temperature reached the level above activation of pain receptors, the subjective sensation increased in a steeper slope. Such flat segment was not observed in fast temperature slopes, not even in that reaching only subthreshold peak temperature. This

suggests that the subjective description of sensory warm perception depends at least in part on the rate of temperature change.

Changes in sudomotor activity induced by thermoalgesic stimuli

We observed larger meanEDA and higher incidence of high amplitude SSRs in the pain phases. These observations are in line with the known effect of stimulus strength on amplitude of the SSR (Arunodaya and Taly, 1995; Toyokura, 2003). The mean level of EDA, which is considered a reliable index of emotional responses even without conscious awareness (Bechara et al., 1995), increases with anxiety and anticipation of a stimulus (Naveteur et al., 2005; Hofmann et al., 2005). Interindividual differences in trait anxiety could also account for larger differences in meanEDA observed among subjects in the pre-perception phase (Schwerdtfeger, 2006). MeanEDA decreased in all subjects in the post-perception phase, which is in accordance with the notion of a decreased sympathetic outflow when an expected event is over (Rainville et al., 2005) and also with reducing levels of selective attention after tonic and persistent thermal stimulation (Elie and Guiheneuc, 1990). Temperature-induced SSRs have been already reported by Hilz and co-workers (1999). In the experiment performed by these authors, the temperature of the thermode was raised until the SSR appeared. However, their thermal stimulator operated independently from the recording system and response latency could not be assessed. Muscle contraction can also generate SSRs (Seals, 1993) and this could have been a potential confounding factor if subjects had to press a switch to register their perception threshold. However, our subjects performed brief movements with finger and hands over the lever and afferent input associated with such movements is not sufficient for the activation of sweat responses. (Kohlisch and Schaefer, 1996; Kondo et al., 2000;

Subjective perception vs. sudomotor activity

We observed two periods with increased sudomotor activity that corresponded well with the warm phase and the pain phase determined individually by VAS. In both phases,

meanEDA was increased and there were well-defined SSRs, occurring at mean temperatures of 34.5 to 37.3°C for warm and 42.5 to 45.5°C for pain. These temperatures fit well with the temperatures in which the C-warm fiber and C-mechano-heat nociceptors begin to be activated (Torebjork, 1993). The A fibers could have been also activated concomitantly with the C-nociceptors after reaching temperatures above 45-46°C and they could have contributed to the abrupt change in VAS highest score in most subjects.

The positive although moderate correlation between SSR latency and warm or pain onset suggests that the SSR was most likely triggered by the arrival at the central nervous system of inputs induced by temperature and/or pain stimuli or by the arousal induced from those sensations. The SSRs are considered as an “emotional response” (Vetrugno et al., 2003). Therefore, it is possible that the association observed between VAS scores and sudomotor activity is also mediated by an emotional component, which is also in line with decreasing pre-perception meanEDA levels (decreasing emotional responses). The amplitude of the SSR was well associated with the intensity of the sensation, with responses in the pain phase being larger than those in the warm phase and those obtained with fast slopes being larger than those obtained with slow slopes. The enhancement in the amplitude of the SSR induced by sudden rising of the afferent input has been already reported (Elie and Guiheneuc, 1990) and is probably due to a higher synchronization of small fiber afference, to a stronger arousal effect, or both.

SSR waveform changes with increasing stimulus intensity have been described before (Cariga, 2001; Toyokura, 2003). In our study, we found a significant association between SSR-N waveforms and warm sensation, as well as between SSR-P waveforms and pain sensation. This is in accordance with Toyokura (2003), who suggested that positive waveforms were more likely to appear in subjects in whom the stimulation caused greater stress. We believe that this is true for stressful thermal stimulation.

Our study has important limitations. First, sudomotor activity is related to arousal. Our subjects could have had variable arousal levels leading to differences in the amount of EDA. However, we took care of interindividual differences in the amount of EDA by normalizing data

with respect to the pre-stimulus EDA level. Although we did not measure anxiety levels properly, none of our subjects complained of psychiatric symptoms when specifically asked or were using any medication. Second, the SSR represents just one of the many autonomic expressions of emotional changes elicited by a stimulus (Besson et al., 2005; Huygen et al., 2004; Ducreux et al., 2006) and other autonomic manifestations could have given better psychophysical/physiological correlation. However, we preferred to use the sudomotor skin responses rather than other techniques because of its more widespread availability in clinical neurophysiology laboratories and easiness to apply in clinical practice.

In summary, despite the limitations of this study we found a good correlation between subjective perception of thermoalgesic sensation and changes in sudomotor activity. Even though different mechanisms and pathways can be responsible for both events, they are largely yielding parallel information in healthy subjects. We conclude that recording sudomotor activity while performing psychophysical thermal testing could be of help for a more accurate evaluation of the events related to sensory stimuli. These tests can have clinical applicability for detection of feign sensory abnormalities or evaluation of poorly cooperative patients.

Table 1: Mean (Standard Deviation) of thermal stimuli in different paradigms

Parameters	Descriptors		Slow-High	Rapid-High	Rapid-Low
VAS	Warm onset	(°C)	33.73 (0.5)	34.60 (0.4)*	34.36 (0.8)
		(s)	4.45 (1.0)	1.55 (0.3)*	1.43 (0.6)
	Pain onset	(°C)	40.78 (1.1)	42.62 (0.2)*	NA
		(s)	20.56 (2.1)	5.56 (0.5)*	NA
	MaxVAS-onset	(°C)	44.33 (1.6)	46.40 (1.0)*	39.73 (1.2) [#]
		(s)	25.66 (2.4)	7.41 (1.0)*	4.12 (0.6) [#]
MaxVAS-level	(%)	98.1 (2.3)	96.8 (2.03)	52.02 (1.8) [#]	
MeanEDA (%)	Pre-perception phase		100 (0)	100 (0)	100 (0)
	Warm phase		136.84 (15.6)	137.77 (20.2)	136.82 (12.9)
	Pain phase		163.19 (13.7)	385.50 (13.9)*	NA
	Post-perception phase		65.28 (8.9)	62.89 (8.4)	63.40 (7.3)
SSR latency (s)	Warm phase		6.10 (2.3)	3.11 (1.2)*	3.33 (0.5)
	Pain phase		22.28 (1.4)	7.2 (0.3)*	NA
SSR amplitude (mV)	Warm phase		1.23 (0.3)	1.39 (0.4)	1.25 (0.9)
	Pain phase		1.40 (1.1)	2.68 (0.3)*	NA

Data are presented as the grand mean and the standard deviation within parenthesis.

°C = celsius degrees; s = seconds

Slow-High= Stimulus at 0.5°C/s, suprathreshold; Rapid-High= Stimulus at 2°C/s, suprathreshold; Rapid-Low= Stimulus at 2°C/s;

SSR= Sudomotor skin response; VAS= Visual analogue scale; meanEDA= mean electrodermal activity; MaxVAS-onset= Onset of maximum perception; MaxVAS-level= Level of maximum perception; NA= Not applicable

*Statistically significant differences between Slow-High vs. Rapid-High

[#] Statistically significant differences between Rapid-Low vs. Rapid-High

FIGURE LEGENDS:

Figure 1: Thermal stimulation paradigms

a: Thermal stimulus at 0.5C /s, suprathreshold peak temperature: Slow-High

b: Thermal stimulus at 2C /s, suprathreshold peak temperature: Rapid-High

c: Thermal stimulus at 2C /s, subthreshold peak temperature: Rapid-Low

Figure 2: VAS-based phases for the analysis of electrodermal activity

Figure 3:

a: VAS and sudomotor recordings with thermal stimulus at 0.5°C /s, suprathreshold peak temperature (Slow-High)

b: VAS and sudomotor recordings with thermal stimulus at 2°C /s, suprathreshold peak temperature (Rapid-High)

c: VAS and sudomotor recordings with thermal stimulus at 2°C /s, subthreshold peak temperature (Rapid-Low)

FIGURES

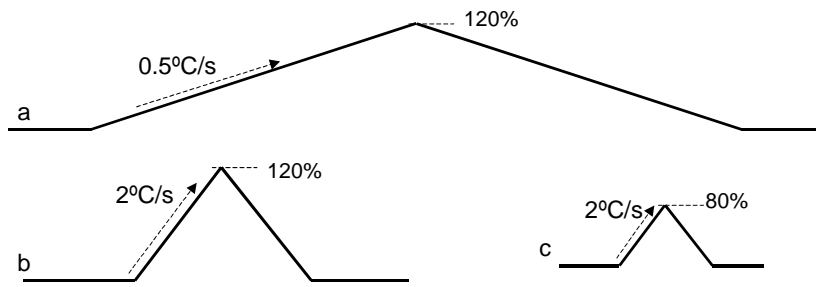
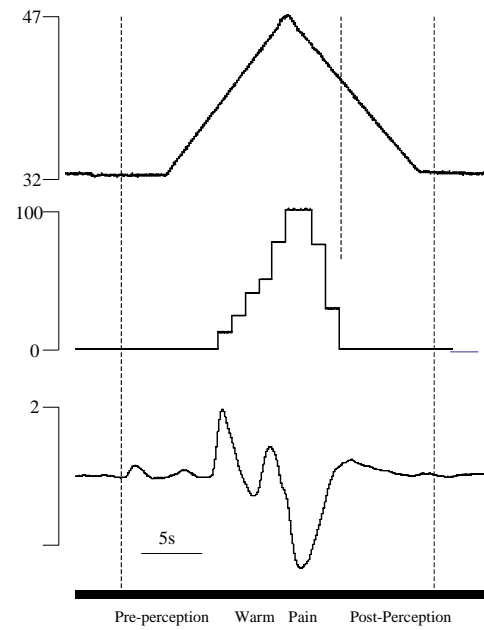


Figure 1



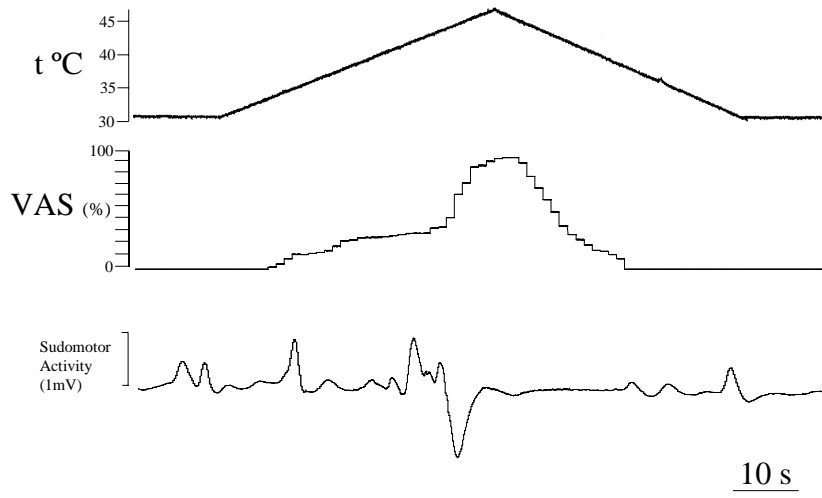


Figure 3a

6.2. ARTIGO 1 (VERSÃO PORTUGUÊS)

Teste de Quantificação Sensitiva com Registro Simultâneo da Atividade Sudomotora Simpática em Sujeitos Normais.

RESUMO

O teste de quantificação sensitiva (TQS) reflete a avaliação subjetiva de sensações termoalgésicas, mas não fornece documentação objetiva de mudanças fisiológicas. Neste estudo, avaliamos se as flutuações na atividade sudomotora simpática se correlacionavam com percepção térmica durante o TQS. Em 22 voluntários normais, aplicamos vários protocolos de estímulos térmicos e registramos a escala visual analógica (EVA) eletrônica e a atividade sudomotora simpática por meio de eletrodos de superfície colocados sobre a mão. Consideramos duas medidas, nível médio de atividade eletrodérmica (AEDm) e resposta sudomotora cutânea (RSC). Em todos os paradigmas de estímulo, RSCs apareceram a uma latência média de $1,55 \pm 0,10$ s após os sujeitos marcarem o início das sensações de calor e dor por temperatura. Houve uma associação estatisticamente significativa entre RSCs de baixa amplitude e de predomínio negativo com o estímulo de calor, e RSCs de alta amplitude com predomínio positivo com o estímulo doloroso (chi-quadrado; $p < 0,05$). Estímulos termoalgésicos induzem alterações reflexas no AEDm, amplitude e forma da RSC, que são bem correlacionados com a percepção subjetiva de sensação de calor e dor por temperatura. A avaliação de mudanças concomitantes da atividade sudomotora com testes psicofísicos traz informação adicional sobre as conseqüências fisiológicas dos estímulos, e pode oferecer possibilidades interessantes para a prática clínica.

Palavras-chave: Teste de Quantificação Sensitiva, Resposta Cutânea Simpática, Percepção, Dor, Teste Psicofísico, Termoalgesia.

INTRODUÇÃO

O teste de quantificação sensitiva (TQS) é considerado um método confiável para a avaliação psicofísica da percepção de calor e dor por temperatura (Verdugo e Ochoa, 1992; Yarnitsky et al., 1995). Os limiares de percepção para calor e dor por temperatura podem ser quantificados utilizando o método dos limites ou dos níveis (Fruhstorfer et al., 1976; Chong e Cros, 2004), e a avaliação subjetiva da sensação pode ser avaliada através de uma escala visual analógica (EVA). Entretanto, TQS não avalia mudanças fisiológicas que seriam esperadas ocorrer em paralelo com a experiência sensitiva. Vários métodos têm sido propostos para avaliar objetivamente a percepção da dor, tais como a medida do fluxo sanguíneo cutâneo (Besson et al., 2005), termografia computadorizada (Huygen et al., 2004) e técnicas de neuroimagem (Ducieux et al., 2006). No entanto, um método não invasivo mais simples seria mais apropriado para a prática clínica.

A resposta sudomotora cutânea (RSC) resulta de uma mudança sincronizada na atividade eletrodérmica basal (AED) induzida por estímulos sensitivos de diferentes modalidades (Vetrugno et al., 2003). Como uma reação reflexa do sistema nervosa autônomo a estímulos sensitivos, a RSC pode ser um indicador fisiológico de mudanças emocionais induzidas por estímulos sensitivos. Desta forma, a comparação entre apreciação subjetiva de sensação e a geração de atividade sudomotora por calor e dor por temperatura pode trazer informação única no processamento involuntário de sinais sensitivos veiculados por fibras termoalgésicas, e em suas integrações nos centros simpáticos.

A hipótese deste estudo é de que mudanças nas características de estímulos termoalgésicos geram mudanças consistentes no nível médio da AED (AEDm) ou na amplitude e forma da RSC. Para testar esta hipótese, exploramos a possibilidade de correlação entre percepção subjetiva, avaliada por meio de uma escala visual analógica (EVA) eletrônica, e a atividade autonômica fisiológica de centros sudomotores, avaliada por meio de monitorização contínua da atividade sudomotora palmar em indivíduos saudáveis, recebendo estímulos de características físicas pré-definidas de calor e dor por temperatura.

SUJEITOS E MÉTODOS

Um estudo transversal foi realizado em 22 indivíduos destros saudáveis (11 mulheres; idade média de 30,1, variação de 21 a 53 anos). Nenhum deles estava em uso de medicação que afetasse a função do sistema nervoso autônomo ou percepção de dor. A avaliação foi realizada em uma sala silenciosa, com luz controlada e temperatura ambiente variando entre 23,0° C e 24,0° C. Todos os experimentos foram realizados entre 6:00 e 7:00 PM para prevenir possíveis influências de variações do ritmo cardíaco sobre as respostas sudomotoras. Os sujeitos foram sempre orientados pelo mesmo investigador (PS), que lia sistematicamente as instruções e explicações sobre o procedimento experimental. Todos os pacientes forneceram consentimento informado para o estudo, que foi delineado em concordância com a Declaração de Helsinque e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Clínico e Provincial de Barcelona.

Estímulos termoalgésicos

Todos os estímulos termoalgésicos foram aplicados com um termodo de contato retangular do tipo Pelitier, procedente de um Termoteste (Somedic, Suécia), com uma área de estímulo de 12,5 cm². Os limiares de calor e dor por temperatura foram determinados através do método dos limites e procedimentos padronizados (Chong e Cros, 2004).

Monitorização da percepção

Uma escala visual analógica (EVA) eletrônica foi utilizada, empregando um potenciômetro analógico linear (Alps, Alemanha) instalado dentro de uma caixa metálica ativado por uma alavanca no sentido vertical de deslocamento. Sete níveis foram determinados e marcados ao lado da alavanca: “ausência de sensação de temperatura”, “calor mínimo”, “calor médio”, “calor alto”, “dor leve”; “dor média” e “dor alta”. A alavanca podia mover-se sem resistência ao longo de seu trajeto, e os sujeitos foram instruídos a marcar posições intermediárias se julgassem que estas descrevessem melhor suas sensações em comparação às marcas principais. Sujeitos também foram instruídos a estar em prontidão para mover a alavanca com a mão direita tão logo sentissem qualquer mudança na temperatura e

que marcassem as mudanças na intensidade de suas sensações até que o estímulo cessasse.

Monitorização da atividade sudomotora

A atividade sudomotora foi continuamente monitorizada através de eletrodos de superfície de ouro/cloreto de prata com 9 mm de diâmetro fixados na palma (eletrodo ativo) e dorso (referência) da mão esquerda dos sujeitos (Shahani et al., 1984). O sinal foi amplificado até um ganho de 0,5 mV utilizando um eletromiógrafo Nihon-Khodon Neuropack-8 (Londres). O sinal de saída do eletromiógrafo foi digitalizado com uma banda de frequência ajustada de 0,1 a 100 Hz.

Procedimento experimental

Sujeitos sentados em uma cadeira confortável foram solicitados a colocar a face anterior da metade do antebraço sobre um termodo de Peltier. Uma banda de Velcro foi utilizada para manter um contato mais efetivo do termodo com a pele, que era ligeiramente deslocado a cada dois experimentos consecutivos. Os sujeitos tinham acesso a um botão para que pressionassem para interromper o experimento imediatamente, se necessário. Para todos os testes, utilizamos um programa de informática fornecido pela Somedid (Stim-it) para aplicar mudanças controladas na temperatura do termodo. A temperatura basal foi ajustada a 31,5°C. Solicitou-se aos sujeitos atenção à sua sensação térmica e que evitassem falar, tossir ou respirar profundamente durante o experimento. Os sinais provenientes da alavanca utilizados para monitorizar percepção e os do eletromiógrafo utilizados para monitorizar a atividade sudomotora foram continuamente registrados junto com o sinal da temperatura gerado pelo Termoteste ao longo do experimento. Todos os sinais foram representados em uma tela fora do campo visual do sujeito para monitorização on-line dos eventos. Os registros foram armazenados em um computador pessoal a uma amostragem de frequência de 200 Hz para análise off-line (Acqknowledge, version 3.7.2, Biopac Systems, Model MP100, Bionic Ibérica, Barcelona, Espanha).

Utilizamos três tipos diferentes de estímulos (Figura 1): (1) aumento de temperatura a um ritmo de 0,5° C/s até uma intensidade pico de 120% do limiar individual para dor (estímulo lento-alto = LA); (2) aumento de temperatura a um ritmo 2° C/s uma intensidade pico de 120% do limiar individual para dor (estímulo rápido-alto = RA); e (3) aumento de temperatura a um ritmo de 2° C/s até um pico de temperatura correspondente a 80% do limiar individual de dor de cada um (estimulação rápida-baixa = RB). Desta maneira tentamos localizar os efeitos da velocidade da inclinação (LA vs. RA) e a intensidade de pico (RA vs. RB) sobre a atividade sudomotora e percepção térmica. Cada experimento foi realizado em sessões separadas por pelo menos 1 dia. Para cada experimento nós registramos três vezes com pelo menos 15 minutos de intervalo inter-estímulo (IIE).

Redução dos dados e mensurações

Quatro descritores foram mensurados considerando o início da mudança de temperatura (variável independente) como tempo 0: (1) início do calor, como o momento em que o sujeito movia a alavanca em resposta a primeira sensação de calor leve; (2) início da dor, como o momento em que a alavanca marcava uma fase acima do calor alto; e (3) início da sensação máxima (MaxEVA-início), no momento em que o indivíduo atingia seu maior escore na EVA. O maior escore na EVA foi chamado de MaxEVA-nível, definido como porcentagem de deslocamento máximo da alavanca. A temperatura do termodo a cada um destes marcos psicofísicos foi registrada.

Para a análise da atividade sudomotora simpática, consideramos a AED como reflexo de uma atividade tônica, e a RSC como reflexo de mudanças fásicas. Para a análise da AED, consideramos diferentes fases de acordo com os segmentos definidos pelos marcos psicofísicos. Nos estímulos supra-limiarres (LA e RA) consideramos 4 fases: A “fase pré-percepção”, compreendida entre o começo do registro (5 segundos antes do tempo 0) até o início do calor; a “fase calor”, compreendida entre o início da sensação de calor até o início da dor; a “fase dor”, compreendida entre o início da dor até o momento em que os sujeitos marcavam “ausência de sensação de temperatura” e a “fase pós-percepção”, compreendida

entre o final da “fase da dor” até 5 minutos depois do final do estímulo térmico (Figura 2). No estímulo sub-limiar (RB), consideramos apenas as três fases que seguem: “fase pré-percepção”, “fase calor” e “fase pós-percepção”. A AEDm individual foi então calculada para cada fase determinada pelos marcos psicofísicos através da medida da área abaixo da curva, dada em $\mu\text{Vs} \cdot \text{s}$, dividida pela duração da fase. Em função da esperada grande diferença interindividual da AED basal, as análises estatísticas foram feitas com dados normalizados de AEDm para as fases de calor, dor e pós-percepção, como porcentagens dos valores individuais calculados na fase pré-percepção.

Uma RSC foi considerada quando a amplitude de uma deflexão positiva ou negativa fosse superior à maior oscilação da AED registrada na fase pré-percepção por mais de 0,5 s. Nós medimos latência inicial, amplitude e forma da RSC. A latência inicial foi determinada a partir do tempo 0. Amplitude foi determinada pela máxima voltagem pico-a-pico para cada RSC individual. Para a análise de associação (ver a seguir), dividimos as RSCs em dois grupos: pequenas (e.g., menores de 1,0 mV) e grandes (e.g., maiores que 1,0 mV). A forma do potencial foi analisada de acordo com a classificação proposta por Toyokura e Takeda (2001): forma negativa da RSC (RSC-N) quando a deflexão negativa é responsável por mais de 2/3 da resposta, e forma positiva (RSC-P) quando a deflexão positiva é responsável por mais de 2/3 da resposta. RSC de forma mista (RSC-M) é aquela em que a deflexão negativa e positiva apresentam amplitude similar. Somente os tipos RSC-N e RSC-P foram considerados para análise estatística.

Análise estatística

O tamanho da amostra foi estimado empiricamente baseado em resultados de estudos prévios semelhantes (Hilz et al., 1995; Yarnitsky et al., 1995). Todas as análises estatísticas foram feitas através do pacote estatístico SPSS para Windows versão 10. Na comparação entre os três grupos (LA, RA e RB), as análises estatísticas foram realizadas através de ANOVA para medidas repetidas, exceto para a análise de parâmetros relacionados à dor, como nos paradigmas LA vs. RA, para os quais utilizou-se o teste t de Student para amostras

pareadas. Com relação à AEDm, examinamos se a AEDm era dependente das fases psicofísicas utilizando ANOVA de uma via. O teste de Bonferroni's foi utilizado para análises post-hoc. Um valor $p < 0,05$ foi empregado para definir o nível de significância estatística. A análise de correlação de Pearson foi utilizada para examinar a possibilidade de uma correlação temporal entre latência inicial da RSC e descritores da EVA, enquanto a análise de associação qui-quadrado foi utilizada para examinar a relação entre a amplitude da RSC (pequena/grande) e forma da RSC (RSC-N/RSC-R) e ambas fases-dependente da EVA de calor e dor.

RESULTADOS

Padrões dos escores da EVA

A Tabela 1 mostra as médias e desvios padrões de todas as variáveis para os três grupos de estímulos. No paradigma LA, os sujeitos descreveram sua percepção através da EVA seguindo um padrão estereotipado (Figure 3a): após o início do calor, os sujeitos iam aumentando progressivamente seus escores da EVA até uma temperatura média de $37,2 \pm 1,3^\circ \text{C}$. A partir daí, a curva crescente do escore da EVA passou a um relativo platô que durava em média cerca de $8,2 \pm 3,1$ s. Este padrão mudou novamente para uma subida brusca no escore da EVA quando a temperatura chegou aos $41,8 \pm 1,8^\circ \text{C}$. Sujeitos então marcaram rapidamente por sobre o calor alto (início dor) para atingir seu escore máximo da EVA a uma temperatura média de $46,40 \pm 1,0^\circ \text{C}$.

No paradigma RA, o início do calor, início da dor e da MaxEVA ocorreram a uma latência significativamente mais prolongada, e conseqüentemente a uma temperatura maior, em comparação ao paradigma LA (teste t; $p=0,004$, $p=0,001$ e $p=0,001$, respectivamente). Entretanto, não houve diferenças com respeito ao MaxEVA-nível entre LA vs. RA ($98,1 \pm 2,3\%$, para LA e $96,8 \pm 2,03\%$, para RA; teste t; $p=0,2$). A curva de crescimento dos escores da EVA não sofreu modificações durante o paradigma RA, sem a existência de um segmento de platô entre o início do calor e o MaxEVA-início

No paradigma RB, o início do calor não foi diferente do valor obtido com o paradigma RA (ANOVA; $F[3,84]=1,8$; $p=0,2$). Diferentemente, o MaxEVA-nível foi significativamente menor no paradigma RB ($52,02 \pm 1,8$) do que no RA ($96,8 \pm 2,03\%$; teste de Bonferroni; $p < 0,05$).

Características gerais da atividade sudomotora

Atividade sudomotora esteve presente em todos os sujeitos em todos os experimentos, com níveis variáveis ao longo do mesmo experimento. Não houve diferenças significativas da ADEm da fase pré-percepção entre os diferentes estímulos, com valores absolutos médios variando entre $5.9 \mu\text{Vs}$ e $37.2 \mu\text{Vs}$. RSC foram freqüentemente observadas durante as fases de calor e dor, mas nunca na fase pós-percepção. Estas respostas foram identificadas em todos os sujeitos em pelo menos 1 dos três experimentos, com uma incidência de 83% na fase calor e 94% na fase de dor. A latência inicial da RSC foi significativamente menor no paradigma RA em comparação com LA (teste t; $p<0.01$). A amplitude média da RSC foi maior em RA do que em LA (teste t; $p=0.001$).

Análise comparativa dos descritores da EVA e características da atividade sudomotora

Em todos os paradigmas, diferenças nos valores da ADEm distribuídos nas diferentes fases determinadas pela EVA foram estatisticamente significativos (ANOVA; $F[3,84]=15.1$; $p=0.002$). A análise post-hoc revelou uma maior ADEm nas fases de calor e dor em comparação com as fases pré- e pós-percepção, e uma menor ADEm na pós-percepção com respeito as fases de pré-percepção, calor e dor (Bonferroni's; $p<0.05$ para todas as comparações). No paradigma RB, da mesma forma, a ADEm foi significativamente maior na fase de calor em comparação com as fase pré- e pós-percepção e, menor na fase pós do que na fase pré-percepção (Bonferroni; $p<0.05$ para todas as comparações).

As RSC ocorreram a um intervalo de tempo consistente com relação ao início de calor e dor, que se replicava na maioria dos experimentos com diferentes sujeitos. O valor médio foi de 1.65 ± 0.9 s para início de calor e 1.56 ± 0.5 s para início de dor. O coeficiente de Pearson

foi de 0.61 entre início de calor e latência inicial da RSC correspondente, e 0.65 entre o início da dor e a latência inicial da RSC correspondente ($p=0.006$ e $p=0.005$, respectivamente). A amplitude pico-a-pico da RSC foi maior na fase de dor do que na fase de calor (t-test; $p=0.001$), e houve uma maior porcentagem de RSCs de maior amplitude (maiores que 1 mV) nas fases de dor (78%) do que nas fases de calor (51%). O tipo de onda RSC-N foi mais freqüente na fase de calor, enquanto RSC-P foi mais freqüente na fase de dor (78.2% de RSC-N vs. 9.1% de RSC-P na fase de calor e 14.2% de RSC-N vs. 81.7% de RSC-P na fase de dor; $\chi^2=20.11$; $p<0.001$) (Figura 3). As amplitudes das RSC-P foram significativamente maiores do que as amplitudes das RSC-N ($\chi^2=96.2$; $p<0.002$). No paradigma RB somente RSC-N foram observadas (Figura 3c).

DISCUSSÃO

O principal achado do nosso estudo foi a correlação positiva entre mudanças na atividade sudomotora e escores da EVA para estímulos de calor e dor por temperatura. Os escores da EVA dos nossos sujeitos foram comparáveis aos encontrados na literatura (Chong e Cros, 2004). Conforme esperado, encontramos limiares significativamente menores nos paradigmas lentos, o que pode ser parcialmente explicado pelas conhecidas características intrínsecas deste método (Yarnitsky, 1997; Chong e Cros, 2004). Neste método, os sujeitos necessitam realizar uma reação depois de sua percepção consciente da sensação termoalgésica, o que introduz um atraso na sua avaliação. Assim, paradigmas de menor velocidade de incremento de temperatura acarretarão limiares de detecção de sensação termoalgésica menores, e vice-versa.

Mudança na percepção subjetiva induzida por estímulos termoalgésicos

Os experimentos com paradigmas lentos de incremento de temperatura facilitaram a observação de certos detalhes no padrão psicofísico da percepção sensitiva que valem à pena serem discutidos. Utilizando estes paradigmas lentos, nossos sujeitos não aumentaram seus

escores de EVA da mesma maneira ao longo do aumento progressivo de temperatura. Ao contrário, os escores de EVA mostraram um segmento platô entre 37,2° C e 41,8° C. Receptores para o calor ativados nos seus respectivos limiares foram menos excitáveis com altas temperaturas e isto provavelmente foi responsável pela fase de platô observada. Entretanto, quando a temperatura ultrapassou o nível de ativação dos receptores de dor, a sensação subjetiva aumentou de maneira brusca. Tal platô não foi observado nos paradigmas rápidos, nem mesmo naqueles atingindo temperaturas máximas sub-limiares para dor. Isto sugere que a descrição subjetiva de uma percepção sensitiva de calor depende pelo menos em parte da velocidade de aumento da temperatura.

Mudanças na atividade sudomotora induzida por estímulos termoalgésicos

Observamos maior AEDm e maior incidência de RSC de alta amplitude nas fases de dor. Estas observações estão em concordância com o conhecido efeito da intensidade do estímulo sobre a amplitude da RSC (Arunodaya e Taly, 1995; Toyokura, 2003). A AEDm, considerada um índice confiável de respostas emocionais mesmo sem consciência (Bechara et al., 1995), aumenta com a ansiedade e expectativa com relação ao estímulo (Naveteur et al., 2005; Hofmann et al., 2005). Diferenças interindividuais nos níveis de ansiedade podem também contribuir para as grandes diferenças na AEDm observada entre sujeitos na fase pré-percepção (Schwerdtfeger, 2006). A AEDm diminuiu em todos os sujeitos na fase pós-percepção, o que está de acordo com a noção de um decremento no fluxo simpático quando um evento esperado é finalizado (Rainville et al., 2005) e também com níveis reduzidos de atenção seletiva após estímulos térmicos tônicos e persistentes (Elie e Guiheneuc, 1990). RSC induzidas por temperatura já foram reportadas por Hilz et al. (1999). No experimento realizado por estes autores, a temperatura do termodo era aumentada até que uma RSC aparecesse. No entanto, seu estimulador térmico operava independentemente do sistema de registro e a latência das repostas não pôde ser avaliada. Contração muscular pode também gerar RSCs (Seals, 1993) e isto poderia ter sido um potencial fator de confusão se os sujeitos tivessem que apertar um botão de forma abrupta para marcar seus limiares de percepção.

Entretanto, nossos sujeitos realizaram movimentos discretos de dedos e mão sobre a alavanca. Além disso, aferências desencadeadas por movimento leve dos dedos (Kohlisch e Schaefer, 1996) e mão (Kondo et al., 2000) não são suficientes para ativar respostas

Mudanças na morfologia da RSC com aumento crescente da intensidade do estímulo já foram descritas (Cariga, 2001; Toyokura, 2003). Em nosso estudo, encontramos uma associação significativa entre RSC-N e sensação de calor, assim como RSC-P e sensação de dor. Estes achados são corroborados por Toyokura (2003), que sugere que a morfologia de onda positiva de um potencial está relacionada a um estímulo elétrico causador de estresse. Acreditamos que isto é verdade para um estímulo térmico estressante.

Nosso estudo tem importantes limitações. Primeiro, a atividade sudomotora é relacionada à “ativação” (*arousal*). Nossos sujeitos poderiam ter tido graus variáveis de “ativação” acarretando diferenças na quantidade de AED. Entretanto, atenuamos estas diferenças interindividuais de AED ao normalizar os dados com respeito ao AED da fase pré-percepção. Segundo, embora não tenhamos medido níveis de ansiedade apropriadamente, nenhum dos nossos sujeitos se queixava de sintomas psiquiátricos quando especificamente questionados ou fazia uso de qualquer medicação. Terceiro, a RSC representa apenas uma entre várias expressões de mudanças emocionais provocadas por um estímulo (Besson et al., 2005; Huygen et al., 2004; Ducreux et al., 2006) e outras manifestações autonômicas poderiam ter fornecido uma correlação psicofísica/fisiológica tão boa ou melhor. Entretanto, preferimos utilizar RSC ao invés de outras técnicas em função de sua maior disponibilidade nos laboratórios de neurofisiologia e facilidade de aplicação na prática clínica.

Em resumo, apesar das limitações do estudo, encontramos uma boa correlação entre percepção subjetiva da sensação termoalgésica e mudanças na atividade sudomotora. Ainda que diferentes mecanismos e vias possam ser responsáveis por ambos eventos, estes últimos fornecem informações paralelas em indivíduos saudáveis. Concluimos que o registro da atividade sudomotora enquanto se realize um teste psicofísico para estímulos térmicos poderia ser de grande ajuda para uma avaliação mais acurada de eventos relacionados ao estímulo sensitivo. Estes testes podem ter aplicabilidade clínica para detecção de anormalidades sensitivas ou avaliação de pacientes pouco cooperativos.

Tabela 1: Média (desvio padrão) das variáveis estudadas nos diferentes paradigmas de estímulo térmico

Parâmetros	Descritores	Lento-Alto	Rápido-Alto	Rápido-Baixo	
EVA	Início calor	(°C)	33,73 (0,5)	34,60 (0,4)*	34,36 (0,8)
		(s)	4,45 (1,0)	1,55 (0,3)*	1,43 (0,6)
	Início dor	(°C)	40,78 (1,1)	42,62 (0,2)*	NA
		(s)	20,56 (2,1)	5,56 (0,5)*	NA
	MaxEVA-início	(°C)	44,33 (1,6)	46,40 (1,0)*	39,73 (1,2) [#]
		(s)	25,66 (2,4)	7,41 (1,0)*	4,12 (0,6) [#]
MaxEVA-nível	(%)	98,1 (2,3)	96,8 (2,03)	52,02 (1,8) [#]	
ADEm (%)	Fase Pré-percepção		100 (0)	100 (0)	100 (0)
	Fase calor		136,84 (15,6)	137,77 (20,2)	136,82 (12,9)
	Fase dor		163,19 (13,7)	385,50 (13,9)*	NA
	Fase Pós-percepção		65,28 (8,9)	62,89 (8,4)	63,40 (7,3)
Latência da RSC (s)	Fase calor		6,10 (2,3)	3,11 (1,2)*	3,33 (0,5)
	Fase dor		22,28 (1,4)	7,2 (0,3)*	NA
Amplitude da RSC (mV)	Fase calor		1,23 (0,3)	1,39 (0,4)	1,25 (0,9)
	Fase dor		1,40 (1,1)	2,68 (0,3)*	NA

Dados são a grande média e desvio-padrão entre parêntese

Lento-Alto= Estímulo a 0.5°C/s, supra-limiar; Rápido-Alto= Estímulo a 2°C/s, supra-limiar; Rápido-Baixo= Estímulo a 2°C/s, sub-limiar; RSC= Resposta sudomotora cutânea; EVA= Escala visual analógica; ADEm= Atividade eletrodérmica média;

MaxEva-início= Início da sensação máxima; MaxEVA-nível= Nível da sensação máxima; NA= não aplicável

*Diferença estatisticamente significativa entre paradigmas Lento-Alto vs. Rápido-Alto

[#]Diferença estatisticamente significativa entre paradigmas Rápido-Baixo vs. Rápido-Alto

LEGENDA DAS FIGURAS:

Figura 1: Paradigmas de estímulos térmicos

a: Estímulo térmico a 0.5°C/s supra-limiar: “Lento-Alto”

b: Estímulo térmico a 2°C/s supra-limiar: “Rápido-Alto”

c: Estímulo térmico a 2°C/s sub-limiar: “Rápido-Baixo”

Figura 2:

a: EVA e registro sudomotor com estímulo térmico a 0.5°C/s , supra-limiar (Lento-Alto)

b: EVA e registro sudomotor com estímulo térmico a 2°C/s , supra-limiar (Rápido-Alto)

c: EVA e registro sudomotor com estímulo térmico a 2°C/s , sub-limiar (Rápido-Baixo)

6.3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS - ARTIGO 1

1. Arunodaya GR, Taly AB. Sympathetic skin response: a decade later. *J Neurol Sci* 1995;129:81-89
2. Bechara A, Tranel D, Damasio H, Adolphs R, Rockland C, Damasio AR. Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science*. 1995;269:1115-1118.
3. Besson M, Brook P, Chizh BA, Pickering AE. Tactile allodynia in patients with postherpetic neuralgia: lack of change in skin blood flow upon dynamic stimulation. *Pain*. 2005;117:154-161.
4. Cariga P, Catley M, Mathias CJ, Ellaway PH. Characteristics of habituation of the sympathetic skin response to repeated electrical stimuli in man. *Clin Neurophysiol*. 2001;112:1875-1880.
5. Chong PS, Cros DP. Technology literature review: quantitative sensory testing. *Muscle Nerve* 2004;29:734-747
6. Ducreux D, Attal N, Parker F, Bouhassira D. Mechanisms of central neuropathic pain: a combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia. *Brain*. 2006;129:963-976.
7. Elie B, Guiheneuc P. Sympathetic skin response: normal results in different experimental conditions. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1990;76:258-276
8. Fruhstorfer H, Lindblom U, Schmidt WG. Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;39:1071-1075
9. Hilz MJ, Glorius S, Beric A. Thermal perception thresholds: influence of determination paradigm and reference temperature. *J Neurol Sci* 1995;129:135-140
10. Hilz MJ, Azelrod FB, Schweibold G, Kolodny EH. Sympathetic skin response following thermal, electrical, acoustic, and inspiratory gasp stimulation in familial dysautonomia patients and healthy persons. *Clin Auton Res*. 1999;9:165-177.
11. Hofmann SG, Moscovitch DA, Litz BT, Kim HJ, Davis LL, Pizzagalli DA. The worried mind: autonomic and prefrontal activation during worrying. *Emotion*. 2005;5:464-475.

12. Huygen FJ, Niehof S, Klein J, Zijlstra FJ. Computer-assisted skin videothermography is a highly sensitive quality tool in the diagnosis and monitoring of complex regional pain syndrome type I. *Eur J Appl Physiol.* 2004;91:516-524.
13. Kohlisch O, Schaefer F. Physiological changes during computer tasks: responses to mental load or to motor demands? *Ergonomics* 1996;39(2):213-24
14. Kondo N, Tominaga H, Shibasaki M, Aoki K, Okada S, Nishiyasu T. Effects of exercise intensity on the sweating response to a sustained static exercise. *J Appl Physiol.* 2000;88(5):1590-6.
15. Naveteur J, Buisine S, Gruzelier JH. The influence of anxiety on electrodermal responses to distractors. *Int J Psychophysiol.* 2005;56:261-269.
16. Rainville P, Bao QV, Chretien P. Pain-related emotions modulate experimental pain perception and autonomic responses. *Pain* 2005;118:306-318.
17. Schwerdtfeger A. Trait anxiety and autonomic indicators of the processing of threatening information: a cued S1-S2 paradigm. *Biol Psychol.* 2006;72:59-66.
18. Seals DR. Influence of force on muscle and skin sympathetic nerve activity during sustained isometric contractions in humans. *J Physiol.* 1993;462:147-59.
19. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response--a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:536-542.
20. Torebjork E. Human microneurography and intraneural microstimulation in the study of neuropathic pain. *Muscle Nerve.* 1993;16:1063-1065.
21. Toyokura M, Takeda H. Waveform of sympathetic skin response in diabetic patients. *Clin Neurophysiol.* 2001;112:1229-1236.
22. Toyokura M. Influence of stimulus intensity on waveform of sympathetic skin response evoked by magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2003;114:1423-1430.
23. Verdugo R, Ochoa JL. Quantitative somatosensory thermotest. A key method for functional evaluation of small calibre afferent channels. *Brain.* 1992;115:893-913.

24. Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P, Montagna P. Sympathetic skin response. Basic mechanisms and clinical applications. *Clin Auton Res* 2003; 13: 256-270.
25. Yarnitsky D, Sprecher E, Zaslansky R, Hemli JA. Heat pain thresholds: normative data and repeatability. *Pain*. 1995;60:329-332.
26. Yarnitsky D. Quantitative sensory testing. *Muscle Nerve*. 1997;20:198-204.

6.4. ARTIGO 2 (VERSÃO INGLÊS)

Neurophysiological study of central pain in Parkinson's disease patients.

Pedro Schestatsky, MD¹

Hatice Kumru, MD²

Josep Valls-Solé, MD, PhD^{2*}

Francesc Valldeoriola, MD²

Maria Josep Marti, MD²

Eduardo Tolosa, MD²

Marcia Lorena Fagundes Chaves, MD, PhD^{1,3}

1. Medical Sciences Post-Graduation Course, UFRGS School of Medicine
2. Department of Neurology. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona, Spain.
3. Neurology Service. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

****Address for correspondence:***

Pedro Schestatsky. MD, PhD

Rua São Francisco, 907/703

Porto Alegre, 90620-070. Brasil

Telephone: 0055 332-40-57

e.mail: lonfra@hotmail.com

The paper was prepared according to instructions from the journal: Neurology

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) patients may present with various types of pain. Primary central pain (PCP) is defined as pain that does not appear to be secondary to known causes. To evaluate dysfunction of pain pathways in PD patients with PCP (PD-PCP), we carried out quantitative sensory testing (QST) and neurophysiological studies using thermal probes and laser stimuli. The study was carried out in 9 PD-PCP patients, 9 PD patients without pain (PD-NoP) and 9 healthy control subjects. We assessed the clinical characteristics of pain, performed QST, and recorded laser-evoked cortical potentials (LEPs) and laser-induced sudomotor skin responses (I-SSR). During the *off* condition, PD-PCP patients had lower heat pain and laser pinprick thresholds, higher LEP amplitudes, and less habituation of the I-SSR when compared to PD-NoP patients and control subjects. Marked abnormalities were seen in the most affected side in relation to the less affected side. During the *on* condition, differences on QST and neurophysiological data disappeared or were significantly attenuated. Conduction of pain inputs along the peripheral and central nociceptive tracts is normal in PD patients with or without PCP. However, PD-PCP patients showed higher score on subjective pain sensation and exhibited abnormal effect of pain inputs on autonomic centers generating the sympathetic skin response. These abnormalities were partially modified by L-dopa, suggesting that the dysfunction may lie on dopamine-dependent centers regulating both autonomic function and inhibitory modulation of pain inputs.

Key words: Parkinson's disease; pain; laser stimuli; sudomotor skin response; laser evoked potentials; quantitative sensory testing

INTRODUCTION

Pain is a well recognized non-motor manifestation of Parkinson's disease (PD) that affects between 40% and 75% of patients during the course of their illness (Snider et al., 1976; Koller, 1984; Ford, 1998; Tinazzi et al., 2006). There are several possible causes of pain, including dystonic spasms, musculoskeletal disorders, radiculo-neuritic syndromes and akathitic discomfort (Ford, 1998; Sage et al., 2004; Tinazzi et al., 2006). Apart from secondary causes for the origin of pain, PD patients may present with primary central pain (PCP), which is presumed to be a direct consequence of the disease itself (Chudler and Dong, 1995). Patients with PCP (PD-PCP) usually describe non-dermatomeric, bizarre and unexplained painful sensations of stabbing, burning, scalding or tingling qualities.

Lesions in several parts of the CNS can lead to pain (Merskey and Bogduk, 1994). Central pain is most commonly associated with a lesion or dysfunction involving the spinothalamic tract or the ventroposterior thalamus (Bogousslavsky et al., 1988; Boivie, 1989; Vestergaard et al., 1995). The functional integrity of the spinothalamic tract and its cortical projections can be assessed by means of laser-evoked cortical potentials (LEPs), which are considered the method of choice for the physiological analysis of pain pathways and the characterization of pain syndromes (Cruccu et al., 2004). Laser stimuli also activate structures involved in pain processing at a subcortical level (Bingel et al., 2002). One of the neurophysiological effects of laser stimuli likely occurring at a subcortical level is the generation of sudomotor skin responses, or I-SSRs (Cervera et al., 2002; Rossi et al., 2002). This reveals the existence of a nociceptive-sympathetic reflex pathway that could be a useful complement to the neurophysiological assessment of pain pathways (Veciana et al., 2006). No studies have been reported so far on the evaluation of either LEPs or I-SSRs in PD patients who suffer from PCP.

PCP in PD patients has been attributed to dysfunction of basal ganglia-thalamo-cortical circuits (Djaldetti et al., 2004), sensory circuits of the basal ganglia (Chudler and Dong, 1995; Ford, 1998) or diencephalospinal pathways (Lindvall et al., 1983). Using positron emission tomography, Brefel-Courbon and co-workers (2005) found that pain stimuli elicited a stronger

activation of nociceptive cerebral areas in PD patients in comparison to controls, and that such abnormality was attenuated after L-dopa intake. We hypothesized that PD-PCP patients have a disordered integration of nociceptive inputs in brainstem centers, or in their thalamic relay nuclei, that are related to a dysfunctional dopaminergic system. Actually, PCP in PD patients is often (but not always) more pronounced in the side of predominant motor impairment (Snider et al., 1976; Ford, 1998; Sage et al., 2004; Djaldetti et al., 2004). Our objectives in this study were to examine whether there were any neurophysiological abnormalities in pain pathways in PD-PCP patients and, if this were the case, whether the abnormalities were related to pain or to motor impairment. Therefore, we carried out clinical evaluation, quantitative sensory testing (QST) measurements and neurophysiological tests in both, the more and the less affected sides of PD-PCP patients and PD patients without PCP (PD-NoP), as well as in healthy control subjects of the same age range. Furthermore, we evaluated whether the results were dependent on the dopamine activity by studying all subjects before and after L-dopa intake.

SUBJECTS and METHODS

The study was performed in patients fulfilling the current diagnostic criteria for PD (Hughes et al., 1992) with predominantly unilateral signs of the disease, less than 65 years of age and stage Hoehn and Yahr below 2.5 in *off* condition. Consecutive ambulatory patients attending our clinic were initially presented with the questionnaire Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Part II, section 17, regarding painful sensory symptoms in the last 60 days. We made a pre-selection of patients according to whether their answer was 0 (patients with no pain complaints) or different from 0 (patients with pain complaints). In patients with pain complaints we further assessed the characteristics of their pain, aiming to select those whose clinical characteristics were compatible with PCP, according to established criteria (Ford, 1998; Sage et al., 2004; Tinnazzi et al., 2006). Therefore, we excluded patients whose pain could be attributable to dystonia, akathisia, musculoskeletal or radiculo-neuritic causes when these causes were well documented in the patient's files. We also recruited healthy

subjects among the spouses of the patients and colleagues to match for age and sex with the patients.

Patients and healthy controls were scheduled for an interview to perform a standardized physical sensory examination and apply predefined criteria for further selection. We excluded from the study subjects who fulfilled the following exclusion criteria: a) presence of symptoms suggesting depression, assessed by UPDRS questionnaire Part I, section 3; b) use of antidepressants, analgesics or drugs which could potentially affect the autonomic nervous system (i.e., beta blockers, tricyclic antidepressants, anticholinergics); c) presence of any known disease potentially involving the autonomic nervous system (i.e., diabetes mellitus, cerebrovascular diseases); d) presence of chronic headache or other facial pain; and e) Mini-Mental State Examination score lower than 24/30 (Folstein et al., 1975). Patients and controls underwent a conventional electrophysiological testing of nerve conduction, performed according to standard methods (Johnsen and Fuglsang-Frederiksen, 2000), and those who had abnormal electrophysiological signs were also excluded. Selected patients and controls were informed about the nature of the study, which was approved by the Ethical Committee of the Hospital Clinic of Barcelona in accordance with the Helsinki Declaration. Those who agreed to participate in the study were requested to sign an informed consent.

Clinical assessment

Patients and controls were initially submitted to a standardized sensory physical examination which included touch and vibration assessments. Global subjective scores of pain were assessed by requesting the patients and controls to mark the site or sites where they felt pain in figures of anterior and posterior views of a human body. Also, they were questioned on how intense their pain has been in the last 60 days (pain-INT), and how much the pain interfered with their regular daily activities (pain-RDL), using a visual analogue pain rating scale (www.britishpainsociety.org) marked 0 at one end and 10 at the other end.

Quantitative sensory testing for warm, heat pain and laser pinprick sensation

Thermoalgesic stimuli were applied with a Peltier type contact thermode from a ThermoTest (Somedic, Sweden), with a stimulating area of 12.5 cm², at a ramp rate of 1°C/s. We determined warm and heat pain thresholds using the method of limits and standardized procedures (Chong and Cros, 2004). Thresholds were defined as the mean value of five stimuli separated by inter-stimuli intervals of at least 60 s.

Laser stimuli were applied to the dorsum of each hand using a CO₂ laser stimulator (AGM Barcelona). This apparatus fires a laser beam of a power ranging from 0 to 15 W, a duration variable between 1 ms and 100 ms, and an area of 6.5 mm². Stimulus intensity was calculated according to the individual's threshold, measured in mJ/mm² using the formula: *power x duration/area*. Laser pinprick thresholds were determined by the method of levels. The stimulus intensity used in the study was 1.5 times above the threshold calculated in the less affected side. For each subject and side, we applied a series of 10 stimuli, with a time interval of 30 s between subsequent stimuli.

Responses induced by laser stimuli

We recorded simultaneously LEPs and I-SSRs using two independent electromyographs (Mystro5Plus; Oxford Instruments, Surrey, UK, and Neuropack-8; Nihon-Khoden, Tokio) triggered simultaneously by a personal computer. The electromyographs were set at the appropriate resolution and gain for each response. LEPs were recorded through pairs of 9 mm Ag/AgCl surface disc electrodes filled with conductive adhesive gel. The active electrode was placed on Cz and the reference to linked earlobes. The analysis time was 1 s. In order to detect ocular artifacts due to involuntary blinks, an electrooculogram was also recorded in parallel with the LEPs acquisition. L-SSRs were recorded through surface electrodes, the active electrode attached to the palm and the reference electrode to the dorsum of the hand in the side ipsilateral to the stimulus (Claus and Schondorf, 1999).

Experimental procedure

All exams were carried out in the morning. For the patients, we first performed testing after a 14-hour discontinuation of all antiparkinsonian medications (the *off* condition). We carried out a clinical assessment, including UPDRS and Hoehn and Yahr scores, followed by QST measurements and neurophysiological testing. Patients were then given their usual first morning equivalent dose of L-dopa plus 100 mg and were allowed to rest for a period of at least 40 minutes. Tests were repeated when patients had an UPDRS score of at least 30% improvement with respect to the previous evaluation (the *on* condition). Healthy control subjects were given 100 mg of L-dopa and tests were repeated 40 minutes after. Neurophysiological exams were carried out by an independent examiner, blinded to the clinical evaluation of subjects, in a warm room with dim light, isolated from external acoustic stimuli. The sequence of testing was randomized regarding the side to be first examined in both *on* and *off* conditions.

Data reduction and statistical analysis

We calculated the mean and the standard deviation of pain-INT and pain-RDL for each group of patients. Data from the UPDRS part III evaluation regarding limbs motor function were used to determine the patient's more affected side (MAS) and less affected side (LAS). For the patients, data were separated into MAS and LAS, and for the *on* and *off* conditions. For the control subjects, because we were not interested in the determination of possible differences between right and left, data from both sides were pooled together. For QST, we determined the mean threshold values for warm, heat pain and laser pinprick in each subject and calculated the grand mean and the standard deviation for each group. For the LEPs, we averaged the 10 individual traces for each side to measure the mean latency of N2 and P2 potentials and the mean amplitude of the N2/P2 peak. For the I-SSRs, we averaged the 10

individual traces for each side to measure the mean onset latency and mean amplitude. We also measured the peak-to-peak amplitude of the first I-SSR and the habituation of responses to successive stimuli delivered with interstimulus intervals of 30 s. Habituation index of the I-SSR (I-SSR-HI) was calculated as the number of recordings out of the 10 stimuli in which the amplitude of the SSR was lower than 50% of the amplitude of the response to the first stimulus in the same series. Therefore, reduced habituation corresponded to low HI values.

The sample size was estimated empirically based on the results of previous similar studies (Djaldetti et al. 2004; Brefel-Courbon et al., 2005). We focused our statistical analyses on three types of comparisons: among groups of subjects, between MAS and LAS, and before and after L-dopa intake. We used one-way repeated measures ANOVA for group comparisons with Bonferroni's test as the post-hoc analysis. Paired Student's t-test was used for the analysis of sides of patients and drug effect in both patients and controls. Categorical variables were analyzed using a chi-square test. Correlation analyses were done using the Pearson test for comparison of pain-INT and pain-RDL with clinical and demographical data (age, duration of disease, UPDRS, Hoehn and Yahr scores), LEP and I-SSR amplitudes and I-SSR-HI. A value of $p < 0.05$ was used to define statistical significance.

RESULTS

Initially a total of 24 PD patients were selected for the study. However, six patients had to be excluded during the first session:

- 1 = concomitance of pain and dystonia during the *off* condition that was not evident in the selection phase,
- 1 = additional anticholinergic medication had been added since the time of the selection,
- 4 = artifacts recording that precluded analysis of LEPs, I-SSRs, or both.

Excluded patients were equally distributed between groups. Finally, 18 patients were evaluated, 9 in the PD-PCP group and 9 in the PD-NoP group. Nine healthy control subjects were also enrolled. There were no significant differences between patients of both groups and

healthy controls with regard to age, weight and height ($F[2,24]=0.48; p=0.9$). Hoehn and Yahr and UPDRS scores were not different between patients with and without pain (Bonferroni's test; $p=0.2$). The prevalence of men was significantly higher in the PD-PCP compared to PD-NoP group (82% vs. 25%; chi-square <0.05). Table 1 displays demographic and clinical characteristics of participants.

In agreement with our selection criteria, neither control subjects nor PD-NoP patients made any mark other than 0 on pain-INT or pain-RDL. During the *off* condition, PD-PCP patients marked pain-INT at a mean of 5.3 (SD=1.9; range 4.0 to 8.0) and pain-RDL at 5.0 (SD=0.8; range 4.0 to 6.0). The most frequent descriptors used by PD-PCP patients to refer to their symptoms were burning, itching and tearing sensations. None of them reported pain before the disease had been ascertained. The pain was usually spontaneous, with periods of exacerbation, poorly localized and usually more intense in MAS. It involved the whole hemibody in 6 patients and only the arm in three patients.

Quantitative sensory testing for warm, heat pain and laser pinprick

Threshold for warm sensation was not significantly different between groups of subjects ($F[2,24]=0.03; p=0.9$) or between MAS and LAS within the same group of patients (t-test; $p>0.05$ for PD-PCP and for PD-NoP). Heat pain and laser pinprick thresholds were significantly different between groups ($F[2,24]=32.02; p<0.001$ for heat pain and $F[2,24]=12.8; p<0.05$ for laser pinprick). Post-hoc analysis showed that differences were due to significantly lower thresholds for both tests in PD-PCP patients than in PD-NoP patients and control subjects, with no differences between PD-NoP patients and control subjects. Heat pain and laser pinprick thresholds were lower in MAS than in LAS in PD-PCP patients (t-test; $p<0.001$), but not in PD-NoP patients (t-test; $p>0.05$). Table 2 shows data on QST, LEP and I-SSR in all groups.

Responses to laser stimuli

Regarding LEPs, differences between groups were not significant for latencies of N2 ($F[2,24]=0.13; p=0.9$) or P2 ($F[2,24]=0.23; p=0.8$), but were statistically significant for N2/P2

amplitude ($F[2,24]=14.5$; $p<0.001$). Significant differences were due to the higher amplitude among PD-PCP than PD-NoP patients and healthy subjects (Bonferroni's test; $p=0.001$), while no significant differences were found between MAS and LAS in any group (t-test; $p>0.05$). Figure 1 shows representative traces of LEPs for patients during the *on* and *off* conditions.

Regarding I-SSRs, differences between groups were not significant for mean latency ($F[2,24]=0.77$; $p=0.4$) or the amplitude of the first I-SSR ($F[2,24]=0.63$; $p=0.5$), but were significant for mean I-SSR amplitude ($F[2,24]=19.2$; $p<0.001$), and I-SSR-HI ($F[2,24]=58.8$; $p<0.001$). The statistically significant differences were the larger mean I-SSR amplitude and lower I-SSR-HI in PD-PCP patients than PD-NoP patients and healthy subjects (Bonferroni's test; $p<0.001$ for both). No significant differences were found in the I-SSR mean amplitude and I-SSR-HI between PD-NoP patients and controls (Bonferroni's test; $p=0.2$). Figure 2 shows representative traces of I-SSR obtained from the first 4 consecutive laser stimuli in all groups before and after the administration of L-dopa. Regarding inter-side differences, in PD-PCP patients, mean amplitude of I-SSR was significantly higher and the I-SSR-HI was significantly lower in MAS than in LAS (t-test; $p<0.05$ for both).

Effects of medication

Differences among groups were no longer present after L-dopa intake in any of the parameters measured with QST or neurophysiology, except for the mean amplitude of I-SSR ($F[2,24]=32.4$; $p=0.01$) and the I-SSR-HI ($F[2,24]=41.2$; $p<0.001$). Results were similar as in the *off* condition (larger I-SSR mean amplitude and lower I-SSR-HI in PD-PCP patients than in the PD-NoP patients or control subjects) (Bonferroni's test; $p=0.01$). However, within-group comparison showed that PD-PCP patients had a lower I-SSR mean amplitude and a higher I-SSR-HI in *on* condition than in *off* condition (t-test; $p<0.05$ for both).

Correlation studies

There were no significant correlations between pain-INT and pain-RDL with clinical and demographical data (age, duration of disease, UPDRS, Hoehn and Yahr scores), QST

(thermal and laser pinprick thresholds), LEP amplitudes, I-SSR amplitude or I-SSR-HI ($r < 0.1$; $p > 0.05$ for all correlations).

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study analyzing the neurophysiology of pain pathways in patients with PD. Large-fiber electrophysiological tests are found normal in PD patients with sensory symptoms (Snider et al., 1976; Koller et al., 1984). Therefore, we decided to use methods suitable for the assessment of pain (Lefaucheur and Creange, 2004). LEPs result from the activation of cerebral structures at the arrival of inputs conveyed by small fibers from cutaneous A and C nociceptors (Bromm and Treede, 1987). Usually, in patients with neuropathic pain, LEPs to laser stimulation over the painful territory are of reduced amplitude (Casey et al., 1996; Garcia-Larrea et al., 2002). However, none of our PD-PCP patients showed decreased LEP amplitudes. Therefore, our findings strongly suggested that pain conduction pathways are normal in PD patients. However, we found indeed some differences between patients, pointing to an abnormal integration of pain inputs in CNS circuits in PD-PCP patients. Our results can be summarized as follows: 1) there is no correlation between pain complaints and clinical or demographic features: 2) quantitative sensory testing and the results of laser-evoked responses suggest that neurophysiological abnormalities in pain pathways predominate in the more affected side; 3) habituation of the I-SSR was reduced in PD-PCP patients with successive stimuli, suggesting an abnormal effect of pain inputs on autonomic centers, and 4) the abnormalities found in QST and responses to laser stimuli were significantly attenuated in *on* with respect to *off* condition, suggesting an effect of L-dopa on hyperalgesia.

Absence of association between clinical findings and PCP in PD patients

Our sample of PD patients with Central Pain and without pain did not differ in age, duration of disease and UPDRS scores. If we assume similarity could be generalized, it would illustrate the difficulty in characterizing and predicting pain in PD patients. Correspondingly, in

our patients, pain scores were not significantly correlated with clinical or demographical data. These results are in contrast with those reported by Tinazzi et al. (2006), who found that pain in PD patients was associated with longer disease duration and higher UPDRS scores. The difference between Tinazzi et al.'s study and ours could be due to the different selection of patients, since less than 1% out of the 117 patients enrolled by Tinazzi et al. (2006) had characteristics compatible with PCP.

We found, indeed, that pain was more frequent and more intense in the side of predominant motor impairment. This is in accordance with most previous reports (Djaldetti et al., 2004; Brefel-Courbon et al., 2005), although the opposite association (i.e., pain predominating contralateral to the body side with motor signs) has been also reported (Snider et al., 1976; Koller, 1984). We did not find inter-side asymmetries with regard to sensory thresholds in PD-NoP patients, an observation that is not in agreement with what has been reported by other authors (Djaldetti et al., 2004; Brefel-Courbon et al., 2005). This could be explained by the fact that our patients were significantly less affected than those of Brefel-Courbon (2005) and because, apparently, all causes of pain in PD were included for analysis in the Djaldetti's study (2004).

Is PCP in PD patients a form of neuropathic pain?

Our PD-PCP patients were hyperalgesic for heat pain and laser pinprick. There is substantial amount of data from QST studies indicating that hyperalgesia is present in PD patients, regardless the type of stimulus, such as heat (Djaldetti et al., 2004), cold (Brefel-Courbon et al., 2005) or ischemia (Urakami et al., 1990). The decreased heat pain thresholds in our PD-PCP patients may be a manifestation of chronic and dynamic sensitization of circuits of the CNS along the pain pathway, including the basal ganglia output to the thalamus. One of the features of PCP is its poor topographical localization (Snider et al., 1976; Koller et al., 1984). This was the case in our patients who did not have localized pain distributions, which is in accordance with large and non specific receptor fields for nociceptive inputs. Such large cutaneous receptive fields have been described in striatal neurons (Chudler and Dong, 1995).

Apart from not having a typical neuropathic distribution of pain, our patients had normal nerve conduction studies and normal or increased LEP amplitudes which is in line with other reports of normal electrophysiological studies in PD patients with sensory symptoms (Snider et al., 1976; Koller et al., 1984). These features do not support the diagnosis of neuropathic pain (Merskey and Bogduk, 1994). However, patients with PD have unequivocal anatomopathological lesions in the SNC (Hughes et al., 1992; Braak et al., 2003). Although a dysfunction in the spinothalamic tract is often the cause of neuropathic pain in CNS lesions, central pain could also be caused by disinhibition of spinothalamic inputs to CNS structures mediating pain sensation (Casey, 1996; Arendt-Nielsen and Andersen, 2006). Thus, we assume that PCP in patients with PD is a form of neuropathic pain even without its classical clinical or laboratory findings. This is an important issue to be taken into account for the inclusion of patients in clinical trials and systematic reviews of literature.

Effects of L-dopa on pain

In our patients, L-dopa significantly raised the thresholds and reduced pain scores of our PD-PCP patients, suggesting an influence of dopamine in pain perception. Analgesic properties of dopamine are well described in clinical studies evaluating the role of L-dopa in other painful conditions, such as diabetic neuropathy (Ertas et al., 1998), post-herpetic neuralgia (Kernbaum and Hauchecorne, 1981) and metastatic bone pain (Nixon, 1975). Apart from these clinical trials, there are extensive evidences pointing to an association of pain with dopamine and the dopaminergic system (Chudler and Dong, 1995). However, L-dopa is known not to fully alleviate pain (Snider et al., 1976; Koller, 1984). This was indeed the case in our PD-PCP patients, who still referred moderate rates of their ongoing pain after L-dopa intake (data not shown). This, together with the persistence of a decreased I-SSR-HI in *on* condition suggests that other neurotransmitters, such as noradrenaline, serotonin, acetylcholine and peptidergic neurons, participate in the processing of pain in PD patients (Jellinger, 1991; Buzas and Max, 2004).

On the significance of LEP findings

Our PD-PCP patients showed significantly higher LEP amplitudes compared to PD-NoP patients and controls, a finding that has been also reported in patients with fibromyalgia (Lorenz et al., 1996; Gibson et al., 1994). These authors suggested that LEP amplitude enhancement was due to CNS changes secondary to a sensitization of primary afferent pathways. Alternatively, it may reflect a deficit in the inhibitory descending control of pain and/or a higher attention towards the stimulated limb (Garcia-Larrea et al., 2002; Treede et al., 2003). This could have been the case in our PD-PCP patients. It is known that LEP amplitudes are modified by pharmacological drugs, like morphine (Lorenz et al., 1997) and carbamazepine (Cruccu et al., 2001), or even by placebo (Wager et al., 2006). The fact that LEP amplitude decreased in our PD-PCP patients after L-dopa intake suggests an effect of the drug but, since we have not done a placebo-controlled experiment, this does not exclude the possibility of a placebo effect.

Autonomic hyperactivity in PD-PCP patients

The I-SSR is induced somewhere in the path of pain inputs towards the CNS. The activation of the sympathetic fibers to pain inputs is a physiological reaction of autonomic centers (Cervera et al., 2002; Rossi et al., 2002; Veciana et al., 2006). The somato-sympathetic circuit to laser stimuli was normal in our PD-PCP patients who showed no difference with respect to PD-NoP patients or control subjects in the latency or amplitude of the I-SSR evoked by the first stimulus. However, the habituation that is normally seen in autonomic responding was reduced in PD-PCP patients with respect to the other two groups of subjects and such reduction was more prominent in MAS than in LAS. It might be argued that this reduced habituation could be simply a consequence of hyperalgesia. However, the subjective perception of pain was not correlated with I-SSR amplitudes. Thus, our findings point to autonomic hyperexcitability to pain inputs reaching the CNS from MAS in PD-PCP patients.

Such dysfunction seems not to be strictly related to dopamine deficiency, since neither the habituation index nor the mean amplitude of I-SSRs normalized after L-dopa intake.

There is growing evidence favoring a relation between autonomic nervous system and pain (Bingel et al., 2002; Petrovic et al., 2004; Rainville et al., 2005; Benarroch, 2006). Consequently, there is an increasing use of autonomic tests, like the SSR, in the neurophysiological assessment of neuropathic pain (Dotson, 1997; Lefaucheur and Creange, 2004). A support for the relationship between autonomic responding and pain is the existence of several autonomic nuclei, at brainstem level, that generate stimulus-specific patterns of autonomic responses and control of nociceptive inputs (Loewy, 1991; Janig, 1995; Benarroch, 2006). The activation of these nuclei by noxious stimuli probably contributes to activation of analgesic descending pathways, as a rapid response to pain (Willis and Westlund, 1997). It is known that the neural degeneration in PD follows an ascending course starting from lower medulla to the cortex level (Braak et al., 2003), and could affect several neural structures responsible for autonomic control and pain modulation, such as the nucleus of solitary tract and raphe nuclei in the lower medulla, the parabrachial nucleus in the pons, and the ventrolateral periaqueductal grey matter in the midbrain. Among these nuclei, the periaqueductal grey matter (PAG) appears to be the main candidate for the correlation between pain and the autonomic nervous system. It is involved in the initial autonomic response to noxious input (Petrovic et al., 2004; Reichling et al., 1988) and, together with other brainstem nuclei (parabrachial nucleus, the locus ceruleus, and the hypothalamus) interact with a more elaborate brainstem network that may both modulate cortical and spinal processing of pain (Reichling et al., 1988; Parvizi and Damasio, 2001) and contribute to descending pathways that control pain (Willis and Westlund, 1997). Several other reasons support the role of the PAG in the relationship between pain and autonomic nervous system in patients with PD: 1) It is located at midbrain level, rostral to substantia nigra, which would explain that none of our patients had pain before the motor dysfunction; 2) As a difference to other autonomic nuclei, which are predominantly noradrenergic or serotonergic, the PAG

includes dopaminergic neurons (Flores et al., 2004); 3) The PAG is one of the structures involved in medial pain system, responsible for autonomic responses in neuropathic pain states (Treede et al., 2003; Scherder et al., 2005), and 4) The PAG is an effective deep brain stimulation target for the treatment of central pain (Kumar et al., 1997; Nandi and Aziz, 2004).

PCP frequently coexists with other types of pain in PD (Ford, 1998; Tinazzi et al., 2006) and the occurrence of isolated neuropathic pain is considered a rare condition. This explains our small sample size and could have precluded more definitive conclusions about our findings. However, excluding other causes of pain other than PCP, we avoided interferences from abnormal inputs in the pain pathways due to the various forms of pain that may be seen in PD.

Despite the limitations of our study (small sample size, absence of a placebo group and inclusion of other types of pain in PD), we conclude that PD patients with PCP had several manifestations of hyperalgesia, affecting predominantly MAS. Higher LEP amplitudes in the MAS indicate the integrity of the spinothalamic tract and may suggest enhanced attention, central sensitization or deficit in the descending inhibitory control over afferent inputs from MAS. Sympathetic hyperactivity to pain stimuli could be due to dysfunctional autonomic nuclei responsible for both autonomic and descending pain-inhibitory responses that modulate pain inputs.

Table 1: Demographic and clinical data from Healthy Controls (HC; n=9), Parkinson's patients without pain (PD-NoP; n=9) and with primary central pain (PD-PCP; n=9)

Characteristics	Controls	PD-NoP	PD-PCP	P value#
Age (yr)	58.9 ± 5.4	59.0 ± 8.6	61.2 ± 6.6	NS
Weight	70.1 ± 2.3	69.1 ± 2.6	68.2 ± 9.6	NS
Height	1.68 ± 2.4	1.70 ± 1.1	1.72.0 ± 1.0	NS
Disease duration (yr)	-	5.4 ± 3.6	6.0 ± 4.1	NS
H-Y 0	9 (100%)	-	-	0.01
H-Y 1	-	2 (22.2%)	3 (33.3%)	0.001
H-Y 2	-	4 (44.4%)	4 (44.4%)	0.02
H-Y 2.5	-	3 (33.3%)	2 (22.2%)	0.005
H-Y 3 a 5	-	-	-	NS
L-dopa dose (mg)	100.0*	302.0 ± 78.5	306.0 ± 63.9	0.02
UPDRS, LAS	-	1.2 ± 1.8	3.6 ± 4.6	0.001
UPDRS, MAS	-	8.0 ± 2.7	10.8 ± 4.2	0.003
UPDRS, total	-	17.1 ± 3.7	19.1 ± 2.3	0.04

* L-Dopa given 40 min before exam

No significant differences between PD-NoP vs. PD-PCP patients

H-Y scores: Hoehn and Yahr stage score (to establish severity of PD)

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

LAS: less affected side

MAS: more affected side

NS: not significant

Table 2: Neurophysiological data from control subjects, PD-NoP patients, and PD-PCP patients in *off* condition for MAS

Tests	Parameters	Controls	PD-NoP	PD-PCP	P value*
QST	Warm (°C)	35.5 ± 0.6	35.3 ± 1.0	35.9 ± 1.8	NS
	Heat pain (°C)	44.9 ± 1.0	43.7 ± 1.7	41.7 ± 0.5	0.02
	Laser Pinprick	12.3 ± 0.9	13.1 ± 0.5	9.02 ± 1.0	0.01
LEP	N2 (ms)	210 ± 17	202 ± 41	208 ± 40	NS
	P2 (ms)	315 ± 25	310 ± 15	338 ± 41	NS
	N2/P2 amplitude (µV)	41.8 ± 4.9	40.6 ± 6.4	48.5 ± 5.7	0.01
I-SSR	Mean latency (ms)	1.8 ± 0.4	1.8 ± 0.6	1.9 ± 0.2	NS
	Mean amplitude (µV)	0.9 ± 0.4	0.8 ± 0.2	1.6 ± 0.2	<0.001
	Amplitude 1 st (µV)	3.0 ± 1.1	2.7 ± 0.6	2.9 ± 0.5	NS
	Habituation index	7.5 ± 1.2	7.1 ± 0.6	3.1 ± 0.9	<0.001

* One-way ANOVA

QST= quantitative sensory testing; LEP= laser-evoked cortical potential; SSR= sudomotor skin response;

PD-NoP= Parkinson's disease patients without pain; PD-PCP= Parkinson's disease patients with primary central pain; NS= not significant

FIGURE LEGENDS

Figure 1: Superimposed LEPs for control subjects and for PD patients without pain (PD-NoP) and PD patients with primary central pain (PD-PCP) in *off* condition. Note the enhanced N2/P2 LEP amplitude in the PD-PCP group (Fig 1a), and its decrement after L-dopa intake (Fig 1b).

Figure 2: Habituation of I-SSRs for control subjects and for PD patients without pain (PD-NoP) and PD patients with primary central pain (PD-PCP) before (Fig 2a) and after (Fig 2b) L-dopa intake. Note that the I-SSRs from control subjects and PD-NoP patients habituates much

FIGURES

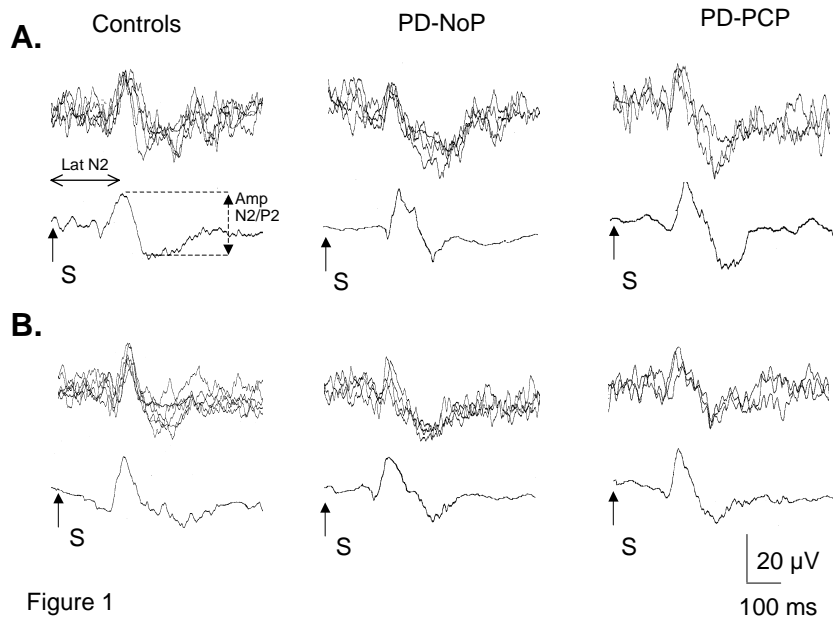


Figure 1

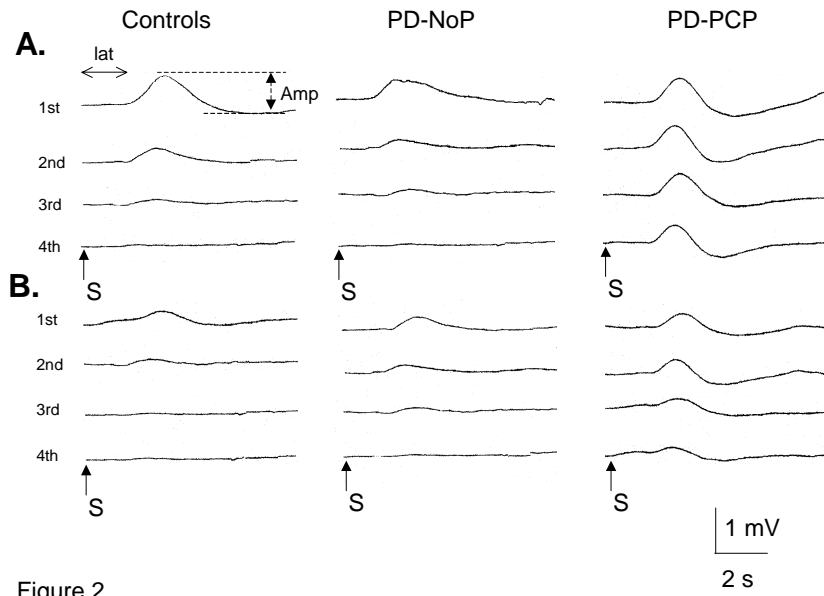


Figure 2

6.5. ARTIGO 2 (VERSÃO PORTUGUÊS)

Estudo Neurofisiológico da Dor Central em pacientes com doença de Parkinson

RESUMO

Pacientes com doença de Parkinson (DP) podem apresentar vários tipos de dor. Dor Central Primária (DCP) é definida como uma dor não secundária a outras causas. Para avaliar a possibilidade de uma disfunção das vias da dor em pacientes com DP e DCP realizamos teste de quantificação sensitiva (TQS) e estudos neurofisiológicos utilizando termodos e estímulos laser. O estudo foi realizado em 9 pacientes DP com DCP, 9 pacientes DP sem dor (DP-SemD) e 9 sujeitos controles. Avaliamos as características da dor, realizamos TQS e registramos potenciais corticais evocados por laser (PEL) e respostas sudomotoras cutâneas induzidas por laser (I-RSC). Na condição *off*, pacientes com DP-DPC apresentaram limiares diminuídos para dor por temperatura e laser, maiores amplitudes e menos habituação da I-RSC em comparação com pacientes DP-SemD e controles. As anormalidades foram mais marcadas no lado mais afetado em comparação com o lado menos afetado. Na condição *on*, diferenças no TQS e dados neurofisiológicos desapareceram ou foram significativamente atenuados. A condução dos estímulos dolorosos ao longo da via nociceptiva periférica e central é normal em paciente com DP com ou sem DPC. Entretanto, pacientes DP-DPC tiveram um maior escore na sensação subjetiva de dor e exibiram efeitos anormais dos estímulos dolorosos sobre os centros autonômicos gerando a RSC. Estas anormalidades foram parcialmente modificadas por levodopa, sugerindo que a disfunção reside em centros dependentes de dopamina que regulam ambas respostas autonômicas e inibidoras da dor.

Palavras-chave: doença de Parkinson; dor; estímulo laser; resposta sudomotora cutânea, resposta simpática cutânea; potenciais evocados por laser; teste de quantificação sensitiva

INTRODUÇÃO

A dor é uma manifestação não-motora reconhecida na doença de Parkinson (DP) e afeta entre 40% a 75% dos pacientes ao longo do curso de sua doença (Snider et al., 1976; Koller, 1984; Ford, 1998; Tinazzi et al., 2006). Existem várias possíveis causas de dor, incluindo espasmos distônicos, distúrbios músculo-esqueléticos, síndromes radículo-neuríticas e desconforto pela acatisia (Ford, 1998; Sage et al., 2004; Tinazzi et al., 2006). Além das causas secundárias para a origem da dor, os paciente com DP podem apresentar a Dor Central Primária (DCP), presumivelmente uma conseqüência direta da doença propriamente

Utilizando tomografia por emissão de pósitron, Brefel-Courbon et al. (2005) observaram que estímulos dolorosos provocam uma maior ativação de áreas cerebrais nociceptivas em pacientes com DP em comparação com controles, e tal anormalidade é atenuada depois da administração de levodopa. Nós hipotetizamos que pacientes com DP-DCP têm um distúrbio na integração de estímulos nociceptivos em centros do tronco encefálico, ou em núcleos talâmicos relacionados a uma disfunção do sistema dopaminérgico. DCP nos pacientes DP é freqüentemente (não sempre) mais pronunciada no lado de maior prejuízo motor (Snider et al., 1976; Ford, 1998; Sage et al., 2004; Djaldetti et al., 2004). Nosso objetivo neste estudo é averiguar se existe alguma anormalidade neurofisiológica nas vias da dor de pacientes com DP e DCP e, se este for o caso, se esta anormalidade está relacionada à dor ou ao prejuízo motor. Assim, realizamos uma avaliação clínica, um teste de quantificação sensitiva (TQS) e testes neurofisiológicos em ambos lados de pacientes DP-DCP, sem dor (DP-SemD), bem como em sujeitos controles da mesma faixa etária. Adicionalmente, avaliamos se os resultados obtidos são dependentes da atividade dopaminérgica ao estudar todos os sujeitos antes e depois da administração de levodopa.

SUJEITOS E MÉTODOS

O estudo foi realizado em pacientes que preenchiam os critérios diagnósticos correntes da DP (Hughes et al., 1992) com sinais da doença predominantemente unilaterais, menores de 65 anos e com estágio Hoehn and Yahr abaixo de 2.5 na condição *off*. Pacientes ambulatoriais atendidos consecutivamente em nossa unidade foram submetidos ao questionário *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), Parte II, seção 17, abordando sintomas sensitivos dolorosos nos últimos 60 dias. Uma pré-seleção de pacientes ia sendo realizada conforme forneciam respostas de valor 0 (pacientes sem dor) ou diferente de 0 (pacientes com queixas dolorosas). Nos pacientes com dor, avaliamos adicionalmente as características de sua dor, com o intuito de selecionar aqueles com características clínicas compatíveis com DCP, de acordo com critérios estabelecidos (Ford, 1998; Sage et al., 2004; Tinnazzi et al., 2006). Assim, excluímos pacientes cuja dor se atribuía à distonia, acatisia, a

causas músculo-esqueléticas ou radiculo-neuríticas, quando as mesmas eram bem documentadas nos arquivos dos pacientes. Também recrutamos sujeitos saudáveis entre os familiares dos pacientes e colegas, pareados por sexo e idade.

Pacientes e controles foram então agendados para uma nova entrevista para a realização de um exame físico neurológico de sensibilidade e aplicação de critérios pré-definidos para uma seleção adicional. Foram excluídos do estudo os sujeitos que preenchiam os seguintes critérios: a) presença de sintomas sugestivos de depressão, avaliada através de história clínica e do questionário UPDRS Parte I, seção 3; b) uso de antidepressivos, analgésicos ou drogas que potencialmente pudessem afetar o sistema nervoso autônomo (e.g., beta bloqueadores, antidepressivos tricíclicos, anticolinérgicos); c) presença de qualquer doença com potencial envolvimento do sistema nervoso autônomo (e.g., diabetes mérito, doença cerebrovascular); d) presença de cefaléia crônica ou outras dores faciais; e) escore do Mini Exame do Estado Mental (Folstein et al., 1975) menor que 24/30. Pacientes e controles foram submetidos a testes eletrofisiológicos convencionais de condução nervosa, realizados de acordo com métodos padronizados (Johnsen and Fuglsang-Frederiksen, 2000), e aqueles com sinais eletrofisiológicos anormais foram também excluídos. Pacientes e controles selecionados foram informados sobre a natureza do estudo, aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Clinic de Barcelona de acordo com a Declaração de Helsinque. Aqueles que concordaram participar do estudo foram convidados a ler e assinar um consentimento informado.

Avaliação clínica

Pacientes e controles foram inicialmente submetidos a um exame físico da sensibilidade padronizado que incluiu avaliação do tato e vibração. Escores subjetivos globais de grau de dor foram realizados solicitando ao participante que marcasse com uma caneta o local ou locais onde sentiam dor através de figuras do corpo humano, vista anterior e posterior. Também foram questionados sobre a intensidade da dor nos últimos 60 dias (dor-INT) e de

que maneira esta dor influenciava em suas atividades diárias regulares (dor-ADR), através de uma escala de valoração de dor de grau 0 a 10 (www.britishpainsociety.org).

Teste de quantificação sensitiva de calor, dor por temperatura e laser

Estímulos termoalgésicos foram aplicados por meio de um termodo de Peltier conectado ao Termoteste (Somedic, Sweden), a uma velocidade de 1°C/s. Limiares de calor e de dor por temperatura foram determinados através do método dos limites e procedimentos padronizados (Chong and Cros, 2004). Os limiares foram definidos como a média de cinco estímulos separados por intervalos inter-estímulos de pelo menos 60 s.

Os estímulos laser foram aplicados no dorso de cada mão utilizando um estimulador laser CO₂ (AGM Barcelona). Este aparelho dispara feixes de laser de potência que varia de 0 a 15 W, de duração variável entre 1 ms e 100 ms, e uma área de 6.5 mm². A intensidade de estímulos foi calculada de acordo com o limiar individual, medido em mJ/mm² usando a fórmula: *força x duração/área*. Limiares de laser foram determinados através do método dos níveis. A intensidade do estímulo utilizada no estudo foi 1,5 vezes o valor do limiar obtido no lado menos afetado. Para cada sujeito e lado, aplicamos uma série de 10 estímulos, separados por um intervalo de 30 s entre eles.

Respostas induzidas por estímulos laser

PELs and I-RSCs foram registrados usando dois eletromiógrafos independentes (Mystro5Plus; Oxford Instruments, Surrey, UK, e Neuropack-8; Nihon-Khoden, Tóquio), disparados simultaneamente por um computador pessoal. Os eletromiógrafos foram calibrados a uma resolução e sensibilidade apropriados para cada resposta. PELs foram registrados através de pares de eletrodos de superfície em forma de disco com 9 mm Ag/AgCl aderidos por gel adesivo condutor. O eletrodo ativo foi colocado em Cz e o referência em A1. O tempo de análise foi de 1 s. Com objetivo de detectar artefatos oculares devido a piscamentos involuntários, um eletro-oculograma também foi registrado em paralelo com a aquisição dos PELs. L-RSCs foram registrados através de eletrodos de superfície, com o

eletrodo ativo na palma e o referência no dorso da mão no lado ipsilateral (Claus and Schondorf, 1999).

Procedimento experimental

Todos os testes foram realizados pela manhã. Depois da interrupção de seus medicamentos por 14 horas, os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica, incluindo a determinação de escores UPDRS e Hoehn & Yahr, seguidos por TQS e provas neurofisiológicas. Os pacientes receberam então sua primeira dose usual da manhã acrescido de 100 mg de levodopa. Os testes foram então repetidos depois de 40 minutos, quando os pacientes tivessem uma melhora da escala UPDRS de pelo menos 30% (condição *on*) com respeito à avaliação anterior (em condição *off*). Os sujeitos controles receberam 100 mg de levodopa e repetiram os mesmos testes dos pacientes 40 minutos depois. Os testes neurofisiológicos foram conduzidos por um examinador independente, cego em relação à avaliação clínica dos sujeitos, em uma sala aquecida, com iluminação leve e isolada de estímulos acústicos externos. A seqüência de testes foi randomizadas com respeito ao lado a ser primeiramente abordado em ambas fases *off* e *on*.

Redução dos dados e análise estatística

Calculamos a media e o desvio-padrão da dor-INT e dor-ADR para cada grupo de pacientes. Dados da avaliação UPDRS parte III acerca da função de membros foram utilizados para determinar o lado mais afetado (L-Mais-A) e o lado menos afetado (L-Menos-A). Nos pacientes, os dados foram separados por L-Mais-A e L-Menos-A, e por fases *on* e *off*. Nos sujeitos controles, uma vez que não estávamos interessados em determinar possíveis diferenças entre lado direito e esquerdo, promediamos ambos lados. Para o TQS, limiares de calor, dor por temperatura e laser foram determinados em cada sujeito, sendo calculado a média e o desvio-padrão para cada grupo. Para os PELs, promediamos os 10 primeiros traços individualmente para cada lado e medimos as latências N2 e P2 e amplitude média do pico N2/P2. Para os I-RSCs, promediamos os 10 primeiros traços e medimos a latência inicial

média e amplitude pico-a-pico média. Também medimos a amplitude pico-a-pico do primeiro I-RSC e a habituação das respostas a sucessivos estímulos, efetuados a intervalo inter-estímulo de 30 s. O Índice de Habituação da I-RSC (I-RSC-IH) foi calculado como o número de registros entre 10 em que a amplitude da RSC fosse menor do que 50% da amplitude da primeira resposta da mesma série. Desta forma, uma habituação reduzida corresponderia a valores baixos de I-RSC-IH.

Focalizamos nossa análise estatística em três tipos de comparação: entre grupos de sujeitos, entre L-Menos-A e L-Mais-A, e antes e depois da administração da levodopa. Utilizamos ANOVA de uma via para medidas repetidas para comparação de grupos. Análise post-hoc foi feita através do teste de Bonferroni. O teste t de Student para amostras pareadas foi utilizado para análise de possíveis diferenças entre lados de pacientes e efeitos da medicação em ambos pacientes e controles. Variáveis categóricas foram analisadas por meio do teste qui-quadrado. Análise de correlação foi feita utilizando o coeficiente de Pearson para comparações de escores de dor-INT e dor-ADR com dados clínicos e demográficos (idade, duração da doença, escores UPDRS e Hoehn & Yahr), amplitudes e latências dos PEL e I-RSC e I-RSC-IH. Um valor de $p < 0.05$ foi definido para a significância estatística.

RESULTADOS

Inicialmente, um total de 24 pacientes com DP foi selecionado para o estudo. No entanto, seis pacientes tiveram que ser excluídos durante a primeira sessão, um em função da concomitância de dor e distonia na condição *off*, que não havia sido evidenciada na fase de seleção, um porque havia iniciado medicação anticolinérgica desde a seleção inicial e quatro em virtude de artefatos de registro que impediam a análise dos PELs, I-RSCs, ou ambos. Os pacientes excluídos foram igualmente distribuídos entre os grupos. Finalmente, 18 pacientes foram avaliados, 9 no grupo DP-DCP e 9 no grupo DP-SemD. Nove sujeitos controles foram alocados. Não houve diferenças significativas entre pacientes dos dois grupos e controles com respeito à idade, peso e altura ($F[2,24]=0.48; p=0.9$). Os escores da escala Hoehn & Yahr e UPDRS foram similares entre pacientes com ou sem dor (Bonferroni's test; $p=0.2$). A

prevalência de homens foi significativamente maior nos pacientes DP-DCP comparado com os pacientes DP-SemD (82% vs. 25%; qui-quadrado <0.05). Tabela 1 mostra dados clínicos e demográficos dos pacientes.

Em concordância com nosso critério de seleção, nenhum sujeito controle ou paciente DP-SemD marcou escores diferentes de 0 nos questionários dor-INT ou dor-ADR. Na condição *off*, os pacientes DP-DCP marcaram dor-INT em média 5.3 (SD=1.9; variação de 4.0 a 8.0) e dor-ADR a 5.0 (SD=0.8; variação 4.0 to 6.0). Os descritores mais frequentemente utilizados pelos pacientes DP-DCP ao referir-se aos seus sintomas foram as sensações de queimação, prurido e adormecimento. Nenhum deles referiu dor antes do diagnóstico da doença. A dor era usualmente espontânea, com períodos de exacerbação, pobremente localizada e usualmente mais intensa no L-Mais-A do que no L-Menos-A. Envolveria todo o hemicorpo de 6 pacientes, sendo que em três a queixa de dor se restringia ao braço.

Teste de quantificação sensitiva para calor, dor por temperatura e laser

O limiar para sensação de calor não foi significativamente diferente entre grupos de sujeitos ($F[2,24]=0.03$; $p=0.9$) ou entre L-Mais-A and L-Menos-A dentro do mesmo grupo de pacientes (teste T; $p>0.05$ for DP-DCP e para DP-SemD). Limiares para dor por temperatura e laser foram significativamente diferentes entre grupos ($F[2,24]=32.02$; $p<0.001$ para dor por temperatura e $F[2,24]=12.8$; $p<0.05$ para laser). As diferenças foram devidas a limiares menores dos dois testes nos pacientes DP-DCP do que nos pacientes DP-SemD e sujeitos controles (análise post-hoc de Bonferroni), com ausência de diferença entre pacientes DP-SemD e sujeitos controles. Limiares para dor por temperatura e laser foram menores no L-Mais-A do que no L-Menos-A nos pacientes DP-DCP (teste t; $p<0.001$), mas não nos pacientes DP-SemD (teste t $p>0.05$). Tabela 2 mostra dados do TQS, PEL and I-RSC em todos os grupos.

Respostas aos estímulos laser

Com relação aos PELs, diferenças entre grupos não foram significativas para as latências N2 ($F[2,24]=0.13$; $p=0.9$) ou P2 ($F[2,24]=0.23$; $p=0.8$), mas foram estatisticamente significativas para a amplitude N2/P2 ($F[2,24]=14.5$; $p<0.001$). Análise post-hoc mostrou que as diferenças foram devidas a uma maior amplitude nos pacientes DP-DCP comparados com pacientes DP-SemD e sujeitos controles (teste de Bonferroni; $p=0.001$), enquanto diferenças não foram encontradas entre L-Mais-A e L-Menos-A em nenhum grupo de pacientes (teste t; $p>0.05$ para ambos pacientes DP-DCP e DP-SemD). Figura 1 mostra traços representativos de PELs nos pacientes em condição *off*.

Com relação às I-RSCs, diferenças entre grupos não foram significativas para latência média ($F[2,24]=0.77$; $p=0.4$) ou para a amplitude do primeiro potencial I-RSC ($F[2,24]=0.63$; $p=0.5$), mas foi significativo para a amplitude média da I-RSC ($F[2,24]=19.2$; $p<0.001$), e I-RSC-IH ($F[2,24]=58.8$; $p<0.001$). Análises post-hoc revelaram que tais diferenças foram devidas a uma maior amplitude média e menor I-RSC-IH nos pacientes DP-DCP comparados com pacientes DP-SemD ou sujeitos controles (teste de Bonferroni; $p<0.001$ para ambos). Nenhuma diferença foi encontrada na amplitude média da I-RSC e do I-RSC-IH entre pacientes DP-SemD e controles (teste de Bonferroni; $p=0.2$). Figura 2 mostra traços representativos da I-RSC obtida através dos 4 primeiros consecutivos estímulos laser em todos os grupos antes e depois da administração da levodopa. Com relação a diferenças inter-lados, nos pacientes DP-DCP, a amplitude média da I-RSC foi significativamente maior e o I-RSC-HI foi significativamente menor no L-Mais-A do que no L-Menos-A (teste t; $p<0.05$ para ambos).

Efeitos da medicação

Diferenças entre grupos não foram mais presentes depois da administração da levodopa em nenhum parâmetro medido com o TQS ou estudos neurofisiológicos, exceto pela amplitude média da I-RSC ($F[2,24]=32.4$; $p=0.01$) e o I-RSC-IH ($F[2,24]=41.2$; $p<0.001$). A análise post-hoc mostrou resultados similares aos obtidos na fase (maior amplitude média da

I-RSC e menor I-RSC-IH nos pacientes DP-DCP do que nos pacientes DP-SemD ou sujeitos controles). Entretanto, a comparação intra-grupo mostrou que os pacientes DP-DCP tinham uma menor amplitude média da I-RSC e um maior I-RSC-IH na fase *on* do que na fase *off* (teste t; $p < 0.05$ para ambos).

Estudos de correlação

Não houve nenhuma correlação significativa entre dor-INT ou dor-ADR com dados clínicos ou demográficos (idade, duração da doença, escores UPDRS e Hoehn & Yahr), TQS (limiares térmicos e de laser), amplitude dos PELs, I-RSC ou I-RSC-IH ($r < 0.1$; $p > 0.05$ para todas as correlações).

DISCUSSÃO

Para nosso conhecimento este é o primeiro estudo realizado que analisa a neurofisiologia das vias da dor em paciente com DP. Testes eletrofisiológicos normais são encontrados nos pacientes com DP com sintomas sensitivos (Snider et al., 1976; Koller et al., 1984). Em função disso, decidimos usar métodos mais adequados para a avaliação da dor (Lefaucheur and Creange, 2004). PELs resultam da ativação de estruturas cerebrais na chegada de estímulos veiculados por fibras de pequeno calibre proveniente de nociceptores cutâneos C e A (Bromm and Treede, 1987). Usualmente, em pacientes com dor neuropática, potenciais corticais evocados por estímulos laser sobre o território afetado são de amplitude reduzida ou ausente (Casey et al., 1996; Garcia-Larrea et al., 2002). No entanto, nenhum dos nossos pacientes DP-DCP apresentou diminuição de amplitude dos PEL. Conseqüentemente, nossa primeira conclusão é de que a condução nas principais vias de dor é normal em pacientes com DP. Entretanto, encontramos algumas diferenças entre pacientes, que apontam para uma integração anormal de sinais dolorosos nos circuitos do SNC de pacientes com DP-DCP. Nossos resultados podem ser sumarizados a seguir: 1) Não há correlação entre as queixas dolorosas e características clínicas ou demográficas, sugerindo uma ausência de preditores clínicos de DCP em pacientes com DP; 2) Resultados do TQS e das

respostas evocadas por laser sugerem que as anormalidades neurofisiológicas nas vias da dor predominam no lado mais afetado pelos sinais motores da doença; 3) A habituação da I-RSC foi reduzida nos pacientes com DP-DCP em respostas a estímulos sucessivos, sugerindo um efeito anormal de sinais dolorosos sobre centros autonômicos e 4) As anormalidades encontradas no TQS e nas respostas evocadas por laser foram significativamente atenuadas na fase *on* com relação à fase *off*, sugerindo um efeito da levodopa sobre a hiperalgesia.

A DCP frequentemente coexiste com outros tipos de dor na DP (Ford, 1998; Tinazzi et al., 2006). No entanto, no processo de seleção de nossos pacientes, excluimos outras causas de dor além da DCP, evitando portanto interferências de sinais nociceptivos anormais nas vias da dor devido às várias formas de dor vistas na DP.

Ausência de associação de achados clínicos com queixa de dor

Pacientes com DP-DCP não são diferentes dos pacientes DP-SemD enquanto a idade, duração da doença e escores UPDRS, ilustrando a dificuldade em caracterizar e prever dor nos pacientes com DP. Correspondentemente, nos nossos paciente, escores de dor não foram significativamente correlacionados com dados clínicos ou demográficos. Estes resultados estão em contraste com os descritos por Tinazzi et al. (2006), que encontrou que a dor nos pacientes com DP era associada com maior duração da doença e maiores escores UPDRS. As diferenças entre o estudo de Tinazzi et al. e o nosso podem ser devidas a diferente seleção de pacientes, já que menos de 1% dos 117 pacientes alocados por Tinazzi e colaboradores (2006) tinham características compatíveis com DCP.

Encontramos de fato que a dor era mais freqüente e intensa no lado predominantemente afetado do ponto de vista motor. Isto está de acordo com a maioria dos artigos (Djaldetti et al., 2004; Brefel-Courbon et al., 2005), embora a associação oposta (e.g., dor de predomínio contralateral ao lado com maior afetação motora) também tenha sido relatada (Snider et al., 1976; Koller, 1984). Não encontramos assimetrias inter-lado com relação ao limiares sensitivos dos pacientes DP-SemD, uma observação em desacordo com o

que foi reportado por outros autores (Djaldetti et al., 2004; Brefel-Courbon et al., 2005). Sobre as razões de não haver encontrado tal assimetria pode ser devido ao fato de que nossos pacientes foram significativamente menos afetados que os pacientes de Brefel-Courbon (2005) e porque no estudo Djaldetti et al. (2004) aparentemente todas as causas de dor na DP foram incluídas para análise.

A DCP na DP seria uma forma de dor neuropática?

Nossos pacientes DP-DCP foram hiperalgésicos para dor por temperatura e estímulo laser. Existe uma grande quantidade de estudos de TQS na literatura indicando que a hiperalgesia está presente em alguns pacientes com DP, independente do estímulo utilizado, tais como calor (Djaldetti et al., 2004), frio (Brefel-Courbon et al., 2005) ou isquemia (Urakami et al., 1990). A diminuição dos limiares de dor por temperatura em nossos pacientes DP-DCP pode ser uma manifestação de sensibilização crônica e dinâmica dos circuitos do SNC ao longo das vias nociceptivas, incluindo a eferência dos núcleos da base para o tálamo. Uma das características da DCP é a sua pobre localização topográfica (Snider et al., 1976; Koller et al., 1984). Isto de fato ocorreu com nossos pacientes, que não apresentavam uma distribuição localizada da dor, que está de acordo com campos receptivos grandes e inespecíficos para o processo nociceptivo. Estes tipos de campos receptivos têm sido descritos em neurônios nociceptivos estriatais (Chudler and Dong, 1995). Além de não terem uma distribuição tipicamente neuropática para sua dor, nossos pacientes apresentaram estudos de condução nervosa normais e PELs normais ou aumentados. Ambos achados estão em linha com outros relatos de estudos eletrofisiológicos normais em pacientes com DP e sintomas sensitivos, incluindo dor (Snider et al., 1976; Koller et al., 1984). Estas características não apóiam o diagnóstico de dor neuropática (Merskey and Bogduk, 1994; Garcia-Larrea et al., 2002). No entanto, pacientes com DP têm lesões anátomo-patológicas inequívocas no SNC (Hughes et al., 1992; Braak et al., 2003). Embora a disfunção do trato espinotalâmico seja freqüentemente a causa da dor neuropática em lesões do SNC, a dor central pode também ser causada por desinibição dos sinais sensitivos espinotalâmicos para estruturas do SNC

que mediam sensações (Casey, 1996; Arendt-Nielsen e Andersen, 2006). Assim, assumimos que a DCP nos pacientes com DP é uma forma de dor neuropática mesmo sem achados clínicos e laboratoriais clássicos para dor neuropática. Isto é importante aspecto a ser levado em conta para inclusão de pacientes em ensaios clínicos e revisões sistemáticas da literatura abordando este tipo de dor.

Efeitos da levodopa sobre a dor

A levodopa aumentou os limiares de dor por temperatura e laser e reduziu significativamente os escores de dor em nossos pacientes com DP-DCP, sugerindo uma influência da dopamina sobre a percepção de dor. As propriedades analgésicas da dopamina são bem descritas em estudos clínicos avaliando o papel da mesma em outras condições dolorosas, tais como neuropatia diabética (Ertas et al., 1998), neuralgia pós-herpética (Kernbaum and Hauchecorne, 1981) e dor óssea metastática (Nixon, 1975). Além destes ensaios clínicos, existem extensas evidências apontando para a associação de dor com dopamina ou o sistema dopaminérgico (Chudler e Dong, 1995). Entretanto, sabe-se que a levodopa não alivia totalmente os sintomas dolorosos (Snider et al., 1976; Koller, 1984). Este foi de fato o caso de nossos pacientes DP-DCP, que referiam uma dor moderada mesmo depois da administração de levodopa (dados não mostrados). Este fato, juntamente com a persistência da diminuição do I-RSC-IH na fase 'on' sugere que outros neurotransmissores, tais como a noradrenalina, serotonina, acetilcolina e neurônios peptidérgicos, também participem do processamento nociceptivo nos pacientes com DP (Jellinger, 1991; Buzas and Max, 2004).

Sobre o significado dos achados dos PEL

Nossos pacientes com DP-DCP mostraram amplitudes dos PELs significativamente aumentadas em comparação com pacientes DP-SemD e controles, um achado que também foi relatado em pacientes com fibromialgia (Lorenz et al., 1996; Gibson et al., 1994). Estes autores sugeriram que o aumento de amplitude dos PEL poderia ser por alterações do SNC

secundárias a sensibilização de vias aferentes primárias. Alternativamente, PELs aumentados podem refletir um déficit no controle inibitório descendente da dor e/ou uma maior atenção dirigida ao membro estimulado (Garcia-Larrea et al., 2002; Treede et al., 2003). Este pode ter sido o caso de nossos pacientes com DP-DCP.

É conhecido por alguns trabalhos que as amplitudes dos PEL são modificadas por drogas farmacológicas, tais como a morfina (Lorenz et al., 1997) e carbamazepina (Cruccu et al., 2001), ou mesmo por placebo (Wager et al., 2006). O fato de que as amplitudes do PEL diminuíram em nossos pacientes com DP-DCP depois da levodopa sugere um efeito da droga, mas já que não realizamos um experimento placebo-controlado, isto não exclui a possibilidade de um efeito placebo.

Hiperatividade autonômica nos pacientes DP-DCP

A I-RSC é induzida em algum lugar da via dos sinais sensitivos que ascendem ao SNC. A ativação de fibras simpáticas a estímulos dolorosos é uma reação fisiológica de centros autonômicos (Cervera et al., 2002; Rossi et al., 2002; Veciana et al., 2006). O circuito somato-simpático ao estímulo laser foi normal em nossos pacientes DP-DCP que não apresentaram diferença significativa com respeito aos pacientes DP-SemD ou sujeitos controles na latência ou amplitude da I-RSC pelo primeiro estímulo. Entretanto, o processo de habituação, normalmente observado nas respostas autonômicas de qualquer natureza, foi significativamente reduzida nos pacientes DP-DCP com respeito aos outros dois grupos de sujeitos, sendo mais proeminente no L-Mais-A. Alguém poderia argüir que esta habituação reduzida é simplesmente uma conseqüência da hiperalgesia. No entanto, a percepção subjetiva de dor não foi correlacionada com as amplitudes I-RSC. Assim, nossos achados apontam para a presença de uma hiperexcitabilidade autonômica primária a sinais dolorosos que alcançam o SNC através do L-Mais-A de pacientes com DP-DCP. Tal disfunção não parece ser restrita à deficiência de dopamina, já que nem o índice de habituação nem a amplitude média da I-RSCs normalizaram-se depois da administração da levodopa.

Existe uma crescente evidência de que favorece a relação entre sistema nervoso autonômico e dor (Bingel et al., 2002; Petrovic et al., 2004; Rainville et al., 2005; Benarroch, 2006). Conseqüentemente, observa-se um crescente uso de testes autonômicos, tal como RSC, na avaliação neurofisiológica da dor neuropática (Dotson, 1997; Lefaucheur and Creange, 2004). Um suporte para a relação entre respostas autonômicas e dor é a existência de vários núcleos autonômicos, ao nível do tronco encefálico, que geram respostas autonômicas de padrão estímulo-específico e controle de sinais nociceptivos ascendentes (Loewy, 1991; Janig, 1995; Benarroch, 2006). A ativação destes núcleos por estímulos nocivos provavelmente contribui para a ativação de vias analgésicas descendentes, como resposta rápida à dor (Willis and Westlund, 1997). Sabe-se que a degeneração neural na DP segue um curso ascendente que começa desde o bulbo inferior até o córtex cerebral (Braak et al., 2003). Assim, tal degeneração pode afetar várias estruturas responsáveis pelo controle autonômico e modulação da dor, tais como o núcleo do trato solitário e núcleos da rafe no bulbo inferior, o núcleo parabraquial ao nível da ponte e a substância cinzenta periaquedutal (PAG) localizada no mesencéfalo. Entre estes núcleos, a PAG parece ser a principal candidata para explicar a correlação entre dor e sistema nervoso autonômico. Este núcleo está envolvido com as respostas autonômicas iniciais aos estímulos nocivos (Petrovic et al., 2004; Reichling et al., 1988) e, juntamente com outros núcleos do tronco encefálico (núcleo parabraquial, locus ceruleus e hipotálamo) interagem com uma rede mais elaborada no tronco encefálico que pode modular o processamento da dor tanto a nível cortical quanto espinal (Reichling et al., 1988; Parvizi and Damasio, 2001) contribuindo com as vias descendentes que controlam a dor (Willis and Westlund, 1997). Outras razões que suportam o papel da PAG na interação dor-sistema nervoso autonômico em pacientes com DP são que: 1) está localizada ao nível do mesencéfalo, rostral à substância nigra, o que pode explicar porque nenhum dos nossos pacientes referia dor precedente aos sintomas motores; 2) Diferente dos outros núcleos, que são predominantemente noradrenérgicos ou serotonérgicos, a PAG inclui neurônios e conexões dopaminérgicas (Flores et al., 2004); 3) A PAG é uma das estruturas envolvidas no sistema medial da dor, responsável por respostas autonômicas exageradas nos

estados de dor neuropática (Treede et al., 2003; Scherder et al., 2005), e 4) A PAG é um alvo freqüente e efetivo da estimulação cerebral profunda no tratamento da dor central (Kumar et al., 1997; Nandi and Aziz, 2004).

A DCP freqüentemente coexiste com outras causas de dor na DP (Ford, 1998; Tinazzi et al., 2006) e a ocorrência isolada de dor neuropática é considerada uma condição rara. Isto explica nossa amostra pequena de pacientes e nos impede de estabelecer conclusões mais definitivas acerca de nossos achados. Entretanto, ao excluir outras causas de dor na DP, evitamos interferências de sinais aferentes anormais nas vias da dor secundária às diversas formas de dor que podem ser observadas na DP.

Apesar das limitações do nosso estudo (ausência de um grupo placebo e de outros tipos de dor da DP), concluímos que pacientes com DP e DCP têm várias manifestações de hiperalgesia afetando predominantemente o L-Mais-A. Amplitudes aumentadas dos PELs no L-Mais-A indicam uma integridade do trato espinotalâmico e pode sugerir aumento de atenção, sensibilização central ou déficit no controle inibitório descendente sobre estímulos aferentes do lado mais afetado. Hiperatividade simpática em resposta estímulos dolorosos pode ser devida a uma disfunção em um núcleo autonômico responsável por ambos controle autonômico e respostas descendentes inibitórias da dor que modulam as aferências nociceptivas.

Tabela 1: Dados dos sujeitos controles (n=9), pacientes com DP sem dor (DP-SemD; n=9) e com dor central primária (DP-DCP; n=9)

Características	Controles	DP-SemD	DP-DCP	Valor P
Idade (anos)	58.9 ± 5.4	59.0 ± 8.6	61.2 ± 6.6	NS
Peso (Kg)	70.1 ± 2.3	69.1 ± 2.6	68.2 ± 9.6	NS
Altura (m)	1.68 ± 2.4	1.70 ± 1.1	1.72.0 ± 1.0	NS
Duração da doença (anos)	0 (0%)	5.4 ± 3.6	6.0 ± 4.1	NS
H-Y 0	9 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0.01 [#]
H-Y 1	0 (0%)	2 (22.2%)	3 (33.3%)	0.001 [#]
H-Y 2	0 (0%)	4 (44.4%)	4 (44.4%)	0.02 [#]
H-Y 2.5	0 (0%)	3 (33.3%)	2 (22.2%)	0.005 [#]
H-Y 3 a 5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS
Dose de levodopa (mg)*	100.0	302.0 ± 78.5	306.0 ± 63.9	0.02 [#]
UPDRS, L-Menos-A	0 (0%)	1.2 ± 1.8	3.6 ± 4.6	0.001 [#]
UPDRS, L-Mais-A	0 (0%)	8.0 ± 2.7	10.8 ± 4.2	0.003 [#]
UPDRS, total	0 (0%)	17.1 ± 3.7	19.1 ± 2.3	0.04 [#]

* Levodopa administrada 40 min antes dos testes

Sem diferenças significativas entre pacientes DP-SemD vs. DP-DCO

H-Y scores: Escala Hoehn and Yahr

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

L-Menos-A: Lado menos afetado

L-Mais-A: Lado mais afetado

NS: não significativo

Tabela 2: Dados neurofisiológicos de controles, pacientes DP-SemD e DP-DCP em condição *off* no lado mais afetado.

Testes	Parâmetros	Controles	DP-SemD	DP-DCP	p*
TQS	Calor (°C)	35.5 ± 0.6	35.3 ± 1.0	35.9 ± 1.8	NS
	Dor por temperatura (°C)	44.9 ± 1.0	43.7 ± 1.7	41.7 ± 0.5	0.02
	Laser	12.3 ± 0.9	13.1 ± 0.5	9.02 ± 1.0	0.01
PEL	Latência N2 (ms)	210 ± 17	202 ± 41	208 ± 40	NS
	Latência P2 (ms)	315 ± 25	310 ± 15	338 ± 41	NS
	Amplitude N2/P2 (µV)	41.8 ± 4.9	40.6 ± 6.4	48.5 ± 5.7	0.01
I-RSC	Latência média (ms)	1.8 ± 0.4	1.8 ± 0.6	1.9 ± 0.2	NS
	Amplitude média (µV)	0.9 ± 0.4	0.8 ± 0.2	1.6 ± 0.2	<0.001
	1ª amplitude (µV)	3.0 ± 1.1	2.7 ± 0.6	2.9 ± 0.5	NS
	Índice de habituação	7.5 ± 1.2	7.1 ± 0.6	3.1 ± 0.9	<0.001

* ANOVA de uma via

TQS= Teste de quantificação sensitiva; PEL= Potencial cortical evocado por laser; I-RSC= Resposta sudomotora cutânea induzida por laser;

DP-SemD= pacientes sem dor; DP-DCP= pacientes com dor central primária; NS= não significativo

FIGURAS

Figura 1: PELs superimpostos para sujeitos controle, pacientes com PD sem dor (DP-SemD) e pacientes PD com dor central primária (DP-DCP) em condição *off*. Note a amplitude N2/P2 aumentada no grupo DP-DCP (Fig 1a), e sua diminuição depois da administração de levodopa (Fig 1b).

Figura 2: Habituação da I-RSC para sujeitos controle, pacientes com PD sem dor (DP-SemD) e pacientes PD com dor central primária (DP-DCP) antes (Fig 2a) e depois (Fig 2b) da administração de levodopa. Note que as I-RCSs dos controles e pacientes DP-SemD habituem muito antes do que os pacientes DP-DCP, tanto antes quando depois da administração da levodopa.

6.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS – ARTIGO 2

1. Arendt-Nielsen L, Andersen OK. Electrophysiological assessment of pain. *Suppl Clin Neurophysiol.* 2006;59:241-9.
2. Benarroch EE. Pain-autonomic interactions. *Neurol Sci* 2006;27:S130-S133
3. Bingel U, Quante M, Knab R, Bromm B, Weiller C, Buchel C. Subcortical structures involved in pain processing: evidence from single-trial fMRI. *Pain* 2002; 99:313-321
4. Bogousslavsky J, Regli F, Uske A. Thalamic infarcts: clinical syndromes, etiology, and prognosis. *Neurology.* 1988;38(6):837-48.
5. Boivie J, Leijon G, Johansson I. Central post-stroke pain: a study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. *Pain* 1989;37:173-185.
6. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Steur E, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging* 2003;24:197-211
7. Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, Ory F, Quelven I, Chollet F, Montastruc JL, Rascol O. Effect of L-dopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord.* 2005;20:1557-1563.
8. Bromm B, Treede RD. Human cerebral potentials evoked by CO2 laser stimuli causing pain. *Exp Brain Res* 1987;67:153-162.
9. Buzas B, Max M. Pain in Parkinson's disease. *Neurology* 2004;62:2156-2157
10. Casey KL, Beydoun A, Boivie J, Sjolund B, Holmgren H, Leijon G, Morrow TJ, Rosen I. Laser-evoked cerebral potentials and sensory function in patients with central pain. *Pain.* 1996;64:485-491.
11. Cervera A, Veciana M, Valls-Solé J. Sympathetic sudomotor skin responses induced by laser stimuli in normal human subjects. *Neurosci Lett* 2002;334:115-118.
12. Chong PS, Cros DP. Technology literature review: quantitative sensory testing. *Muscle Nerve* 2004;29:734-747
13. Chudler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain* 1995;60:3-38

14. Claus D, Schondorf R. Sympathetic skin response. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1999;52:277-82.
15. Cruccu G, Leandri M, Iannetti GD, Mascia A, Romaniello A, Truini A, Galeotti F, Manfredi M. Small-fiber dysfunction in trigeminal neuralgia: carbamazepine effect on laser-evoked potentials. *Neurology.* 2001 Jun 26;56(12):1722-6.
16. Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpaa M, Jorum E, Serra J, Jensen TS. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol.* 2004;11:153-162.
17. Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z, Sprecher E, Melamed E, Yarnitsky D. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology.* 2004;62:2171-2175.
18. Dotson RM. Clinical neurophysiology laboratory tests to assess the nociceptive system in humans. *J Clin Neurophysiol.* 1997;14(1):32-45.
19. Ertas M, Sagduyu A, Arac N, Uludag B, Ertekin C. Use of L-dopa to relieve pain from painful symmetrical diabetic polyneuropathy. *Pain.* 1998;75:257-259.
20. Flores JA, El Banousa F, Galán-Rodríguez B, Fernández-Espejo E. Opiate antinociception following lesion of large dopamine neurons of the periaqueductal grey: critical role for D1 (not D2) dopamine receptors. *Pain* 2004;110:205-204
21. Folstein MF, Folstein SE, 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.
22. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci.* 1998;5(2):63-72.
23. Garcia-Larrea L, Convers P, Magnin M, Andre-Obadia N, Peyron R, Laurent B, Mauguiere F. Laser-evoked potential abnormalities in central pain patients: the influence of spontaneous and provoked pain. *Brain.* 2002;125:2766-2781.
24. Gibson SJ, Littlejohn GO, Gorman MM, Helme RD, Granges G. Altered heat pain thresholds and cerebral event-related potentials following painful CO2 laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain.* 1994;58:185-193.

25. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico- pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:181-184.
26. Janig W. The sympathetic nervous system in pain. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 1995;10:53-60.
27. Jellinger KA. Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Mol Chem Neuropathol*. 1991;14(3):153-97.
28. Johnsen B, Fuglsang-Frederiksen A. Electrodiagnosis of polyneuropathy. *Neurophysiol Clin*. 2000;30:339-351.
29. Kernbaum S, Hauchecorne J. Administration of L-dopa for relief of herpes zoster pain. *JAMA*. 1981;10;246:132-134.
30. Koller WC. Sensory symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 1984;34:957-959.
31. Kumar K, Toth C, Nath RK. Deep brain stimulation for intractable pain: a 15-year experience. *Neurosurgery*. 1997;40:736-746.
32. Lefaucheur JP, Creange A. Neurophysiological testing correlates with clinical examination according to fibre type involvement and severity in sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:417-422.

37. Merskey H, Bogduk N. Task Force on Taxonomy of the International Association for the Study of Pain: Classification of Chronic Pain. Description of Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. IASP Press, 1994 Seattle, WA
38. Nixon DW. Use of L-dopa to relieve pain from bone metastases. *N Engl J Med.* 1975;292:647.
39. Nandi D, Aziz TZ. Deep brain stimulation in the management of neuropathic pain and multiple sclerosis tremor. *J Clin Neurophysiol.* 2004;21:31-39.
40. Parvizi J, Damasio A. Consciousness and the brainstem. *Cognition.* 2001;79(1-2):135-60.
41. Petrovic P, RSCN KM, Hansson P, Ingvar M. Brainstem involvement in the initial response to pain. *Neuroimage* 2004;22:995-1005
42. Rainville P, Bao QV, Chretien P. Pain-related emotions modulate experimental pain perception and autonomic responses. *Pain.* 2005 5;118(3):306-18.
43. Reichling DB, Kwiat GC, Basbaum AI. Anatomy, physiology and pharmacology of the periaqueductal gray contribution to antinociceptive controls. *Prog Brain Res.* 1988;77:31-46.
44. Rossi P, Truini A, Serrao M, Iannetti GD, Parisi L, Pozzessere G, Cruccu G. Sympathetic skin response evoked by laser skin stimulation. *Funct Neurol* 2002; 17:129-132.
45. Sage JI. Pain in Parkinson's Disease. *Curr Treat Options Neurol.* 2004;6:191-200.
46. Scherder E, Wolters E, Polman C, Sergeant J, Swaab D. Pain in Parkinson's disease and multiple sclerosis: its relation to the medial and lateral pain systems. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2005;29:1047-1056
47. Snider SR, Fahn S, Isgreen WP, Cote LJ. Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology* 1976;26:423-429.
48. Tinazzi M, Del Vesco C, Fincati E, Ottaviani S, Smania N, Moretto G, Fiaschi A, Martino D, Defazio G. Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:822-825.
49. Treede RD, Lorenz J, Baumgartner U. Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiol Clin.* 2003;33:303-314.

50. Urakami K, Takahashi K, Matsushima E, Sano K, Nishikawa S, Takao T. The threshold of pain and neurotransmitter's change on pain in Parkinson's disease. *Jpn J Psychiatry Neurol.* 1990;44:589-593.
51. Veciana M, Valls-Solé J, Schestatsky P, Montero J, Casado V. Abnormal sudomotor skin responses to temperature and pain stimuli in syringomyelia. *J Neurol* 2006 (in press)
52. Vestergaard K, Nielsen J, Andersen G, Ingeman-Nielsen M, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. Sensory abnormalities in consecutive, unselected patients with central post-stroke pain. *Pain* 1995;61:177-186.
53. Wager TD, Matre D, Casey KL. Placebo effects in laser-evoked potentials. *Brain, Behavior, and Immunity* 2006;20:219-230
54. Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol.* 1997;14(1):2-31

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

O presente trabalho forneceu dois grandes achados:

1. Existe uma forte correlação entre a percepção subjetiva de estímulos térmicos e respostas autonômicas reflexas. O teste de quantificação sensitiva é um dos métodos mais utilizados na prática clínica para avaliação funcional de fibras C e A e do feixe espinotalâmico. No entanto, sua maior limitação reside no fato de ser um método dependente da colaboração e da cognição do paciente. Assim, concluímos que a monitorização da atividade simpática cutânea durante um teste de quantificação sensitiva, por se tratar de uma resposta involuntária objetiva, pode ajudar a aumentar o grau de confiabilidade do TQS. Ao comprovar que existe esta correlação entre estímulo térmico e atividade sudomotora, elegemos a resposta sudomotora simpática como o teste adjuvante ao registro de potenciais corticais evocados por laser no pacientes com doença de Parkinson sem alteração cognitiva realizado a posteriori.
2. Os pacientes com doença de Parkinson e dor do tipo central e sem demência, além de hiperalgésicos, apresentam uma integração somato-simpática anormal em resposta a estímulos dolorosos por laser ao nível do tronco encefálico – e não tálamo-cortical, como se poderia esperar. Tal fenômeno pode ser responsável em parte pelos sintomas sensitivos destes pacientes, já que este núcleos simpáticos são também implicados na ativação de vias descendentes inibitórias da dor.

O estudo neurofisiológico da dor teve seu grande impulso com a publicação de Mor e Carmon sobre a possibilidade de registro de potenciais corticais evocados por raio laser (Mor and Carmon, 1975). Pela primeira vez, foram obtidos dados objetivos referentes à função de fibras C e A e da via espinotalâmica, estruturas responsáveis pela transmissão de sinais relacionados à sensação de temperatura e dor. Os estudos eletrofisiológicos convencionais (e.g., estudos de neurocondução e eletromiografia etc) são incapazes de avaliar a função

destas estruturas diretamente e os testes de quantificação sensitiva muitas vezes carecem de reprodutibilidade de resultados (motivo pelo qual delineamos o Artigo 1).

Medir de forma objetiva sintomas dolorosos de seus pacientes sempre foi o sonho dos médicos dedicados ao tema. Além disso, aos clínicos também lhes interessa definir melhor que tipo de dor pacientes apresentam (e.g, nociceptiva, neuropática, mista), para melhor tratá-los e, sobretudo, saber qual a probabilidade de que seus pacientes venham a desenvolver dor neuropática após um trauma de nervo ou uma lesão medular. Tratam-se de tarefas difíceis, talvez impossíveis devido à variabilidade de mecanismos e respostas evocadas, mas que têm impulsionado uma grande produção científica sobre o tema. Apesar da dificuldade de obter um “marcador de dor”, dispomos atualmente de métodos para analisar quantitativamente alguns aspectos desta complexa experiência sensitiva (ver seção Métodos Neurofisiológicos para o Estudo da Dor. Tabela 2, página 17). Através da combinação de diferentes mensurações eletrofisiológicas e psicofísicas - tais como as que foram implementadas em nossos pacientes com Parkinson - podemos estudar e aprender sobre vários aspectos relevantes em diferentes substratos neurais e sobre a integridade de determinadas vias relacionadas com nocicepção. No entanto, mesmo com a relativa grande quantidade de estudos avaliando a acurácia destas técnicas, infelizmente ainda estamos longe de responder mais conclusivamente a questões essenciais sobre mecanismos pouco conhecidos da dor neuropática, tais como descargas ectópicas de nervos adjacentes, hiperexcitabilidade do nociceptor periférico e do cordão dorsal central e sensibilização central e periférica (Baron, 2006). Além disso, fatores genéticos, bioquímicos e hormonais também estão implicados nos mecanismos da dor neuropática (Irving, 2005). Recentemente, Bostock et al (2005), através de estudos microneurográficos, descreveram a presença de pontas duplas nos registros obtidos com uma fina agulha dentro do nervo de pacientes com dor neuropática. No entanto, tal método somente é capaz de avaliar dores neuropáticas de etiologia periférica. Além disso, ao acompanhar pessoalmente vários registros com o Dr. Serra em Barcelona, observei que, apesar da grande confiabilidade do procedimento, este dura em média 4 horas e é extremamente desconfortável ao paciente, sendo inviável sua realização na prática clínica. Por outro lado, utilizando métodos

neurofisiológicos simples e adequados para a prática clínica, Lefaucheur e Creange (2004), em seu artigo intitulado "*Neurophysiological testing correlates with clinical examination according to fiber type involvement and severity in sensory neuropathy*" trouxeram importantes contribuições ao tema. Neste trabalho os autores classificaram clinicamente os pacientes segundo o tipo de afecção neuropática: do tipo "Fibras grossas", do tipo "Fibras pequenas" ou do tipo "Misto". Posteriormente, estes mesmos pacientes foram submetidos a uma bateria de testes neurofisiológicos que avaliavam tanto a função de fibras grossas (estudos de neurocondução, onda H, vibrômetro, potencial evocado) quanto de fibras pequenas (resposta sudomotora cutânea, teste de quantificação sensitiva e potenciais corticais evocados por raio laser). Ao final os autores encontraram uma correlação estatisticamente significativa entre o quadro clínico do paciente e seu padrão de disfunção nos exames neurofisiológicos realizados. Tais resultados demonstram que os testes neurofisiológicos que avaliam a função de fibras pequenas são factíveis.

No entanto, segue o desafio em diagnosticar e entender os mecanismos por detrás dos processos dolorosos neuropáticos sejam eles centrais ou periféricos, através das ferramentas acessíveis não invasivas disponíveis. Um dos motivos para tal dificuldade reside no fato de haver poucos métodos padrão-ouro para avaliar dores neuropáticas, principalmente do tipo central. É quase certo que a Neurofisiologia sozinha não seja capaz de responder à maioria das perguntas relativas aos mecanismos envolvidos na geração e perpetuação da dor neuropática. Neste sentido, estudos de correlação de técnicas neurofisiológicas e de ressonância magnética funcional ou biópsia de pele poderiam contribuir para uma melhor avaliação do papel destes métodos na prática clínica diária e na pesquisa.

Referências:

1. Baron R. Mechanisms of Disease: neuropathic pain – a clinical perspective. *Nat Clin P Neurol*. 2006;2:95-

2. Bostock H, Campero M, Serra J, Ochoa JL. Temperature-dependent double spikes in C-nociceptors of neuropathic pain patients. *Brain*. 2005;128(Pt 9):2154-63.
3. Irving GA. Contemporary assessment and management of neuropathic pain. *Neurology* 2005;64(Suppl 3):S21-S27
4. Lefaucheur JP, Creange A. Neurophysiological testing correlates with clinical examination according to fibre type involvement and severity in sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:417-422.
5. Mor J, Carmon A. Laser emitted radiant heat for pain research. *Pain* 1975 ;1(3):233-7.

8. ANEXOS

ARTIGO 1:

8.1.1. Questionário: dados antropométricos

Nome: _____ ID: _____

Fecha: ____ / ____ / ____; Sexo: ____; Altura: ____; Peso: ____

Fecha de nacimiento: _____; Telefono: _____

Enfermedades:

Fecha:

a) _____ ____ / ____ / ____

b) _____ ____ / ____ / ____

c) _____ ____ / ____ / ____

ARTIGO 1:**8.1.2. Orientación para el QST****Orientación general**

(enseñar el termómetro) Vamos a colocar este aparato en su brazo. Puede o no aumentar o disminuir de temperatura, pero en ningún caso le causará daño alguno.

(entregar el termómetro al sujeto) ahora, como entrenamiento, vamos a aumentar gradualmente la temperatura de este aparato. ¿Lo siente? ¿Le resulta molesto?

Instrucciones específicas:

Va a pasar distintas pruebas, en orden aleatorio, en las que va a recibir un estímulo calorífico.

Este estímulo puede variar en intensidad desde lo apenas perceptible a levemente doloroso.

(enseñamos la palanca) con este aparato usted marcará sensación que vaya experimentando. Como ve, esta graduada del 0 al 5:

0 - Frio

1 - nada.

2 - calor mínimo.

3 - calor medio.

4 - calor alto. Caliente pero tolerable

ARTIGO 1:**8.1.3. Consentimiento informado****ESTUDIO DE LA CORRELACION ENTRE LA SENSACION SUBJETIVA A ESTÍMULOS
TÉRMICOS CON LA ACTIVIDAD SUDOMOTORA SIMPÁTICA**

Yo,

he leído la hoja de información que se me ha entregado,

he podido hacer preguntas sobre el estudio,

he recibido suficiente información sobre el estudio,

he hablado con Josep Valls Solé, Pedro Schestatsky,

comprendo que mi participación es voluntaria,

comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1.- Cuando quiera.
- 2.- Sin tener que dar explicaciones.
- 3.- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha

Firma del participante.

ARTIGO 2:**8.2.1. Questionário: características clínicas e demográficas**

Nome: _____ ID: _____

Fecha: ____ / ____ / ____; Sexo: ____; Altura: ____; Peso: ____

Fecha de nacimiento: _____; Telefono: _____

Edad del inicio de los síntomas: _____ años

Otras enfermedades:

Fecha:

a) _____ / ____ / ____

b) _____ / ____ / ____

c) _____ / ____ / ____

Farmacos en uso?

NOME COMERCIAL

NOME FARMACOLÓGICO

DOSE DIÁRIA

_____	_____	_____ mg/dia
_____	_____	_____ mg/dia
_____	_____	_____ mg/dia
_____	_____	_____ mg/dia

ARTIGO 2:

8.2.2. Questionário: UPDRS parte III

III. EXPLORACIÓN MOTORA

18. Lenguaje hablado

0. Normal.
1. Leve pérdida de expresión, dicción y/o volumen de la voz.
2. Monótono arrastrado, pero comprensible; alteración moderada.
3. Alteración marcada, difícil de entender.
4. Ininteligible.

19. Expresión facial

0. Normal
1. Hipomimia mínima. Podría ser normal (“cara de jugador de póker”).
2. Disminución leve pero claramente anormal de la expresión facial.
3. Hipomimia moderada: labios separados en algunas ocasiones.
4. Facies fija o en máscara con pérdida grave o total de la expresión facial; labios separados 0.6 cm más.

20. Temblor en reposo

0. Ausente
1. Ligeramente y poco frecuente.
2. De amplitud leve y continuo o de amplitud moderada y aparición intermitente.
3. De amplitud moderada y presente casi continuamente.
4. De amplitud marcada y presente casi continuamente.

21. Temblor de acción o postural de las manos

0. Ausente
1. Ligeramente; presente durante la actividad.
2. De amplitud moderada; presente durante la actividad.
3. De amplitud moderada; presente al mantener una postura así como durante la actividad.
4. De amplitud marcada; dificulta la alimentación.

22. Rigidez (valorada mediante la movilización pasiva de las articulaciones mayores, con el paciente sentado y relajado. No valorar el fenómeno de la rueda dentada)

0. Ausente
1. Leve o sólo discernible cuando se activa por movimientos contralaterales u otros movimientos.
2. Leve a moderada
3. Marcada, pero permite alcanzar fácilmente la máxima amplitud del movimiento.
4. Grave, se alcanza con dificultad la máxima amplitud del movimiento.

23. Destreza digital (el paciente golpea el pulgar contra el índice en sucesión rápida y con la mayor amplitud posible; cada mano por separado)

0. Normal.
1. Ligeramente enlentecido y/o reducción de la amplitud.
2. Alteración moderada. Fatiga clara y precoz. El movimiento puede detenerse ocasionalmente.
3. Alteración grave. Frecuente indecisión en iniciar el movimiento o paros mientras realiza el movimiento.
4. Apenas puede realizar el ejercicio.

24. Movimiento de manos (el paciente abre y cierra las manos en sucesión rápida con la mayor amplitud posible, cada mano por separado).

0. Normal
1. Leve enlentecimiento y/o reducción de la amplitud
2. Alteración moderada. Fatiga clara y precoz. El movimiento puede detenerse ocasionalmente.
3. Alteración grave. Frecuente indecisión en iniciar el movimiento o paros mientras el realiza movimiento.
4. Apenas puede realizar el ejercicio.

25. Movimientos de manos, rápidos y alternantes (movimientos de pronación-supinación de las manos, vertical y horizontalmente con la mayor amplitud posible y ambas manos simultáneamente).

0. Normal
1. Leve enlentecimiento y/o reducción de la amplitud
2. Alteración moderada. Fatiga clara y precoz. El movimiento puede detenerse ocasionalmente.

3. Alteración grave. Frecuente indecisión en iniciar el movimiento o paros mientras realiza el movimiento.
 4. Apenas puede realizar el ejercicio.
 26. **Agilidad de las piernas** (el paciente golpea el talón contra el suelo en sucesión rápida levantando la pierna por completo. La amplitud debería situarse en 7 a 8 cm).
 0. Normal
 1. Ligero enlentecimiento y/o reducción de la amplitud.
 2. Alteración moderada. Fatiga clara y precoz. En ocasiones el movimiento se detiene.
 3. Alteración grave. Frecuente indecisión en iniciar el movimiento o paros mientras realiza el movimiento.
 4. Apenas puede realizar el ejercicio.
 27. **Levantarse de una silla** (el paciente intenta levantarse de una silla de madera o metal de respaldo vertical manteniendo los brazos cruzados sobre el tórax).
 0. Normal
 1. Lento o necesita más de un intento.
 2. Se levanta apoyándose en los brazos del asiento.
 3. Tiende a caer hacia atrás y puede intentarlo varias veces aunque se levanta sin ayuda.
 4. No puede levantarse sin ayuda.
 28. **Postura**
 0. Erguido normal
 1. No totalmente erguido, levemente encorvado; podría ser normal en personas mayores.
 2. Postura moderadamente encorvada, claramente anómala; puede estar inclinado ligeramente hacia un lado.
 3. Postura intensamente encorvada con cifosis; puede estar inclinado moderadamente hacia un lado.
 4. Flexión marcada con extrema alteración postural.
 29. **Marcha**
 0. Normal
 1. La marcha es lenta, puede arrastrar los pies y los pasos pueden ser cortos, pero no existe propulsión ni festinación.
 2. Camina con dificultad, pero necesita poca o ninguna ayuda; puede existir cierta festinación pasos cortos o propulsión.
 3. Grave trastorno de la marcha que exige ayuda.
 4. La marcha es imposible, aún con ayuda.
 30. **Estabilidad postural** (se observa la respuesta a un desplazamiento hacia atrás, súbito, provocando por empuje a nivel de los hombros estando el paciente de pie con los ojos abiertos y los pies ligeramente separados. Avisado previamente).
 0. Normal
 1. Retropulsión, aunque se recupera sin ayuda.
 2. Ausencia de reflejos postural; hubiera caído de no impedirlo el evaluador.
 3. Muy inestable; tendencia a perder el equilibrio espontáneamente.
 4. Incapaz de mantenerse de pie sin ayuda.
 31. **Bradicinesia e hipocinesia** (combinación de lentitud, indecisión, disminución del balanceo de los brazos, reducción e la amplitud de los movimientos y escasez de movimientos en general).
 0. Ausente
 1. Lentitud mínima, dando al movimiento un carácter deliberado; podría ser normal en algunas personas. Amplitud posiblemente reducida.
 2. Grado leve de lentitud y escasez de movimiento; evidentemente anómalo. Puede haber disminución de la amplitud.
 3. Lentitud moderada, pobreza de movimientos o reducida amplitud de los mismos.
 4. Lentitud marcada y pobreza de movimientos con reducida amplitud de los mismos.
-

ARTIGO 2:**8.2.4. Tabela de resultados: UPDRS e Hoehn & Yahr****III. Exploración motora**

	<i>OFF</i>		<i>ON</i>	
18. Lenguaje hablado				
19. Expresión facial				
20. Temblor en reposo	D	I	D	I
a) Cara, labios, barbilla				
b) Manos				
c) Pies				
21. Temblor de acción o postural de las manos				
22. Rigidez				
a) Extremidades superiores				
b) Extremidades inferiores				
c) Cuello				
23. Destreza digital				
24. Movimiento de las manos				
25. Movimiento de las manos, rápidos y alternantes				
26. Agilidad de las piernas				
27. Levantarse de la silla				
28. Postura				
29. Marcha				
30. Estabilidad postural				
31. Bradicinesia y hipocinesia				

UPDRS FINAL SCORE: _____

ESTADIO HOEHN AND YAHR: _____

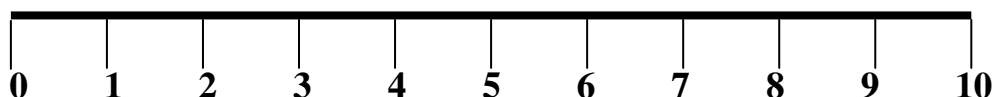
ARTIGO 2:**8.2.5. Questionário: características da dor****CUESTIONARIO DEL DOLOR – EN OFF**

¿Tiene alguna(s) molestia(s) sensitiva(s) en relación con el parkinsonismo?

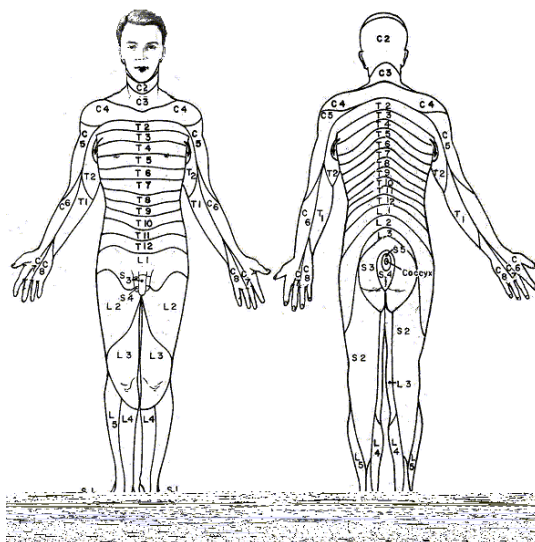
0. Ninguna.
1. En ocasiones tiene entumecimiento, hormigueo o dolor leve.
2. Frecuentemente tiene entumecimiento, hormigueo o dolor, no preocupant.
3. Frecuentes sensaciones dolorosas
4. Dolor muy intenso

¿Por favor, intente caracterizar su dolor con sus propias palabras?

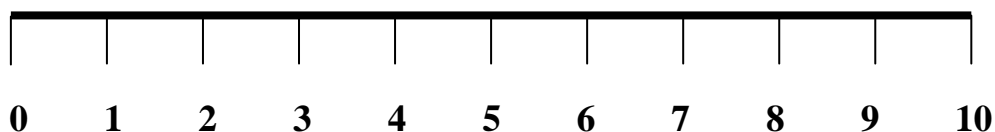
¿Que intensidad has sido en los ultimos días?



¿Donde?

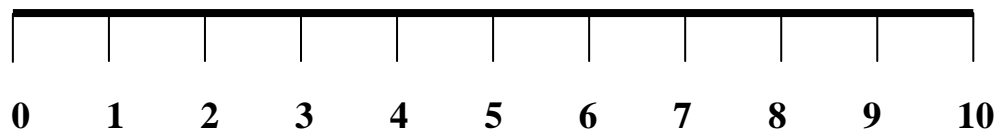


¿Cual es el impacto de este dolor en su calidad de vida?

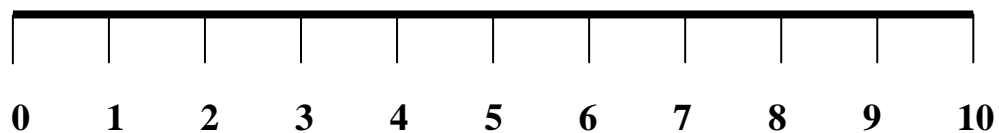


CUESTIONARIO DEL DOLOR – EN ON

¿Que intensidad has sido DESPUÉS DE LA MEDICACIÓN?



¿Cual es el impacto de este dolor en su calidad de vida EN ESTE MOMENTO?



ARTIGO 2:**8.2.6. Folhas de informações****ESTUDIO DE LOS POTENCIALES EVOCADOS POR LÁSER Y DE LA PERCEPCIÓN DEL DOLOR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON****¿Cuáles son los objetivos del estudio?**

Este estudio forma parte de un proyecto de investigación para conocer mejor los mecanismos que actúan en la generación del dolor en pacientes con enfermedad de Parkinson. El objetivo específico de nuestro estudio es conocer si las vías nerviosas del dolor funcionan normalmente o no. Para ello se empleará un estimulador de rayo láser. Estos estimuladores generan un rayo de calor que da una sensación de pinchacito en la piel similar a lo que anteriormente se hacía con una aguja para explorar la sensibilidad al dolor. El estudio no implica ningún tratamiento ni la administración de ningún fármaco o sustancia ajena al tratamiento médico que usted ya sigue en relación a su enfermedad.

¿Cuáles son los beneficios del estudio?

El estudio pretende aumentar el conocimiento sobre los mecanismos del dolor en la enfermedad de Parkinson. Por lo tanto, no implica ningún beneficio directo para el paciente, aunque esperamos que aporte beneficios al colectivo de pacientes, en relación a un mejor conocimiento científico.

¿Cuál es la duración de las pruebas?

El estudio implica solamente dos exploraciones en una sola sesión.

¿Cuáles son los riesgos involucrados en la realización de este estudio?

No se espera que la realización de este estudio genere riesgos que puedan afectar a la salud o bienestar del paciente. El único riesgo implícito en la estimulación con rayo láser es que aparezcan pequeñas marcas cutáneas de eritema, parecidas a las que produce una pequeña quemadura solar localizada. Para evitarlo, después de la aplicación del rayo láser se le aplicará una crema de protección de la piel donde se haya hecho el estudio.

¿Puedo abandonar el estudio en cualquier momento?

Si. La participación del paciente en el estudio es completamente voluntaria y, por lo tanto, tiene el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento sin necesidad de dar ninguna explicación ni que esto repercuta de ninguna manera en la relación médico-enfermo ni se produzca perjuicio en su tratamiento actual o futuro.

¿Cómo serán utilizados mis datos?

Los datos extraídos de su estudio se conservarán en una base de datos del Departamento de Neurología del Hospital Clínic a la que tendrán acceso los investigadores involucrados y su facultativo de referencia. En todo caso, los datos obtenidos serán tratados con la confidencialidad que habitualmente se aplica a otros datos médicos.

¿Y si tuviera alguna duda acerca del estudio?

El paciente podrá contactar con el Investigador Principal, Dr. Pedro Schestatsky, responsable del Proyecto en cualquier momento mientras dure el estudio, con la finalidad de información o de aclaración de posibles dudas, al teléfono: 639907703

ARTIGO 2:**8.2.7. Consentimiento informado****ESTUDIO DE LOS POTENCIALES EVOCADOS POR LÁSER Y DE LA PERCEPCIÓN
DEL DOLOR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Yo,

he leído la hoja de información que se me ha entregado,

he podido hacer preguntas sobre el estudio,

he recibido suficiente información sobre el estudio,

he hablado con Josep Valls Solé, Pedro Schestatsky,

comprendo que mi participación es voluntaria,

comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1.- Cuando quiera.
- 2.- Sin tener que dar explicaciones.
- 3.- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha

Firma del participante.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)