



PROGRAMA
DE CIÊNCIAS
DA REABILITAÇÃO

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Reabilitação

Mestrado Acadêmico em Ciências da Reabilitação

Ana Carolinne Rodrigues Nogueira

CARACTERIZAÇÃO DA DOR EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

RIO DE JANEIRO

2023

Autorizo a reprodução e a divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio, convencional ou eletrônico, para fins de estudo e de pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA
Elaborada pelo Sistema de bibliotecas e
Informação – SBI – UNISUAM

616.833 Nogueira, Ana Carolinne Rodrigues
N778c Caracterização da dor em pacientes com doença de Parkinson: uma
revisão sistemática / Ana Carolinne Rodrigues Nogueira. Rio de Janeiro,
2023.
93p.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação). Centro Universitário
Augusto Motta, 2023.

1. Doença de Parkinson. 2. Dor crônica. 3. Dor.. I. Título.

CDD 22.ed.

Ana Carolinne Rodrigues Nogueira

CARACTERIZAÇÃO DA DOR EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, do Centro Universitário Augusto Motta, como parte dos requisitos para obtenção do título de **Mestre** em Ciências da Reabilitação.

Linha de Pesquisa: Avaliação Funcional em Reabilitação

Orientador: Prof. Dr. Igor Ramathur Telles de Jesus.

RIO DE JANEIRO

2023

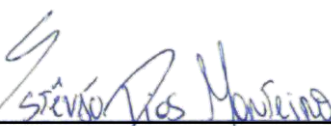
Ana Carolinne Rodrigues Nogueira

CARACTERIZAÇÃO DA DOR EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

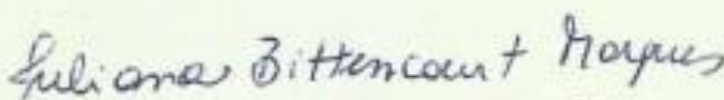
Examinada em: 28 / 11 / 2023



Prof. Dr. Igor Ramathur Telles de Jesus.
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



Prof. Dr. Estêvão Rios Monteiro
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



Prof. Dr. Juliana Bittencourt Marques
Universidade Veiga de Almeida – UVA

Para minha família e amigos.

Aos meus.

Agradecimentos

Embarcar na jornada do mestrado é como embarcar em uma grande aventura, repleta de desafios, descobertas e, acima de tudo, crescimento. Hoje, ao chegar ao final desta aventura, olho para trás e vejo que não a fiz sozinha.

À minha mãe, irmã, pai e avó, meu farol no meio da tempestade, agradeço por iluminar meu caminho quando a noite parecia interminável. Vocês foram a âncora que me manteve firme.

Aos meus amigos Vínicio, Day, Karyne, Rafaela, Criscy, Deivison e Marcelo, e meus companheiros de viagem do Grupo 3, agradeço por estarem ao meu lado, navegando comigo por mares desconhecidos. Vocês foram a risada no convés, a canção que ecoava no ar, a mão estendida em tempos de necessidade, e o puxão de orelha na hora necessária.

Aos meus queridos professores Juliana, Luciano, Ney e Estevão, e ao meu orientador Igor, agradeço por me guiarem, por me ensinarem a ler as estrelas. Vocês foram a bússola que me orientou, o mapa que me mostrou o caminho.

Esta jornada não teria sido possível sem vocês. Com gratidão no coração, dedico este trabalho a todos vocês. Obrigado por fazerem parte desta minha aventura.

“Precisamos nos esforçar para
"erguer-nos enquanto subimos". Em
outras palavras, devemos subir de
modo a garantir que todas as nossas
irmãs, irmãos, subam conosco.”

Angela Davis

Resumo

Introdução: Pacientes com doença de Parkinson (DP) frequentemente relatam dor crônica. Sendo esse um dos sintomas não motores mais complexos. Portanto este estudo irá revisar na literatura características da dor em pacientes com DP. **Métodos:** Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura, de acordo com as recomendações do MOOSE. Foram incluídos estudos observacionais que relataram a dor em pacientes com DP. Não foram aplicados filtros para limitar o período de tempo, mas foram utilizados os idiomas português, espanhol e inglês. A busca foi realizada nas seguintes bases de dados: PubMed®, LILACS e SciELO. **Resultados:** Foram encontrados 26 artigos de estudos observacionais. Que relatam uma prevalência de dor média de 67.36%, o que destaca a importância desse sintoma na população com DP. A dor é localizada em diversas regiões corporais, que incluem membros inferiores, membros superiores, coluna lombar, cervical e demais articulações. A classificação da dor varia, com dor musculoesquelética, dor relacionada à DP, dor neuropática e dor distônica, entre outras. **Discussão:** A dor na DP é uma condição prevalente e multifatorial, que tem impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. **Conclusão:** Foi observada a heterogeneidade nos dados de diversos estudos incluídos, o que demonstra a necessidade de pesquisas adicionais para elucidar os mecanismos subjacentes da dor na DP e desenvolver estratégias terapêuticas eficazes para abordar esse sintoma e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos que convivem com a doença.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Dor Crônica; Dor

Abstract

Background: Patients with Parkinson's disease (PD) often report chronic pain, which is one of the most complex non-motor symptoms. Therefore, this study aims to review the literature on the characteristics of pain in patients with PD. **Methods:** A systematic literature review was conducted following MOOSE recommendations. Observational studies reporting pain in patients with PD were included. No time restrictions were applied, but studies in Portuguese, Spanish, and English were considered. The search was performed in PubMed®, LILACS, and SciELO databases. **Results:** Twenty-six articles of observational studies were identified, reporting an average pain prevalence of 67.36%, emphasizing the significance of this symptom in the PD population. Pain was reported in various body regions, including lower limbs, upper limbs, lumbar spine, cervical spine, and other joints. Pain classification varied, encompassing musculoskeletal pain, PD-related pain, neuropathic pain, and dystonic pain, among others. **Discussion:** Pain in patients with PD is a prevalent and multifactorial condition, significantly impacting patients' quality of life. **Conclusion:** Heterogeneity in data across included studies was observed, highlighting the need for additional research to elucidate the underlying mechanisms of pain in patients with PD and develop effective therapeutic strategies to address this symptom and improve the quality of life for individuals living with the disease.

Key words: Parkinson's disease; Chronic pain; Pain; Movement disorder.

Lista de Ilustrações

- Figura 1 Fluxograma PRISMA 2020 das informações com as diferentes fases de uma revisão sistemática.

Lista de Quadros e Tabelas

- Quadro 1 Estratégia de busca MEDLINE/PUBMED® .
- Quadro 2 Apoio financeiro.
- Quadro 3 Cronograma de execução.
- Tabela 1 Avaliação da qualidade dos estudos utilizando a Escala Newcastle-Ottawa modificada para avaliação dos estudos incluídos.
- Tabela 2 Caracterizações gerais dos estudos incluídos.
- Tabela 3 Localização, classificação, prevalência, intensidade e frequência da dor em pacientes com DP.

Lista de Abreviaturas e Siglas

CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa.
DP	Doença de Parkinson.
EVA	Escala Visual Analógica.
KPPS	<i>King's Parkinson's Pain Scale.</i>
LILACS	Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde.
MESH	<i>Medical Subject Headings.</i>
MOOSE	<i>Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology.</i>
NEWCASTLE	<i>Escala de Avaliação de Qualidade Newcastle-Ottawa.</i>
PubMed	Base de dados de pesquisa médica.
SciELO	<i>Scientific Electronic Library Online.</i>
SF-36	<i>Short Form Health Survey.</i>
SFMPQ	<i>Short-Form McGill Pain Questionnaire.</i>
SNC	Sistema Nervoso Central.
TCLE	Termo de Consentimento livre e esclarecido.

SUMÁRIO

Capítulo 1 Revisão de Literatura	16
1. Introdução.....	16
1.1 Justificativas	18
1.1.1 Relevância para as Ciências da Reabilitação	18
1.1.2 Relevância para a Agenda de Prioridades do Ministério da Saúde.....	19
1.1.3 Relevância para o Desenvolvimento Sustentável	19
1.2 Objetivos.....	20
1.2.1 Primário	20
1.2.2 Secundário	20
Capítulo 2 Participantes e Métodos	21
2.1 Delineamento do estudo.....	21
2.2 Amostra	21
2.2.1 Critérios de inclusão para a seleção dos estudos	21
2.2.2 Critérios de exclusão	21
2.3 Metodologia.....	21
2.3.1 Estratégia de Busca	21
Quadro 1- Estratégia de Busca.....	22
2.3.2 Coleta de Dados e seleção de estudos	22
Figura 1: Fluxograma PRISMA 2020 das informações com as diferentes fases da revisão sistemática.....	23
2.3 Desfechos.....	23
2.3.1 Desfecho primário.....	23
2.3.2 Desfecho secundário	23
2.3.3 Disponibilidade e acesso aos dados.....	24
2.4 Orçamento e apoio financeiro.....	24
2.5 Cronograma.....	25
Quadro 3: Cronograma de execução.....	25
Capítulo 3 Resultados	26
3. RESULTADOS.....	26

3.1 Identificação dos Estudos.....	26
3.3 Avaliação da qualidade metodológica	26
Tabela 1 - Avaliação da qualidade dos estudos utilizando a Escala Newcastle-Ottawa modificada para avaliação dos estudos incluídos	27
3.4 Caracterização dos estudos incluídos	28
3.5 Características da amostra	28
Tabela 2 - Características de estudos de dor no Parkinson Doença	29
Tabela 3 – Localização , classificação , prevalência , intensidade e frequência da dor na DP	35
4. DISCUSSÃO	40
5. CONCLUSÃO	44
Referências	46
Adicionais.....	51
ADICIONAL I - MOOSE (Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology) Checklist	51
PARTE II – PRODUÇÃO INTELECTUAL	53
Contextualização da Produção	54
Disseminação da Produção	55
Manuscrito(s) para Submissão.....	56
3.1 #1 Pain characterization in patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review.....	57
3.1.1 Contribuição dos autores do manuscrito para submissão #1.....	57

PARTE I – PROJETO DE PESQUISA

Capítulo 1 Revisão de Literatura

1. Introdução

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente (Dorsey *et al.*, 2018a; Ou *et al.*, 2021; Zhong e Zhu, 2022), com cerca de 6 milhões de casos globais (Dorsey *et al.*, 2018). Predominantemente encontrada em idosos, tem sua prevalência estimada em 1% da população mundial acima de 60 anos (Tysnes; Storstein, 2017). Os critérios diagnósticos da DP mantêm os sintomas motores como a característica central da doença, definida como bradicinesia associada a tremor de repouso ou rigidez (Postuma *et al.*, 2015). Embora os sintomas motores permaneçam centrais, cada vez mais se reconhecem as manifestações não motoras (Heinzel *et al.*, 2019) que incluem redução do olfato, distúrbios intestinais, disfunção urinária, hipotensão postural, perda de memória, depressão, distúrbios do sono e dor (Deeb; Nozile-Firth; Okun, 2019; Tolosa *et al.*, 2021). Estágios iniciais da DP frequentemente apresentam os sintomas não motores, que se intensificam à medida que a condição progride ao longo do tempo (Pont-Sunyer *et al.*, 2015; Zis *et al.*, 2015). Além disso, foi identificado que sintomas da DP, como distúrbios do sono e depressão, estão relacionados com a presença de dor (Heinzel *et al.*, 2019).

Entre os sintomas não motores presentes nos pacientes com DP, a dor é o mais comum e de complexo manejo clínico (Antonini *et al.*, 2018). A importância de compreender não apenas a natureza da dor, mas também reconhecer sua relevância como manifestação clínica da DP. Pois a dor constitui uma sensação sensorial e emocional desagradável, vinculada ou comparável àquela relacionada a lesões reais ou potenciais no tecido. Quando persiste ou retorna por um período superior a três meses, é classificada como dor crônica (Treede *et al.*, 2019). Atinge cerca de 20% da população adulta global, com uma prevalência crescente associada ao envelhecimento, em cerca de aproximadamente 40% dos brasileiros (Breivik *et al.*, 2006; Abdulla *et al.*, 2013; Andrew *et al.*, 2014; De Souza *et al.*, 2017; Nicholas *et al.*, 2019; Raja *et al.*, 2020).

A complexidade da dor crônica é influenciada por fatores biopsicossociais, como gênero, nível socioeconômico, histórico de traumas e demais

comportamentos modificáveis. Tais fatores impactam na autogestão e no prognóstico, o que reflete em custos elevados com saúde, incapacidade funcional, redução da produtividade e baixa qualidade de vida (Clauw, 2015; Smith; Macfarlane; Hecke; Torrance; Smith, 2013; Burri *et al.*, 2015; Leadley *et al.*, 2014). Atualmente, a classificação tradicional baseada apenas na duração é limitada, portanto, é essencial uma abordagem abrangente para investigar as origens da dor, que podem ser patogênicas, genéticas ou relacionadas a danos teciduais identificáveis por marcadores biológicos (Steingrímssdóttir *et al.*, 2017). A dor crônica pode se manifestar como a principal queixa em síndromes como fibromialgia ou dor lombar não-específica, sendo denominada "dor crônica primária". Quando a dor é considerada um sintoma de uma condição subjacente, passa a ser chamada de "dor crônica secundária" (Nicholas *et al.*, 2019; Treede *et al.*, 2019). No entanto, a identificação da dor crônica muitas vezes é dependente do relato subjetivo do paciente, devido à ausência de achados físicos claros, o que pode dificultar prognóstico e tratamento (Wolfe *et al.*, 2011). No entanto, quando a dor está associada à DP, é possível afirmar que, dentre os sintomas não motores presentes, este seja comum e de complexo manejo clínico (Antonini *et al.*, 2018).

A dor na DP possui prevalência variável de 40% a 85% (Goldberg & McGee, 2011). E a dor crônica está presente em 20% dos pacientes no momento do diagnóstico, associada ao estágio motor inicial, e afeta cerca de 80% durante o curso da doença (Choi *et al.*, 2017). Sabe-se que a localização e intensidade da dor no DP podem variar, porém, dentre os fatores mais significativos de redução do prognóstico, seria a presença de dor crônica (Ozturk *et al.*, 2016), que pode afetar diretamente a piora da qualidade de vida de pacientes com DP. Fatores como idade, estágio da doença e presença de comorbidades. Assim como na população geral (Burri *et al.*, 2015), a dor em pacientes com DP pode impactar significativamente na qualidade de vida, ao afetar aspectos físicos, emocionais e sociais (Valkovic *et al.*, 2015; Broen *et al.*, 2012). Além disso, existe a associação entre a dor e a intensidade de sintomas motores, como aumento do congelamento da marcha, discinesias e agravamento da rigidez (Allen *et al.*, 2016; Helvacı Yilmaz *et al.*, 2019). Além disso a dor pode até se manifestar antes dos sintomas motores clássicos (Pont-Sunyer *et al.*, 2015). A DP é uma condição degenerativa e progressiva que pode ser impactada pelo processo doloroso em vários níveis (Choi *et al.*, 2017).

A dor na DP pode ter origem nociceptiva, embora também possa ser atribuída a fontes neuropáticas ou a diversas fontes (Blanchet; Brefel-Courbon, 2018). Pois a dor associada à DP possui uma origem multifatorial, sendo influenciada pela intensidade da dor, complexidade dos sintomas, fisiopatologia da dor e presença de comorbidades (Viseux *et al.*, 2023), que pode evoluir e depender de diferentes fatores, relacionados à doença e ao seu gerenciamento (Viseux *et al.*, 2023). Compreender os mecanismos subjacentes é essencial para orientar opções de tratamento. Portanto, esforços em padronizar o diagnóstico de dor na DP, têm sido realizados para o desenvolvimento de classificações. O sistema de classificação de Ford, comumente utilizado, divide a dor na DP em 5 tipos, em categorias como: dor musculoesquelética, dor neuropática/radicular, dor central ou primária e dor relacionada à acatisia (inquietação) (Antonini *et al.*, 2018a; Ford, 2010). Uma classificação mais recente se baseia no questionário *King's Parkinson's Disease Pain Scale*, que possui sete domínios: musculoesquelética, neuropática crônica, dor relacionada à flutuação motora, dor noturna, dor orofacial, dor relacionada ao edema/inchaço de membros e dor radicular (Sartori *et al.*, 2023). Embora a literatura apresente algumas outras classificações, fica clara a ausência de consenso (Faggianelli *et al.*, 2022). Uma vez que a melhor maneira de classificá-la não está definida, aponta-se como um dos principais motivos a dificuldade na definição e caracterização da dor quando relacionada aos pacientes com DP (Antonini *et al.*, 2018). Nesse contexto, este estudo visa revisar na literatura características da dor em pacientes com DP. De forma específica, descrever prevalência, intensidade, frequência, as regiões mais acometidas e as classificações da dor em pacientes com DP.

1.1 Justificativas

1.1.1 Relevância para as Ciências da Reabilitação

A dor é um sintoma importante em pacientes com DP, que afeta significativamente a qualidade de vida desses indivíduos (Choi *et al.*, 2017). Embora a literatura inclua trabalhos sobre a dor nesses pacientes não há um consenso quanto os diferentes aspectos e variáveis da dor, o que gera certa heterogeneidade das informações (Antonini, A. *et al.*, 2018). Pois o caráter multifatorial que abrange a dor

torna sua compreensão na DP um desafio, ao envolver diversos subtipos de mecanismos (Broen *et al.*, 2012).

Desta forma, uma revisão sistemática pode contribuir para sintetizar o conhecimento sobre a dor associada à DP, especialmente no que se refere a prevalência, padrões de intensidade e frequência da dor em regiões específicas do corpo. Portanto, este estudo torna-se relevante para agregar dados de diversas publicações, junto a união dos resultados existentes na literatura, ao oferecer informações para profissionais de saúde e pesquisadores. Para caracterizar esta população e assim possivelmente reduzir a inadequação do tratamento desses pacientes com dor e DP.

1.1.2 Relevância para a Agenda de Prioridades do Ministério da Saúde¹

A DP está entre as doenças crônicas não-transmissíveis com alta prevalência na população idosa (Tysnes e Storstein, 2017a). Além disso, o tratamento e a assistência associados a pessoa idosa e às doenças crônicas não-transmissíveis e têm grande impacto socioeconômico para o Sistema Único de Saúde (SUS).

O presente estudo se enquadra em diagnóstico e tratamento das doenças crônicas não-transmissíveis e de Cuidados com a Saúde do Idoso do Plano de Ação em Ciência, Tecnologia e Inovação para Saúde elaborado pelo Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação, o Ministério da Saúde e as agências de fomento CNPq e Finep.

1.1.3 Relevância para o Desenvolvimento Sustentável²

O estudo se enquadra nos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) por meio da ODS 3 (Assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos, em todas as idades). Em especial assegura “reforçar a capacidade de todos os países, particularmente os países em desenvolvimento, para o alerta precoce, redução de riscos e gerenciamento de riscos nacionais e globais de saúde”.

¹ https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/agenda_prioridades_pesquisa_ms.pdf

² <https://odsbrasil.gov.br/objetivo/objetivo?n=3>

1.2 Objetivos

1.2.1 Primário

Revisar na literatura características da dor em pacientes com doença de Parkinson.

1.2.2 Secundário

1. Quantificar a prevalência de dor em pacientes com doença de Parkinson.
2. Identificar regiões corporais mais frequentemente acometidas pela dor em pacientes com doença de Parkinson.
3. Quantificar a intensidade de dor em pacientes com doença de Parkinson.
4. Verificar a frequência de dor em pacientes com doença de Parkinson.
5. Revisar as principais classificações da dor encontradas em pacientes com doença de Parkinson.

Capítulo 2 Participantes e Métodos

2.1 Delineamento do estudo

Trata-se de uma revisão sistemática, realizada segundo a recomendação do Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE)(Brooke, Schwartz e Pawlik, 2021; Zuuren, van e Fedorowicz, 2016).

2.2 Amostra

2.2.1 Critérios de inclusão para a seleção dos estudos

Foram selecionados para compor essa pesquisa estudos observacionais de qualquer ano, nos idiomas: português, inglês ou espanhol, sobre o tema da dor em pacientes com doença de Parkinson.

2.2.2 Critérios de exclusão

Como critérios de exclusão foram considerados: pesquisas realizadas com animais, com amostras composta por menores de 18 anos ou com pacientes com Parkinsonismo atípico.

2.3 Metodologia

2.3.1 Estratégia de Busca

A busca foi realizada em julho de 2023 nos bancos de dados eletrônicos PubMed®, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO) e atualizada em outubro de 2023. Os principais descritores, adotados na estratégia de busca são indexados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) (Dor, Dores Crônicas, Doença de Parkinson, Dores Musculoesqueléticas e Fisiopatologia) e Mesh Database (Medical Subject

Headings) (*Pain, Chronic Pains, Parkinson's Disease, Musculoskeletal Pains e Physiopathology*).

Os descritores foram combinados usando os operadores booleanos AND e OR. Para cada base de dados foi reconhecido o mecanismo de busca, e utilizadas combinações de descritores e seus respectivos sinônimos, os termos foram adaptados segundos as especificidades das bases de dados. Para garantir uma boa recuperação das informações, vocabulários não controlados também foram utilizados (Quadro 1).

Quadro 1 - Estratégia de Busca

Utilização do descritor de assunto (termos DeCS/Mesh) mais a sensibilização do termo com a utilização dos “entry terms”.
“Pain” [DeCS/Mesh] OR “Chronic Pains” [DeCS/Mesh] OR “Pains, Chronic” OR “Pain, Chronic” OR “Widespread Chronic Pain” OR “Chronic Pain, Widespread” OR “Chronic Pains, Widespread” OR “Pain, Widespread Chronic” OR “Pains, Widespread Chronic” OR “Widespread Chronic Pains” OR “Musculoskeletal Pains” [DeCS/Mesh] OR “Pain, Musculoskeletal” OR “Pains, Musculoskeletal” OR “Radicular pain” OR “Neuralgias” OR “Neuropathic Pain” OR “Neuropathic Pains” OR “Pain, Neuropathic” OR “Pains, Neuropathic” AND “Idiopathic Parkinson's Disease” OR “Parkinson's Disease, Idiopathic” OR “Parkinson Disease, Idiopathic” OR “Parkinson's Disease” [DeCS/Mesh] OR “Idiopathic Parkinson Disease” OR “Primary Parkinsonism” OR “Parkinsonism, Primary” OR “Paralysis Agitans” AND “Physiopathology” [DeCS/Mesh] OR “Physiological Characteristics” OR “Pathophysiology” [DeCS/Mesh] OR “Physiological Concepts” OR “Physiological Processes” OR “Concept, Physiological”.

2.3.2 Coleta de Dados e seleção de estudos

As referências identificadas pela estratégia de busca inicial passaram por uma triagem. No primeiro momento ocorreu a leitura de títulos, que possibilitou a exclusão dos artigos duplicados, em seguida títulos e resumos foram analisados e por fim ocorreu a leitura completa dos artigos restantes. Os dados dos estudos que atenderam aos critérios de inclusão foram coletados e expostos no fluxograma (Figura 1).

A caracterização dos estudos apresentados na Tabela 2, incluiu: autor e ano, número de participantes, sexo, bases de dados, classificação de Hoehn e Yahr, país da pesquisa e tipo de estudo. As informações sobre: localização da dor, classificação da dor, prevalência da dor, intensidade da dor e frequência da dor em pacientes com DP, estão expostas na Tabela 3.

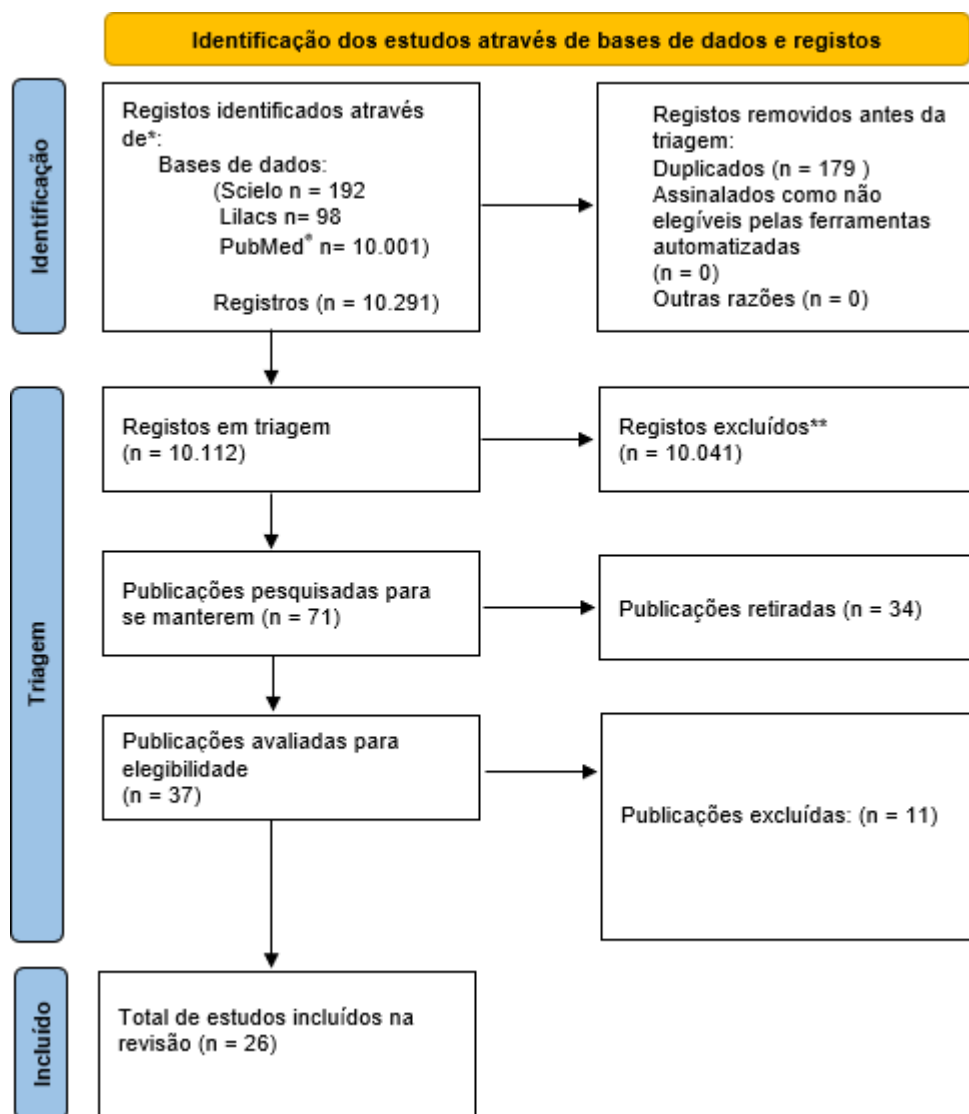


Figura 1: Fluxograma PRISMA 2020 das informações com as diferentes fases da revisão sistemática (Page *et al.*, 2021).

2.3 Desfechos

2.3.1 Desfecho primário

A caracterização da dor em pacientes com doença de Parkinson.

2.3.2 Desfecho secundário

Descrição da prevalência, intensidade, frequência, das regiões corporais mais acometidas e das classificações da dor em pacientes com doença de Parkinson.

2.3.3 Disponibilidade e acesso aos dados

Os dados coletados e o resultado desta pesquisa serão disponibilizados e divulgados após a realização do estudo no artigo produzido posteriormente.

2.4 Orçamento e apoio financeiro

Este estudo é financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código Financeiro 001.

Quadro 1: Apoio financeiro.

CNPJ	Nome	Tipo de Apoio financeiro	E-mail	Telefone
00889834/0001-08	CAPES	Bolsa	prosup@capes.gov.br	(061) 2022-6250

2.5 Cronograma

Quadro 3: Cronograma de execução.

	ETAPA	INÍCIO	FIM
Projeto de Pesquisa	Elaboração do projeto de pesquisa	01/21	04/23
	Realização de busca sistemática de literatura	07/23	10/23
Coleta de Dados	Seleção dos estudos elegíveis com base nos critérios de inclusão/exclusão e realização de triagem baseada nos resumos.	07/23	10/23
	Extração dos dados a partir dos artigos selecionados.	07/23	10/23
	Análise dos resultados extraídos dos estudos incluídos.	10/23	10/23
	Síntese dos resultados e produção de tabelas, figuras.	09/23	10/23
	Revisão dos procedimentos metodológicos	09/23	10/23
	Realização de atualizações sistemáticas da base de dados	10/23	10/23
Produção	Elaboração de manuscrito	07/23	10/23
	Submissão de manuscrito	11/23	11/23
	Exame de Defesa	11/23	11/23
	Submissão de manuscrito (resultados)	11/23	11/23
	Elaboração de mídias para disseminação	11/23	11/23
	Entrega da versão final do trabalho de conclusão	11/23	12/23

Capítulo 3 Resultados

3. RESULTADOS

3.1 Identificação dos Estudos

Inicialmente, foram identificados 26 estudos por meio da busca eletrônica nas bases de dados PubMed® (10.001), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) (98) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) (192). Foram excluídos 10.041 estudos e 179 duplicatas foram removidas. Após a leitura de títulos restaram 10.112 registros para triagem. Entre esses, foi realizada a leitura de resumos de 71, em sequência a análise 37 textos completos foram minuciosamente avaliados. Como resultado da análise inicial, 26 estudos atenderam aos critérios de inclusão.

3.2 Extração de dados

As seguintes informações foram extraídas dos estudos incluídos: Autor e ano; número de participantes; sexo; Base de Dados; Estágio da DP (Hoehn & Yahr); País; Tipo de Estudo; Localização de dor; Classificação da dor; Prevalência da dor; Intensidade da dor; Frequência da dor.

3.3 Avaliação da qualidade metodológica

A Tabela 1, apresenta uma síntese da qualidade metodológica dos estudos incluídos avaliados através da *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing The Quality of Nonrandomised Studies* (Wells, Shea e O'Connell, 2014). Dos 26 estudos finais, 15 foram considerados de alta qualidade, e 11 de qualidade moderada.

Tabela 1 - Avaliação da qualidade dos estudos utilizando a Escala Newcastle-Ottawa modificada para avaliação dos estudos incluídos

	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Total	Pontuação
Agrawal <i>et al.</i> , 2021	★★★★	★★	★★★	★★★★★★ (9)	Alta qualidade
Beiske, AG <i>et al.</i> , 2009	★★★★	*	★★	★★★★★★ (7)	Alta qualidade
Buhmann <i>et al.</i> , 2017	★★★★	*	★★	★★★★★★ (7)	Alta qualidade
Camacho-Conde & Campos-Arillo, 2020	★★★★	*	★★★	★★★★★★ (8)	Alta qualidade
Camargo <i>et al.</i> , 2022	★★★★	*	★★	★★★★★★ (7)	Alta qualidade
De Mattos <i>et al.</i> , 2019	★★★★	*	*	★★★★★ (6)	Qualidade moderada
Defázio <i>et al.</i> , 2017	★★★★	★★	★★	★★★★★★ (8)	Alta qualidade
Fu <i>et al.</i> , 2018	★★★★	*	★★	★★★★★★ (7)	Alta qualidade
Hirsi <i>et al.</i> , 2019	★★★★	*	★★	★★★★★★ (7)	Alta qualidade
Lee, MA <i>et al.</i> , 2006	★★★★	*	*	★★★★★ (6)	Qualidade moderada
Letro, GH <i>et al.</i> , 2009	★★★★	*	*	★★★★★ (6)	Qualidade moderada
Lien <i>et al.</i> , 2017	★★★★	*	★★	★★★★★★ (7)	Alta qualidade
Naisby <i>et al.</i> , 2021	★★★★	★★	★★	★★★★★★ (8)	Alta qualidade
Nègre-Pagès <i>et al.</i> , 2008	★★★★	*	★★	★★★★★★ (7)	Alta qualidade
O'Neill <i>et al.</i> , 2021	★★★★	*	★★	★★★★★★ (7)	Alta qualidade
Ozturk e Kocer, 2018	★★★★	*	*	★★★★★ (6)	Qualidade moderada
Ozturk, EA <i>et al.</i> , 2015	★★★★	*	*	★★★★★ (6)	Qualidade moderada
Polidório <i>et al.</i> , 2009	★★★★	*	*	★★★★★ (6)	Qualidade moderada
Prell <i>et al.</i> , 2021	★★★★	*	★★	★★★★★★ (7)	Alta qualidade
Rana <i>et al.</i> , 2018	★★★★	*	*	★★★★★ (6)	Qualidade moderada
Shiraishi <i>et al.</i> , 2016	★★★★	*	★★	★★★★★★ (7)	Alta qualidade
Silva, Elton Gomes da <i>et al.</i> , 2008	★★★★	*	*	★★★★★ (6)	Qualidade moderada
Silverdale <i>et al.</i> , 2018	★★★★	*	*	★★★★★★	Alta qualidade

Skogar, O. <i>et al.</i> , 2012	★★★★	*	*	(7) ★★★★★	Qualidade moderada
Tinazzi, M. 2006	★★★★	*	*	(6) ★★★★★	Qualidade moderada
Valkovic, <i>et al.</i> , 2015	★★★★	*	*	(6) ★★★★★	Qualidade moderada

3.4 Caracterização dos estudos incluídos

Os 26 estudos incluídos compreenderam pacientes com diagnóstico de DP realizados em diversos países: Índia, Espanha, Suécia, Itália, Noruega, Alemanha, França, Brasil, Canadá, Etiópia, Inglaterra, Turquia, China e Japão, em hospitais, centro de reabilitação e ambiente domiciliar. Entre os estudos observacionais incluídos, 20 foram classificados como transversais (Agrawal *et al.*, 2021; Beiske *et al.*, 2009; Buhmann *et al.*, 2017; Camacho-Conde e Campos-Arillo, 2020; Camargo *et al.*, 2022; Defazio *et al.*, 2017; Fu *et al.*, 2018; Gomes Da Silva *et al.*, 2008; Hirsi *et al.*, 2019; Lee *et al.*, 2006a; Mattos, de *et al.*, 2019; Nègre-Pagès *et al.*, 2008; O'Neill *et al.*, 2021; Ozturk *et al.*, 2017; Polidorio, Loth e Carrilho, 2009; Prell *et al.*, 2021; Rana *et al.*, 2018; Skogar *et al.*, 2012; Tinazzi *et al.*, 2006a; Valkovic *et al.*, 2015). Além disso, 2 estudos retrospectivos de coorte (Lien *et al.*, 2017; Shiraishi *et al.*, 2016), e 2 estudos prospectivos (Letro, Quagliato e Viana, 2009; Ozturk e Kocer, 2018), 1 estudo longitudinal (Naisby *et al.*, 2021) e 1 estudo detalhado clínico (Silverdale *et al.*, 2018). A caracterização dos estudos incluídos é apresentada na Tabela 3.

3.5 Características da amostra

O tamanho da amostra teve um total de 5870 participantes, e variou com estudos que incluíram de 21 a 2450 participantes. Pacientes de ambos os sexos, com maior prevalência para o sexo masculino com 3955 participantes em comparação ao sexo feminino com 2393 participantes. Quanto ao estadiamento da doença, a maioria dos estudos tiveram como participantes pacientes no estágio 2 da Escala de Hoehn e Yahr para DP, onde os sintomas motores se agravam, afetam um lado do corpo, mas mantêm independência nas atividades diárias (Hoehn; Yahr, 1967).

Tabela 2 - Características de estudos de dor na DP

Autor e ano	N	Homens	Mulheres	Base de Dados	Estágio da DP (Hoehn & Yahr)	País	Tipo de Estudo
Agrawal <i>et al.</i> , 2021	100	73	27	PubMed®	2,5	Índia	Transversal
Beiske , AG <i>et al</i> , 2009	176	104	72	PubMed®	2,11	Noruega	Transversal
Buhmann <i>et al.</i> , 2017	178	110	68	PubMed®	2,75	Alemanha	Transversal
Camacho-Conde & Campos- Arillo , 2020	250	110	140	PubMed®	2,56	Espanha	Transversal
Camargo <i>et al.</i> , 2022	21	11	10	PubMed®	2,35	Brasil	Transversal
De Mattos <i>et al.</i> , 2019	54	25	14	PubMed®	2,25	Brasil	Transversal
Defázio <i>et al.</i> , 2017	321	190	131	PubMed®	1,9	Itália	Transversal
Fu <i>et al.</i> , 2018	144	94	50	PubMed®	2,5	China	Transversal
Hirsi <i>et al.</i> , 2019	103	65	38	PubMed®	2	Etiópia	Transversal

Lee, MA <i>et al</i> , 2006	123	96	27	PubMed®	2,7	Inglaterra	Transversal
Letro, GH <i>et al</i> , 2009	50	30	20	PubMed®	/	Brasil	Prospectivo
Lien <i>et al.</i> , 2017	490 (DP), 1960 (grupo control)	273 (DP), 1092 (grupo control)	217 (DP), 868 (grupo control)	PubMed®	/	Taiwan	Retrospectivo Coorte
Naisby <i>et al.</i> , 2021	154 (DP), 99 (grupo control)	99 (DP), 54 (grupo control)	55 (DP), 45 (grupo control)	PubMed®	2	Inglaterra	Longitudinal
Nègre-Pagès <i>et al.</i> , 2008	450 (DP), 98 (grupo control)	254	196	PubMed®	2,4	França	Transversal
O'Neill <i>et al.</i> , 2021	1916	1272	685	PubMed®	/	Inglaterra	Transversal
Ozturk & Kocer , 2018	168 (DP), 179 (grupo control)	102 (DP), 106 (grupo control)	66 (DP), 69 (grupo control)	PubMed®	2,25	Peru	Prospectivo coorte
Ozturk , EA <i>et al</i> , 2015	113	68	45	PubMed®	2,27	Peru	Transversal
Polidório <i>et al.</i> , 2009	15 (DP), 15 (grupo control)	11 (DP), 3 (grupo control)	(DP), 12 (grupo control)	PubMed®	/	Brasil	Transversal
Prell <i>et al.</i> , 2021	52	32	20	PubMed®	3	Alemanha	Transversal
Rana <i>et al.</i> , 2018	100 (DP), 100 (grupo control)	66 (DP), 66 (grupo control)	34 (DP), 34 (grupo control)	PubMed®	/	Canadá	Transversal

Shiraishi <i>et al.</i> , 2016	21 (DP com lombalgia crônica), 31 (grupo controle DP sem lombalgia crônica)	6 (DP com lombalgia crônica), 17 (grupo controle) DP sem lombalgia crônica)	15 (DP com lombalgia crônica), 14 (grupo controle DP sem lombalgia crônica)	PubMed®	3,5 (DP com lombalgia crônica), 2,7 (grupo controle DP sem lombalgia crônica)	Japão	Retrospectivo Coorte
Silva, Elton Gomes da <i>et al</i> , 2008	50	34	18	PubMed®	/	Brasil	Transversal
Silverdale <i>et al.</i> , 2018	1957	1271	686	PubMed®	/	Inglaterra	Detalhado clínico
Skogar , O. <i>et al</i> , 2012	45	16	29	PubMed®	2	Suécia	Transversal
Tinazzi , M. 2006	117	50	67	PubMed®	/	Itália	Transversal
Valkovic , <i>et al.</i> , 2015	100	50	50	PubMed®	2,6	Eslováquia	Transversal
Beiske , AG <i>et al</i> , 2009	176	104	72	PubMed®	2,11	Noruega	Transversal
	N = 5870	N = 3955	N = 2393		Média: 2,39		

DP - Doença de Parkinson.

O desfecho localização da dor em regiões corporais foi encontrado em apenas 14 artigos, com uma variedade de locais de dor mencionados, incorporados na Tabela 3. Os estudos identificaram uma ampla diversidade de regiões corporais dolorosas, frequentemente relatada pelos pacientes com DP, sendo elas: membros inferiores, membros superiores, ombros, região cervical, região lombar, entre outros. Os resultados de Nègre-Pagès *et al.* (2008) mostraram que a dor nas extremidades inferiores foi uma queixa frequente, ao relatar que 67% dos participantes a experimentaram. Além disso, a região dos membros inferiores e a região cervical/ombros foram apontadas em De Mattos *et al.* (2019), com uma proporção de 33%. Outras áreas de dor comuns incluíram a coluna lombar, mencionada por Silverdale *et al.* (2018) e Lien *et al.* (2017). A dor na coluna também foi relatada por Camargo *et al.* (2022), Camacho-Conde & Campos-Arillo (2020) e Shiraishi *et al.* (2016), com diferentes porcentagens de ocorrência. Além disso, dores em várias regiões do corpo, como coluna cervical, ombros, braços, pernas e pés, foram observadas em pacientes com DP também pelos estudos de Defazio *et al.* (2017), Lee, M. A. *et al.* (2006) e Ozturk, E. A. *et al.* (2015).

A classificação da dor em pacientes com DP foi abordada em 21 artigos (Tabela 3). Esses dados destacam que a dor musculoesquelética é uma das classificações de dor mais prevalentes entre os pacientes com DP. Silverdale *et al.* (2018) relataram uma ampla variedade de categorias de dor, incluindo musculoesquelética (66%), radicular (34%), distônica (16%), dor generalizada *OFF* (9%), discinética (10%), abdominal inferior (16%), visceral (16%), central (27%), e síndrome das pernas inquietas (23%). Esses estudos refletem não apenas a predominância da dor musculoesquelética, mas também a complexidade da experiência de dor em pacientes com DP. De Mattos *et al.* (2019), Hirsi *et al.* (2019), Silverdale *et al.* (2018), Lien *et al.* (2017), Camargo *et al.* (2022), e Agrawal *et al.* (2021) citaram especificamente a dor musculoesquelética. De Mattos *et al.* (2019) encontrou uma prevalência alarmante de 81,5%, enquanto Silverdale *et al.* (2018) relatou uma taxa de 66% de dor musculoesquelética entre os pacientes com DP. Camargo *et al.* (2022) também confirmou uma alta prevalência, registrando 66,7%. Esses resultados enfatizam a necessidade de reconhecer e abordar a dor musculoesquelética como uma parte fundamental na gestão da DP. Além disso, a dor diretamente relacionada à DP é outra classificação comum, como evidenciado por Buhmann *et al.* (2017), que apontou que a DP foi mencionada como a principal causa de dor em 53% dos casos.

O estudo de Nègre-Pagès *et al.* (2008) também apresentou uma subdivisão entre "DP-dor" relacionada à dor causada ou agravada pela própria doença, e "dor-não-DP" referindo-se à dor associada a causas distintas da DP. De forma semelhante, Tinazzi, M. *et al.* (2006) realizou uma subdivisão em dor distônica (n= 19) e não distônica, na qual a dor musculoesquelética foi classificada como parte desta última categoria (n= 28). Além disso, a dor radicular e a dor distônica também foram identificadas em vários estudos, o que destaca a complexidade da experiência de dor nessa população. Por outro lado, Rana *et al.* (2018) exploraram características descritivas da dor, categorizando-a com termos como pulsante, dolorida, exaustiva, cansativa, penetrante, persistente, miserável e insuportável.

A prevalência da dor em pacientes com DP variou amplamente nos estudos analisados. A prevalência média da dor em pacientes com DP, com base nos dados de 24 dos 26 estudos incluídos é de aproximadamente 67.36%, os dados foram apresentados em 24 artigos (Tabela 3). Entre os estudos com as maiores taxas de prevalência, Buhmann *et al.* (2017) documentaram a mais alta, com 95,4% dos pacientes com DP relatando dor. Hirsi *et al.* (2019) também observaram uma alta taxa de 84%, seguidos por De Mattos *et al.* (2019), com 70,3%, e Agrawal *et al.* (2021), com uma prevalência de 70%. Enquanto, os estudos com as menores taxas de prevalência incluíram Skogar, O. *et al.* (2011), com 33%, Polidorio *et al.* (2009), relatou 53% para pacientes com DP e 7% para o grupo controle sem DP, Ozturk & Kocer (2018), com 48,20%, e Shiraishi *et al.* (2016), que observou uma prevalência de 40,3%. Tal diversidade entre os resultados destaca a variabilidade na experiência da dor entre os pacientes com DP e enfatiza a necessidade de uma abordagem individualizada no manejo dessa condição.

A intensidade da dor em pacientes com DP por descrita em 16 artigos (Tabela 3). As pontuações médias variaram entre moderada a severa. Tal desfecho foi investigado com o uso de diferentes escalas, tais como: Escala Visual Analógica (EVA), KPPS (King's Parkinson's Pain Scale), SFMPQ (Short-Form McGill Pain Questionnaire) e o item 21 da SF-36 (Short Form Health Survey). Nègre-Pagès *et al.* (2008) relataram que a dor relacionada à DP (DP-dor) era mais intensa do que a dor não relacionada à DP, com uma média de 6,5 na Escala Visual Analógica (EVA). Em contraste, De Mattos *et al.* (2019) descreveram a intensidade da dor como leve a moderada. Silverdale *et al.* (2018) relataram que 42% dos participantes experimentaram dor de moderada a grave, enquanto outros estudos a classificaram

como moderada, como Hirsi *et al.* (2019) e Ozturk & Kocer (2018). No estudo de Rana *et al.* (2018), os pacientes com DP tinham escores de gravidade da dor significativamente mais altos em comparação com os controles. Fu *et al.* (2018) apresentaram uma média de pontuação de 5,17 na VAS, enquanto Buhmann *et al.* (2017) relataram uma média na escala VAS de 3,6, com uma pontuação máxima de 5,0. Camacho-Conde & Campos-Arillo (2020) registraram uma pontuação média de 61,00 na VAS. Skogar, O. *et al.* (2012) descreveram uma média de 7,8, indicando dor severa, ao passo que Tinazzi, M. (2006) relataram uma média de pontuação de 54,37 na mesma escala. Já Agrawal *et al.* (2021) optaram por utilizar a *King's Parkinson's Pain Scale* (KPPS), obtendo uma média de 5,23. Por outro lado, Prell *et al.* (2021) relataram que 60,8% dos pacientes com DP têm dor de intensidade moderada, severa ou muito severa, com base na avaliação do item 21 da SF-36. A variação na intensidade da dor e a diversidade de instrumentos de avaliação em pacientes com DP enfatizam a importância de considerar a especificidade da avaliação e o tratamento individualizado da dor nessa população.

A frequência da dor em pacientes com DP exibe uma grande diversidade, e é apresentada por 12 artigos (Tabela 3). De acordo com De Mattos *et al.* (2019), uma parcela significativa da população (70,3%) relatou a presença de dor no mês anterior ao estudo, com 48,2% experimentando dor nas últimas 24 horas. Hirsi *et al.* (2019) observaram uma frequência de dor definida como “frequentemente” (1 vez por semana). Fu *et al.* (2018) mencionaram a dor como de frequência moderada, no entanto, não forneceram uma definição mais precisa do que foi considerado como “moderada”. No entanto, Buhmann *et al.* (2017) destacaram que a dor persistiu por um período considerável, com 91% dos pacientes afetados relataram dor por pelo menos 6 meses. Prell *et al.* (2021) encontraram dor nas últimas 4 semanas, enquanto Naisby *et al.* (2021) notaram a ocorrência de dor ao longo de um período de 6 anos. Camacho-Conde & Campos-Arillo (2020) relataram que a dor era mais frequente quando os pacientes estavam em estados “OFF” da medicação antiparkinsoniana. No entanto, outros estudos, como Nègre-Pagès *et al.* (2008), Polidorio *et al.* (2009), Silverdale *et al.* (2018), Ozturk & Kocer (2018), Lien *et al.* (2017), Camargo *et al.* (2022), Agrawal *et al.* (2021), O'Neill *et al.* (2021) e Valkovic, P. (2015), não forneceram informações específicas sobre a frequência da dor em pacientes com DP.

Tabela 3 – Localização , classificação , prevalência , intensidade e frequência da dor na DP

Autor e ano	Localização de dor na DP	Classificação da dor na DP	Prevalência da dor na DP (%)	Intensidade da dor na DP	Frequência da dor na DP
Nègre-Pagès <i>et al</i> 2008	Membros inferiores (67%)	DP- dor (causada ou agravado por DP) e dor não-DP (dor relacionada para outra causa além da DP)	61,8%	6,5	DP- dor: era piorou com mais frequência durante episódios OFF e melhorou por drogas antiparkinsonianas.
De Mattos <i>et al.</i> , 2019	Membros inferiores (33,0%) e ombros / região cervical (31,0%)	Musculoesquelética (81,5%)	70,3%	Leve para moderado	A maioria dos indivíduos 70,3% relataram dor no precedente mês, e 48,2% sentiram dor nas 24 horas anteriores.
Hirsi <i>et al.</i> , 2019	/	Musculoesquelética, dor visceral, distonia off , dor central, dor radicular, queimação nos membros	84%	moderada	Frequentemente (1/ semana)
Rana <i>et al.</i> , 2018	/	Latejante , exaustivo , cansativo , penetrante , irritante , miserável e insuportável .	60%-85%	Pacientes com DP tiveram pontuações significativamente mais altas de intensidade da dor em comparação ao grupo controle	Frequentemente (1/ semana)

Silverdale <i>et al.</i> , 2018	/	Musculoesquelética (66%), dor radicular (34%), dor distônica (16%), dor OFF generalizada (9%), dor discinética (10%), dor abdominal inferior (16%), dor visceral (16%), dor central (27%) e síndrome das pernas inquietas (23%).	85%	moderado para forte	1648 de participantes registraram do SFMPQ (85%) relataram dor em o momento da avaliação.
Ozturk & Kocer , 2018	Dor lombar _	Dor lombar crônica _	48,20%	EVA 6.0	/
Fu <i>et al.</i> , 2018	Membros inferiores e superiores, coluna lombar, ombros, abdômen , coluna torácica, cabeça, coluna cervical.	Dor musculoesquelética, dor distônica, dor neuropática, dor central, dor acatisia/ desconforto , e outros tipos de dor	52,1%	EVA 5.17	Moderada
Defázio <i>et al.</i> , 2017	Coluna cervical (10%), ombro (18%), braço (13%), coluna lombar (26%) ou perna / pé (33%)	Dor distônica, dor muscular, dor artrálgica, dor neuropática periférica, dor neuropática central	56%	/	56% relataram terem sentido dor por pelo menos 3 meses
Lien <i>et al.</i> , 2017	Dor lombar , dor nas costas e dor na pélvis	Dor musculoesquelética	/	/	/

Buhmann <i>et al.</i> , 2017	Coluna (71%/64%), articulações (52%/49%)	Dor relacionada a DP (53%)	95,4%	EVA 3.6 média e 5,0 como máximo .	A dor durou pelo menos pelo menos 6 meses em 91% dos pacientes afetados .
Shiraishi <i>et al.</i> , 2016	Dor lombar (40,3%)	Dor lombar crônica (40,3%)	40,3%	/	/
Camargo <i>et al.</i> , 2022	Pernas (47,6%), braços (23,8%)	Nociceptivo , musculoesquelético (66,7%) e distônico (4,8%)	crônica em pacientes com DP	/	/
Agrawal <i>et al.</i> , 2021	/	Musculoesquelética (53%), dor relacionada para flutuações (35%) e dor noturna (27%)	70%	KPPS: 5,23	/
Prell <i>et al.</i> , 2021	/	/	/	(SF-36 – item 21) 60,8% relataram moderado ou muito forte	Dor durante o últimas 4 semanas
O'Neill <i>et al.</i> , 2021	Orofacial	Síndrome de queimação da boca, dor ao mastigar , dor ao ranger	7,3%	/	/
Naisby <i>et al.</i> , 2021	Articulações e muscular.	Dor inespecífica	29 e 45% de pessoas com DP relataram dor inespecífica.	/	6 anos

Camacho-Conde & Campos- Arillo , 2020	Coluna (60%), pernas (55%)	Elétrica (64%), coceira (4%)	82%	EVA 61,00	“OFF” (36%), dor constante (28%).
Polidório <i>et al.</i> , 2009	/	/	53% (DP); 7% (grupo controle);	/	/
Beiske , AG <i>et al</i> , 2009	Musculoesquelética (70%), Dor distônica (40%), Dor neuropática radicular (20%), Dor neuropática central (10 %)	Subgrupos de dor crônica : musculoesquelética (89,0%), radicular/ periférica neuropática (31,5%), distônica (15,1%), parkinsoniana central (4,1%)	83%	EVA 54,3	12 (16,4%) tiveram dor anterior ao diagnóstico da DP
Lee, MA e outros, 2006	Coluna (63,6%), Neuropática (17,0%), Articulação (48,9%), Cabeça (13,2%), Abdômen (9,4%), Traumático (3,8%), Pós- cirurgica (8,5%), infecciosa (1,9%), outros (15,9%)	/	78,9%	5.01	/
Letro, GH <i>et al</i> , 2008	Coluna Lombar (50%), Coluna torácica (66,7%)	/	80%	/	/

Ozturk , EA <i>et al</i> , 2015	Pernas , Coluna Lombar, pés , braços , Coluna Cervical e mãos	Nociceptiva e neuropática	85%	EVA 38,9	/
Silva, Elton Gomes da <i>et al</i> , 2008	/	/	54%	/	/
Skogar , O. <i>et al</i> , 2011	/	Musculoesquelético , distônico , central e dor acatítica	/	7,8	/
Tinazzi , M. 2006	/	Musculoesquelético (89%), radicular/ periférico neuropática (31,5%), distônica (15,1%), parkinsoniana central (4,1%)	64,6%	EVA 54,37	dor crônica 64,6%
Valkovic , <i>et al</i> . 2014	/	Musculoesquelética (41%), dor radicular (27%), dor neuropática central (22%), dor distônica (17%) e outras dores (dor lombar não radicular , dor artrítica e visceral) (24%)	76%	/	/

KPPS – King’s Parkinson Scale; DP - Doença de Parkinson; SF-36 - Questionário de Qualidade de Vida; SFMPQ - The short-form McGill Pain Questionnaire; EVA - Escala Visual Analógica.

4. DISCUSSÃO

O presente estudo identificou 26 estudos que abordaram a caracterização da dor em pacientes com DP, abrange aspectos como prevalência, localização corporal, intensidade, frequência e classificação da dor nessa população. A análise das características da dor revelou uma diversidade de locais afetados, inclui: membros inferiores, membros superiores, ombros, região cervical e lombar. A dor musculoesquelética foi a classificação mais prevalente, seguida por dor relacionada à DP, dor radicular e dor distônica, o que demonstra uma falta de padronização na classificação da dor. A prevalência da dor variou amplamente, com algumas pesquisas com taxas superiores a 90%, enquanto outras apresentaram taxas mais baixas, o que destaca a complexidade dessa experiência na DP. A intensidade da dor foi avaliada por diferentes escalas, com intensidade leve, moderada ou severa. Quanto à frequência da dor, os resultados variaram entre os estudos, com relatos de dor diariamente e semanalmente.

A análise dos participantes incluídos nos estudos revela uma amostra considerável, com um total de 5870 participantes. Isso sugere que a pesquisa sobre a relação entre DP e dor é abrangente e envolve uma amostra significativa da população. É importante notar que a maioria dos estudos incluiu participantes de ambos os sexos, com uma predominância de homens ($n = 3955$) em comparação com mulheres ($n = 2393$). Isto pode ser devido à diferença na prevalência da DP entre os sexos, com uma incidência maior em homens. Além disso, a maioria dos estudos envolveu pacientes no estágio 2 da Escala de Hoehn e Yahr, mas os pacientes ainda mantinham independência nas atividades diárias. Isso sugere que a dor é uma preocupação significativa mesmo nos estágios iniciais da DP, o que tem implicações importantes para o diagnóstico e tratamento. Pois a dor tem sido um sintoma não motor prevalente na DP desde os estágios iniciais da doença (Heinzel *et al.*, 2019), e está associada a uma considerável incapacidade funcional. Embora tenha sido estudada em diversos trabalhos, ainda é necessário estabelecer um consenso sólido para caracterizá-la nessa população. A criação desse consenso simplificaria a abordagem clínica e teria um impacto positivo no tratamento da dor em pacientes com DP.

A dor em pacientes com DP pode manifestar-se em várias regiões corporais, ao revelar uma notável heterogeneidade nos resultados quanto às áreas mais

afetadas por essa condição (Tabela 3). A diversidade de locais de dor mencionados, abrange: membros inferiores, membros superiores, ombros, região cervical, região lombar e outros. Adicionalmente, a frequência da dor em diferentes regiões corporais varia entre os estudos, em grande parte devido às diferentes abordagens de coleta de dados empregadas. Por exemplo, por Buhmann, C. *et al* (2017) os principais pontos de dor se localizavam na coluna e nas demais articulações, enquanto Tinazzi, M. *et al* (2006) separa o resultado em distônico e não distônico, sendo o pé e a coluna lombar as regiões mais acometidas respectivamente. Essas discrepâncias nos resultados ressaltam a importância da avaliação e do tratamento da dor em diversas áreas do corpo de pacientes com DP, pois ela pode ter um impacto significativo em sua qualidade de vida. Portanto, a presente revisão aborda as regiões corporais afetadas pela dor na DP em complemento a outra revisão de literatura onde tais aspectos não são abordados (Marques, A. e Brefel-Courbon, 2021).

A classificação da dor em pacientes com DP emerge como uma questão pouco definida. Conforme Ford (2010), existem cinco subgrupos distintos: dor musculoesquelética, dor neuropática/radicular, dor central ou primária e dor relacionada à acatisia (inquietação), sendo esta última a classificação predominante na literatura. No entanto, os estudos incluídos nesta revisão pouco utilizaram desta classificação e apresentaram novos pontos de vista. Neste estudo, observou-se que apenas dois artigos, conduzidos por Beiske, A.G. *et al* (2009) e O'Neill *et al.* (2021), adotaram essa classificação de maneira integral. No entanto, é crucial destacar que divergências significativas foram identificadas em outros estudos. Por exemplo, Tinazzi *et al.* (2006) subdividiram a dor em "distônica," relacionada a espasmos que desencadeiam torções ou posturas anormais, e "não distônica," associada à dor musculoesquelética. Outros estudos, como os de Valkovic, P. *et al* (2015) e Ozturk, E.A. *et al* (2016), expandiram ainda mais essa classificação, ao incluírem subtipos como dor visceral, dor de cabeça e dores simultâneas. No entanto, uma constante que uniu todos os estudos foi a alta prevalência da dor musculoesquelética em pacientes com DP, corroborando com a definição de Ford (2010) e sua relação com rigidez, acinesia parkinsoniana, tensão muscular e câibras nessa população. No entanto, Rana *et al.* (2018) explorou detalhadamente as características descritivas da dor, categorizando-a com termos como pulsante, dolorida, exaustiva, cansativa, penetrante, persistente, miserável e insuportável, ampliando nossa compreensão das nuances da dor na DP. Outro fator importante é a presença de múltiplos subtipos de

dor em um mesmo paciente que adiciona complexidade à compreensão da multifatorialidade dor na DP.

A prevalência da dor na DP varia consideravelmente entre os estudos analisados, porém mantem uma média de 67.36%. Beiske, A. G. *et al* (2009) relataram uma taxa de prevalência de dor de 83%, enquanto Buhmann, C. *et al* encontraram a mais alta prevalência, com 95,4%, com uma amostra substancial de 176 a 178 participantes, respectivamente. Em contraste, Skogar, O. *et al* (2012) identificaram a menor taxa de prevalência, registrando 33%, embora com uma amostra menor, de 45 participantes. Os demais estudos variaram em suas taxas de prevalência da dor na DP, situando-se entre 54% e 85%. A diferença significativa entre esses resultados, especialmente nos estudos de Buhmann, C. *et al*, com uma amostra ampla, e Skogar, O. *et al* (2012), com uma amostra menor e uma prevalência mais baixa, pode ser atribuída a vários fatores, principalmente variações nas metodologias de avaliação. O tratamento da dor na DP deve ser conduzido por vias clínicas multidisciplinares que incluam abordagens farmacológicas e não farmacológicas integradas, como a reabilitação (Geroin *et al.*, 2016). Portanto é crucial enfatizar que a prevalência da dor na DP é significativamente maior do que na população em geral (GOLDBERG; MCGEE, 2011; BREIVIK; COLLETT; VENTAFRIDDA; COHEN *et al.*, 2006). Pois como também demonstrado por Beiske *et al.* (2009) os sintomas de dor são frequentemente negligenciados pelos clínicos, o que resulta no fato de que 50% dos pacientes com DP não recebem tratamento medicamentoso ou fisioterapia adequada.

Portanto, a implementação de abordagens multidisciplinares e multifatoriais é essencial para enfrentar essa realidade e garantir um tratamento eficaz da dor na DP.

A intensidade da dor em pacientes com DP apresenta variações significativas entre estudos, ao destacar a necessidade de uma abordagem personalizada no seu tratamento. Alguns estudos relatam níveis de dor de moderados a intensos, enquanto outros indicam dor leve a moderada. Essa diversidade pode ser atribuída às diferenças na população estudada, nos métodos de avaliação da dor e nas características clínicas dos pacientes. Beiske, A.G. *et al* (2009) e Valkovic, P. *et al* (2015) utilizaram o The Brief Pain Inventory (BPI) para medir a intensidade média da dor. Valkovic, P. *et al* (2015) identificaram uma maior intensidade de dor nas mulheres, com médias que variam de 2,18 (para dor atual) a 4,10 (para média de dor na semana passada), o que ressalta a importância do sexo feminino como fator de risco associado à dor na DP, juntamente com discinesia, anormalidades posturais, complicações

motoras e depressão (MARQUES; BREFEL-COURBON, 2021b). No entanto, ao observar que a relação entre a dor e a progressão da DP é inconsistente nos estudos, com algumas evidências que sugerem que a dor pode estar presente desde as fases iniciais da doença, acentuando a complexidade desse sintoma na população de pacientes com DP (MARQUES; BREFEL-COURBON, 2021b). No entanto, a heterogeneidade nas amostras e nos instrumentos de avaliação, que incluem diferentes escalas como a *King's Parkinson's Pain Scale* (KPPS), o questionário *Short Form 36 Health Survey* (SF36) item 21, o Inventário Breve de Dor (BPI), o Questionário de Dor de McGill – Versão Curta (SF-MPQ) e a Escala Visual Analógica (EVA), pode dificultar a comparação direta dos resultados entre os estudos e sua aplicação generalizada na população de pacientes com DP e dor. A avaliação da intensidade da dor em pacientes com DP em diversos estudos revela uma variabilidade de resultados, que abrangem desde dores moderadas até severas, enquanto a frequência da dor também varia consideravelmente, e sugere que a dor na DP pode ser uma preocupação constante para alguns e episódica para outros.

A dor crônica em pacientes com DP é um sintoma complexo e multifatorial, sujeito a variações na intensidade e frequência (Marques, A. e Brefel-Courbon, 2021; Ozturk *et al.*, 2017). No que diz respeito à frequência da dor, De Mattos *et al.* (2019), Hirsi *et al.* (2019), e Prell *et al.* (2021), relataram a presença frequente de dor em pacientes com DP. Os períodos considerados para a avaliação da frequência variaram entre esses estudos, assim como a definição de "frequência" pode variar entre as pesquisas, o que adiciona uma camada de complexidade à interpretação dos resultados. A heterogeneidade nas escalas de medição da dor, nos métodos de avaliação e nas características dos pacientes entre esses estudos torna desafiador comparar diretamente seus resultados. Portanto, é crucial considerar essa diversidade ao analisar a intensidade e frequência da dor em pacientes com DP, e enfatizar a importância de adotar uma abordagem individualizada no tratamento da dor nessa população. Essa abordagem pode levar em conta a ampla gama de experiências de dor relatadas pelos pacientes, e ajudar a melhorar a qualidade de vida e o manejo da dor crônica na DP.

A dor em pacientes com DP pode ocorrer em diferentes períodos de frequência, com por vezes dor no último mês e nas últimas 24 horas (De Mattos *et al.*, 2019), enquanto aproximadamente 56% dos pacientes experimentam dor por pelo menos 3 meses (Defazio *et al.*, 2017). A dor crônica, persistente por pelo menos 6 meses, afeta

91% dos pacientes (Buhmann *et al.*, 2017), e alguns relatam dor constante, especialmente em estados “OFF” (Camacho-Conde & Campos-Arillo, 2020). Além disso, 16.4% dos pacientes já têm dor antes mesmo do diagnóstico de DP (Beiske *et al.*, 2009), e em um estudo, a dor crônica estava presente em 64.6% dos participantes (Tinazzi, 2006). Isso demonstra que a frequência e a duração da dor na DP variam amplamente, ao depender de circunstâncias individuais e da resposta ao tratamento. A relação entre a intensidade e frequência da dor em pacientes com a DP tem implicações significativas para a compreensão da dor crônica nessa população, e ressalta a necessidade de uma abordagem personalizada e abrangente no tratamento da dor na DP.

Apesar da considerável heterogeneidade entre os estudos analisados, que abrangem diferentes metodologias, escalas de avaliação da dor e critérios de inclusão, o que dificulta a comparação direta e a generalização dos resultados. Além disso, a falta de um consenso sólido na classificação da dor na DP e a variação da definição de “frequência” da dor entre os estudos. Essa divergência na definição de frequência adicionou certa complexidade na compreensão da dor crônica na DP. A predominância de participantes no estágio 2 da Escala de Hoehn e Yahr também limita a generalização dos resultados para estágios diferentes da DP. Apesar de a prevalência da dor ter sido extensivamente abordada, uma caracterização mais detalhada dos diferentes tipos de dor e seu impacto na qualidade de vida dos pacientes poderia enriquecer ainda mais a compreensão da dor na DP. Além disso, as limitações deste estudo. A estratégia de busca e escolha de bases de dados adotada pode não ter sido abrangente a toda a literatura relevante sobre o tema, no entanto, foram realizadas adaptações da estratégia para melhor correspondência das bases de dados. No entanto, a quantidade limitada de artigos incluídos e a heterogeneidade dos dados dificultam a comparação e a generalização dos resultados.

5. CONCLUSÃO

Na caracterização da dor em pacientes com DP, os resultados revelam uma diversidade de regiões corporais afetados pela dor, e classificações, com a predominância da dor musculoesquelética, seguida por dor relacionada à DP, dor radicular e dor distônica. Apesar de a prevalência da dor ter variado

consideravelmente entre os estudos, a média permaneceu em torno de 67,36%. A intensidade da dor também variou significativamente, de leve a moderada e intensa. Quanto à frequência da dor, houve uma ampla diversidade, com alguns estudos que relataram dor diária e outros semanal. Apesar do aumento da pesquisa sobre o tema, os dados ainda carecem de demais estudos. Portanto, sugere-se a criação de um consenso que padronize a classificação da dor nesta amostra de participantes e unifique as ferramentas de avaliação, além de direcionar mais pesquisas para esse aspecto. Esses resultados destacam a complexidade da dor na DP, e enfatizam a importância de uma abordagem de tratamento individualizada que leve em consideração as diversas experiências de dor dos pacientes. Além disso, a diversidade nos métodos de avaliação da dor e características dos pacientes destaca a necessidade de precaução na comparação dos resultados entre os estudos. No contexto clínico, essas descobertas oferecem informações importantes para profissionais de saúde que lidam com pacientes com DP, ressalta a importância de reconhecer a dor como um sintoma relevante desde as fases iniciais da doença e ajustar as estratégias de tratamento de acordo com a intensidade, localização e frequência relatadas por cada paciente. A implementação de abordagens multidisciplinares e multifatoriais é essencial para lidar de forma eficaz com a dor crônica na DP e, assim, melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Referências

AGRAWAL, A. K. *et al.* Predictors of pain severity and its impact on quality of life in patients with Parkinson's disease. **Neurology India**, v. 69, n. 4, p. 979–983, 1 jul. 2021.

ANTONINI, A *et al.* Pain in Parkinson's disease: facts and uncertainties. **Eur J Neurol**, v. 25, n. 7, p. 917-e69, 2018.

ANTONINI, A. *et al.* Pain in Parkinson's disease: facts and uncertainties. **European journal of neurology**, v. 25, n. 7, p. 917–924, 1 jul. 2018.

ARMSTRONG, M. J.; OKUN, M. S. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. **JAMA**, v. 323, n. 6, p. 548–560, 11 fev. 2020.

BEISKE, A. G. *et al.* Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. **Pain**, v. 141, n. 1–2, p. 173–177, 2009.

BREIVIK, H. *et al.* Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. **Eur J Pain**, v. 10, n. 4, p. 287–333, 2006.

BROEN, M. P. G. *et al.* Prevalence of pain in Parkinson's disease: a systematic review using the modified QUADAS tool. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 27, n. 4, p. 480–484, abr. 2012.

BROOKE, B. S.; SCHWARTZ, T. A.; PAWLIK, T. M. MOOSE Reporting Guidelines for Meta-analyses of Observational Studies. **JAMA surgery**, v. 156, n. 8, p. 787–788, 1 ago. 2021.

BUHMANN, C. *et al.* Pain in Parkinson disease: a cross-sectional survey of its prevalence, specifics, and therapy. **J Neurol**, v. 264, n. 4, p. 758–769, 2017.

CAMACHO-CONDE, J. A.; CAMPOS-ARILLO, V. M. The phenomenology of pain in Parkinson's disease. **Korean Journal of Pain**, v. 33, n. 1, p. 90–96, 2020.

CAMARGO, C. H. F. *et al.* Chronic Pain And Levodopa Therapy in Parkinson's Disease Patients. **The Open Neurology Journal**, v. 16, n. 1, 30 nov. 2022.

CAMARGOS, A. C. R. *et al.* O impacto da doença de parkinson na qualidade de vida: uma revisão de literatura. **Braz. j. phys. ther. (Impr.)**, v. 8, n. 3, p. 267–272, 2004.

CHOI, S.-M. *et al.* Impact of pain and pain subtypes on the quality of life of patients with Parkinson's disease. **J Clin Neurosci**, v. 45, p. 105–109, 2017.

DEEB, W.; NOZILE-FIRTH, K.; OKUN, M. S. Parkinson's disease: Diagnosis and appreciation of comorbidities. **Handbook of clinical neurology**, v. 167, p. 257–277, 1 jan. 2019.

DEFAZIO, G. *et al.* Relationship between pain and motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease. **Eur J Neurol**, v. 24, n. 7, p. 974–980, 2017.

DORSEY, E. R. *et al.* The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. **Journal of Parkinson's disease**, v. 8, n. s1, p. S3–S8, 2018a.

_____. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. **Journal of Parkinson's disease**, v. 8, n. s1, p. S3–S8, 2018b.

FORD, B. Pain in Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 25 Suppl 1, p. S98-103, 2010.

FU, Y. T. *et al.* Pain Correlates with Sleep Disturbances in Parkinson's Disease Patients. **Pain Practice**, v. 18, n. 1, p. 29–37, 1 jan. 2018.

GANDOLFI, M. *et al.* Understanding and Treating Pain Syndromes in Parkinson's Disease. **International review of neurobiology**, v. 134, p. 827–858, 2017.

GOLDBERG, D. S.; MCGEE, S. J. Pain as a global public health priority. **BMC public health**, v. 11, 2011.

GOMES DA SILVA, E. *et al.* **Analysis of 50 cases in a clinic of movement disorders** *Arq Neuropsiquiatr.* [s.l.: s.n.].

HAWKES, C. H.; TREDICI, K. DEL; BRAAK, H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. **Neuropathology and applied neurobiology**, v. 33, n. 6, p. 599–614, dez. 2007.

HEINZEL, S. *et al.* **Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease** *Movement Disorders* John Wiley and Sons Inc., , 1 out. 2019.

HESS, C. W.; OKUN, M. S. Diagnosing Parkinson Disease. **Continuum (Minneapolis, Minn.)**, v. 22, n. 4 Movement Disorders, p. 1047–1063, 1 ago. 2016.

HIRSI, J. O. *et al.* Prevalence of pain in patients with Parkinson's disease in Addis Ababa, Ethiopia. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 61, p. 214–218, 1 abr. 2019.

HOEHN, M. M.; YAHR, M. D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. **Neurology**, v. 17, n. 5, p. 427–442, 1967.

JANKOVIC, J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 79, n. 4, p. 368–376, 2008.

LEE, M. A. *et al.* A Survey of Pain in Idiopathic Parkinson's Disease. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 32, n. 5, p. 462–469, nov. 2006a.

____. A Survey of Pain in Idiopathic Parkinson's Disease. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 32, n. 5, p. 462–469, nov. 2006b.

LETRO, G. H.; QUAGLIATO, E. M. A. B.; VIANA, M. A. Pain in Parkinson's disease. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 67, n. 3 A, p. 591–594, 2009.

LIEN, W. H. *et al.* Parkinson disease and musculoskeletal pain: An 8-year population-based cohort study. **Pain**, v. 158, n. 7, p. 1234–1240, 1 jul. 2017.

MARQUES, A; BREFEL-COURBON, C. Chronic pain in Parkinson's disease: Clinical and pathophysiological aspects. **Rev Neurol (Paris)**, v. 177, n. 4, p. 394–399, 2021.

MARQUES, A.; BREFEL-COURBON, C. Chronic pain in Parkinson's disease: Clinical and pathophysiological aspects. **Revue Neurologique**, v. 177, n. 4, p. 394–399, 1 abr. 2021.

MATTOS, D. C. DE *et al.* Pain Characteristics and Their Relationship With Motor Dysfunction in Individuals With Parkinson Disease—A Cross-Sectional Study. **Pain Practice**, v. 19, n. 7, p. 732–739, 1 set. 2019.

MOHER, D. *et al.* Guidelines and Guidance Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. [s.d.].

NAISBY, J. *et al.* Trajectories of pain over 6 years in early Parkinson's disease: ICICLE-PD. **Journal of Neurology**, v. 268, n. 12, p. 4759–4767, 1 dez. 2021.

NÈGRE-PAGÈS, L. *et al.* Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. **Mov Disord**, v. 23, n. 10, p. 1361–1369, 2008.

NICHOLAS, M. *et al.* The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. **Pain**, v. 160, n. 1, p. 28–37, 1 jan. 2019.

O'NEILL, F. *et al.* Orofacial pain in 1916 patients with early or moderate Parkinson disease. **PAIN Reports**, v. 6, n. 1, p. e923, 2021.

OU, Z. *et al.* Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability of Parkinson's Disease in 204 Countries/Territories From 1990 to 2019. **Frontiers in public health**, v. 9, 7 dez. 2021.

OZTURK, E. A. *et al.* Chronic pain in Parkinson's disease: Frequency, characteristics, independent factors, and relationship with health-related quality of life. **Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation**, v. 30, n. 1, p. 101–108, 2017.

OZTURK, E. A.; KOCER, B. G. Predictive risk factors for chronic low back pain in Parkinson's disease. **Clin Neurol Neurosurg**, v. 164, p. 190–195, 2018.

PAGE, M. J. *et al.* PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, 29 mar. 2021.

POLIDORIO, M. F.; LOTH, E. A.; CARRILHO, P. E. M. Pain and Parkinson disease in the elderly: impact on quality of life measured by McGill Questionnaire. **Revista Neurociências**, v. 17, n. 3, p. 220–230, 2009.

PRELL, T. *et al.* Pain coping strategies and their association with quality of life in people with Parkinson's disease: A cross-sectional study. **PLoS ONE**, v. 16, n. November, 1 nov. 2021.

RADDER, D. L. M. *et al.* **Physical therapy and occupational therapy in Parkinson's disease** *International Journal of Neuroscience* Taylor and Francis Ltd, , 3 out. 2017.

RANA, A. Q. *et al.* Negative impact of severity of pain on mood, social life and general activity in Parkinson's disease. **Neurological Research**, v. 40, n. 12, p. 1054–1059, 2 dez. 2018.

ROH, J. H. *et al.* The relationship of pain and health-related quality of life in Korean patients with Parkinson's disease. **Acta neurologica Scandinavica**, v. 119, n. 6, p. 397–403, jun. 2009.

SHIRAISHI, M. *et al.* Contribution of Musculoskeletal Disorders to Chronic Lumbago in Parkinson's Disease. **Advances in Parkinson's Disease**, v. 05, n. 03, p. 61–66, 2016.

SILVERDALE, M. A. *et al.* A detailed clinical study of pain in 1957 participants with early/moderate Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 56, p. 27–32, 1 nov. 2018.

SKOGAR, Ö. *et al.* Parkinson's disease patients' subjective descriptions of characteristics of chronic pain, sleeping patterns and health-related quality of life. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 8, p. 435, 11 out. 2012.

TINAZZI, M. *et al.* Pain and motor complications in Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 77, n. 7, p. 822–825, 2006a.

_____. Pain and motor complications in Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 77, n. 7, p. 822–825, jul. 2006b.

TOLOSA, E. *et al.* Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. **The Lancet. Neurology**, v. 20, n. 5, p. 385–397, 1 maio 2021.

TREEDE, R. D. *et al.* A classification of chronic pain for ICD-11. **Pain**, v. 156, n. 6, p. 1003–1007, 2015.

TYSNES, O. B.; STORSTEIN, A. Epidemiology of Parkinson's disease. **Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)**, v. 124, n. 8, p. 901–905, 1 ago. 2017a.

____. **Epidemiology of Parkinson's disease** *Journal of Neural Transmission* Springer-Verlag Wien, , 1 ago. 2017b.

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

WASNER, G.; DEUSCHL, G. Pains in Parkinson disease--many syndromes under one umbrella. **Nat Rev Neurol**, v. 8, n. 5, p. 284–294, 2012.

WELLS, G.; SHEA, B.; O'CONNELL, J. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing The Quality of Nonrandomised Studies in Meta-analyses. **Ottawa Health Research Institute Web site**, v. 7, 1 jan. 2014.

ZHONG, Q. Q.; ZHU, F. Trends in Prevalence Cases and Disability-Adjusted Life-Years of Parkinson's Disease: Findings from the Global Burden of Disease Study 2019. **Neuroepidemiology**, v. 56, n. 4, p. 261–270, 2022.

ZUUREN, E. J. VAN; FEDOROWICZ, Z. Moose on the loose: checklist for meta-analyses of observational studies. **British Journal of Dermatology**, v. 175, n. 5, p. 853–854, 2016.

Adicionais

ADICIONAL I - MOOSE (Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology) Checklist.

Reporting Criteria	Reported (Yes/No)	Reported on Page No.
Reporting of Background		
Problem definition	Yes	16-18
Hypothesis statement	Yes	17
Description of Study Outcome(s)	Yes	17-18
Type of exposure or intervention used	Not applicable	
Type of study design used	Yes	21-22
Study population	Yes	21-22
Reporting of Search Strategy		
Qualifications of searchers (eg, librarians and investigators)	Not applicable	
Search strategy, including time period included in the synthesis and keywords	Yes	21-22
Effort to include all available studies, including contact with authors	Not applicable	
Databases and registries searched	Yes	21-22
Search software used, name and version, including special features used (eg, explosion)	Not applicable	
Use of hand searching (eg, reference lists of obtained articles)	Yes	21-22
List of citations located and those excluded, including justification	Yes	21-23
Method for addressing articles published in languages other than English	Not applicable	
Method of handling abstracts and unpublished studies	Not applicable	
Description of any contact with authors	Not applicable	
Reporting of Methods		
Description of relevance or appropriateness of studies assembled for assessing the hypothesis to be tested	Yes	21-22
Rationale for the selection and coding of data (eg, sound clinical principles or convenience)	Yes	21-23
Documentation of how data were classified and coded (eg, multiple raters, blinding, and interrater reliability)	Yes	21-23

Assessment of confounding (eg, comparability of cases and controls in studies where appropriate)	Not applicable	
Assessment of study quality, including blinding of quality assessors; stratification or regression on possible predictors of study results	Not applicable	
Assessment of heterogeneity	Not applicable	
Description of statistical methods (eg, complete description of fixed or random effects models, justification of whether the chosen models account for predictors of study results, dose response models, or cumulative meta-analysis) in sufficient detail to be replicated	Not applicable	
Provision of appropriate tables and graphics	Yes	27; 29-31; 35-39
Reporting of Results		
Table giving descriptive information for each study included	Yes	29-31; 35-39
Results of sensitivity testing (eg, subgroup analysis)	Not applicable	
Indication of statistical uncertainty of findings	Not applicable	
Reporting of Discussion		
Quantitative assessment of bias (eg, publication bias)	Yes	40-44
Justification for exclusion (eg, exclusion of non-English-language citations)	Not applicable	
Assessment of quality of included studies	Yes	40-44
Reporting of Conclusions		
Consideration of alternative explanations for observed results	Yes	44-45
Generalization of the conclusions (ie, appropriate for the data presented and within the domain of the literature review)	Yes	44-45
Guidelines for future research	Yes	44-45
Disclosure of funding source	Yes	44-45

PARTE II – PRODUÇÃO INTELECTUAL

Contextualização da Produção

Quadro 4: Declaração de desvios de projeto original.

Declaração dos Autores	Sim	Não
A produção intelectual contém desvios substantivos do <u>tema proposto</u> no projeto de pesquisa?		X
<i>Justificativas e Modificações</i>		
A produção intelectual contém desvios substantivos do <u>delineamento do projeto</u> de pesquisa?		X
<i>Justificativas e Modificações</i>		
A produção intelectual contém desvios substantivos dos <u>procedimentos de coleta</u> e análise de dados do projeto de pesquisa?		X
<i>Justificativas e Modificações</i>		

Disseminação da Produção

O manuscrito foi submetido para a revista "Pain Practice", em 1 de novembro de 2023, com ISSN 1533-2500, classificada como Qualis A2, e aceito para publicação em 9 de janeiro de 2024, e publicado em 31 de janeiro de 2024 (DOI: 10.1111/papr.13352). Além disso, o trabalho será apresentado em breve em eventos científicos.



carol nogueira <nogueiracarolinne@gmail.com>

Pain Practice - Decision on Manuscript ID PPR-2023-0651

2 mensagens

Pain Practice Editorial Office <onbehalf@manuscriptcentral.com>
Responder a: painpractice@wiley.com
Para: nogueiracarolinne@gmail.com

9 de janeiro de 2024 às 15:47

09-Jan-2024

Dear Dr. Nogueira:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Pain Characterization in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review" in its current form for publication in Pain Practice. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included at the foot of this letter.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the Pain Practice, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Please note although the manuscript is accepted the files will now be checked to ensure that everything is ready for publication, and you may be contacted if final versions of files for publication are required.

Your article cannot be published until you have signed the appropriate license agreement. Within the next few weeks, you will receive an email from Wiley's Author Services system which will ask you to log in and will present you with the appropriate license for completion.

Sincerely,
Dr. Chris Gilligan
Editor in Chief, Pain Practice
painpractice@wiley.com

P.S. – You can help your research get the attention it deserves! Wiley Editing Services offers professional video abstract and infographic creation to help you promote your research at www.wileyauthors.com/eeo/promotion. And, check out Wiley's free Promotion Guide for best-practice recommendations for promoting your work at www.wileyauthors.com/eeo/guide.

Associate Editor Comments to Author:
Associate Editor
Comments to the Author:
(There are no comments.)

Reviewer(s)' Comments to Author:

Reviewer: 1

Comments to the Author

The authors wrote a very good systematic review on pain in patients with Parkinson's disease (PD). The authors concisely and clearly covered the classification of pain in PD patients, as well as data on prevalence, intensity, most frequent pain sites and relevance. I have no additional comments on the review.

Manuscrito(s) para Submissão

NOTA SOBRE MANUSCRITOS PARA SUBMISSÃO

Este arquivo contém manuscrito(s) a ser(em) submetido(s) para publicação para revisão por pares interna. O conteúdo possui uma formatação preliminar considerando as instruções para os autores do periódico-alvo. A divulgação do(s) manuscrito(s) neste documento antes da revisão por pares permite a leitura e discussão sobre as descobertas imediatamente. Entretanto, o(s) manuscrito(s) deste documento não foram finalizados pelos autores; podem conter erros; relatar informações que ainda não foram aceitas ou endossadas de qualquer forma pela comunidade científica; e figuras e tabelas poderão ser revisadas antes da publicação do manuscrito em sua forma final. Qualquer menção ao conteúdo deste(s) manuscrito(s) deve considerar essas informações ao discutir os achados deste trabalho.

3.1 #1 Pain characterization in patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review

3.1.1 Contribuição dos autores do manuscrito para submissão #1

Iniciais dos autores, em ordem:	ACRN	KCP	VFR	JBM	DPAA	ERM	IRTJ
Concepção	X						
Métodos	X						
Programação	-						
Validação	-						
Análise formal	X						
Investigação	X	X	X				
Recursos	-						
Manejo dos dados	X	X	X				
Redação do rascunho	X						
Revisão e edição				X	X	X	X
Visualização				X	X	X	X
Supervisão							X
Administração do projeto							X
Obtenção de financiamento	-						

Contributor Roles Taxonomy (CRediT)³

³ Detalhes dos critérios em: <https://doi.org/10.1087/20150211>

Espaço para o texto completo do manuscrito aceito #1

Pain Characterization in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review

Ana Carolinne Rodrigues Nogueira FT^{1 2}; Karyne Corrêa Pereira FT²; Vinício Ferreira Rodrigues FT²; Danielle de Paula Aprígio Alves FT, PhD³; Juliana Bittencourt Marques FT, PhD⁴; Estêvão Rios Monteiro FT, PhD¹⁴⁵, Igor Ramathur Telles de Jesus FT, PhD¹;

1 Centro Universitário Augusto Motta, Rio de Janeiro, Brazil

2 Universidade Veiga de Almeida, Cabo Frio - Rio de Janeiro, Brazil;

3 Institute of Psychiatry at the Universidade Federal do Rio de Janeiro, (IPUB/UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil;

4 Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

5 IBMR University Center, Rio de Janeiro, Brazil.

Corresponding Author:

Name: Ana Carolinne Rodrigues Nogueira

Address: 62 Saúde Street, Porto do Carro, São Pedro da Aldeia, Rio de Janeiro, Brazil

Phone: +55022997679728

Email: nogueiracarolinne@gmail.com

Reprint Requests:

Name: Ana Carolinne Rodrigues Nogueira

Address: 62 Saúde Street, Porto do Carro, São Pedro da Aldeia, Rio de Janeiro, Brazil.

Phone: +55022997679728

Email: nogueiracarolinne@gmail.com

CONFLICTS OF INTEREST

None of the authors have conflicts of interest to report. Further, none of the authors have received any reimbursement or honorarium in any other manner.

FUNDING

The sources of funding for this work were public (Level 2) and the financial support was provided by Coordenação de Aperfeiçoamento do Ensino Superior (CAPES).

ABSTRACT

Background: Patients with Parkinson's disease (PD) frequently report chronic pain. This is one of the most complex non-motor symptoms. Therefore, there is a need for a better understanding of its characteristics. **Methods:** A systematic review was conducted in accordance with MOOSE guidelines. Observational studies that reported pain in Patients with PD were included. No filters were applied to limit the time period, but Portuguese and English languages were used. The search was conducted in the following databases: PubMed®, LILACS, and SciELO. **Results:** Twenty-six observational study articles were found. They reported an average prevalence of pain of 67.36%, which highlights the importance of this symptom in the PD population. Pain is located in different areas, including the lower and upper extremities, lumbar and cervical spine, and other joints. Pain classification varies, including musculoskeletal pain, PD-related pain, neuropathic pain, and dystonic pain, among others. **Discussion:** Pain in PD is a prevalent and multifactorial condition that has a significant impact on patients' quality of life. A better understanding of the nature and characteristics of pain in PD is essential. **Conclusion:** The study characterized pain in terms of its prevalence, classification, affected regions, intensity, and frequency. Heterogeneity was observed in the data from the various studies included, which demonstrates the need for further research to elucidate the underlying mechanisms of pain in PD and develop effective therapeutic strategies to address this symptom and improve the quality of life of individuals living with the disease.

Key words: Parkinson's disease; Chronic pain; Pain; Movement disorder.

BACKGROUND

Parkinson's disease (PD) is the second most prevalent recurrent neurodegenerative disorder of the Central Nervous System (CNS) (Hawkes, Tredici, Del e Braak, 2007). Predominantly found in the elderly, its estimated prevalence is 1% of the global population over 60 years old (Tysnes e Storstein, 2017b). Characterized by a variety of motor signs and symptoms such as rigidity, bradykinesia, postural instability, and resting tremor (Hess e Okun, 2016). Despite PD being well-recognized and having classical diagnostic criteria (Jankovic, 2008) this condition also encompasses non-motor manifestations, including cognitive disturbances, sleep disturbances, autonomic dysfunctions, and sensory issues such as pain (Deeb, Nozile-Firth e Okun, 2019), making the approach to this condition more complex.

Among the non-motor symptoms present in Patients with PD, pain is the most common and clinically challenging (Antonini, A *et al.*, 2018). Chronic pain is a global health issue affecting a significant portion of the adult population worldwide, defined as persistent pain lasting more than 3 months (Nicholas *et al.*, 2019). In the general population, chronic pain affects 20% of adults (Breivik *et al.*, 2006) and often involves multifactorial mechanisms (Treede *et al.*, 2015). In individuals with PD, the prevalence of pain can vary from 40% to 85% (Goldberg e McGee, 2011). It is a major source of functional impairment and human suffering, directly impacting the lives of these patients (Goldberg e McGee, 2011). Due to the increasing global life expectancy, PD ranks among the leading neurological disorders causing functional impairment (Dorsey *et al.*, 2018b). The prevalence of chronic pain increases with age (Beiske *et al.*, 2009), primarily affecting the elderly, similar to PD. As such, it directly impacts limitations in activities and social participation (Radder *et al.*, 2017) and is also associated with

depression and anxiety, which further alter pain perception and reduce quality of life(Roh *et al.*, 2009).

While motor and non-motor manifestations are well-defined in the literature, and much research has been conducted on addressing the motor dysfunctions caused by PD (Armstrong e Okun, 2020), little is discussed regarding the management of these symptoms, such as pain in individuals with PD. Nevertheless, pain plays a crucial role in patients' lives and can significantly affect their quality of life (Broen *et al.*, 2012) . Therefore, there is a need to delve deeper into the less-discussed aspects of PD treatment, such as pain, which is often overlooked in clinical practice. Understanding the multifactorial nature of pain in PD poses a challenge(Gandolfi *et al.*, 2017), as it involves a complex interplay of various subtypes of mechanisms. Thus, broadening the therapeutic approach to include not only motor but also non-motor aspects, such as pain, aims to optimize the potential for improving the quality of life of these patients (Broen *et al.*, 2012).

Currently, pain classification can be divided into two types: neuropathic, resulting from somatosensory system damage, and nociceptive, caused by non-neural tissue damage and nociceptor activation (Wasner e Deuschl, 2012) . However, when it comes to pain in Patients with PD, the commonly used classification subdivides it into 5 types: musculoskeletal pain, neuropathic/radicular pain, central or primary pain, and akathisia-related (restlessness) pain(Ford, 2010). Although the literature presents some other classifications, the lack of consensus is evident(Antonini, A *et al.*, 2018). While the best way to treat and classify it remains undefined, one of the main reasons is the difficulty in defining and characterizing pain when related to Patients with PD (Antonini, A *et al.*,

2018). In this context, this work aims to systematically review characteristics of pain in patients with PD in the literature. Specifically, it seeks to describe prevalence, intensity, frequency, the most affected regions, and classifications of pain in patients with Parkinson's disease.

METHODS

This is a systematic review conducted following the Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) recommendation (Brooke, Schwartz e Pawlik, 2021). Observational studies from any year in Portuguese, English, and Spanish on the topic of pain in patients with Parkinson's Disease were selected for this research. Exclusion criteria included studies conducted with animals and samples composed of individuals under 18 years of age or with patients with atypical Parkinsonism.

Search Strategy

The search was conducted in July 2023 in the electronic databases PubMed®, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), and Scientific Electronic Library Online (SciELO), and actually search in October 2023. The main descriptors, adopted in the search strategy and indexed in the DeCS/MeSH, were Pain, Chronic Pain, Parkinson's Disease, Musculoskeletal Pains, and Physiopathology.

The descriptors were combined using Boolean operators AND OR. For data base the search mechanism was recognized, and combinations of descriptors and their respective synonyms were used, with terms adapted to the specificities of each database. To ensure comprehensive information retrieval, uncontrolled vocabularies were also employed (Table 1).

References identified through the initial search strategy underwent a screening process. Initially, titles were read to eliminate duplicate articles. Subsequently, titles and abstracts were analyzed, and finally, full text of the remaining studies were reviewed. Data were collected from all studies that met the inclusion criteria as outlined in the PRISMA 2020 Flowchart of information with the different phases of a systematic review (Moher *et al.*, [s.d.]) (Figure 1).

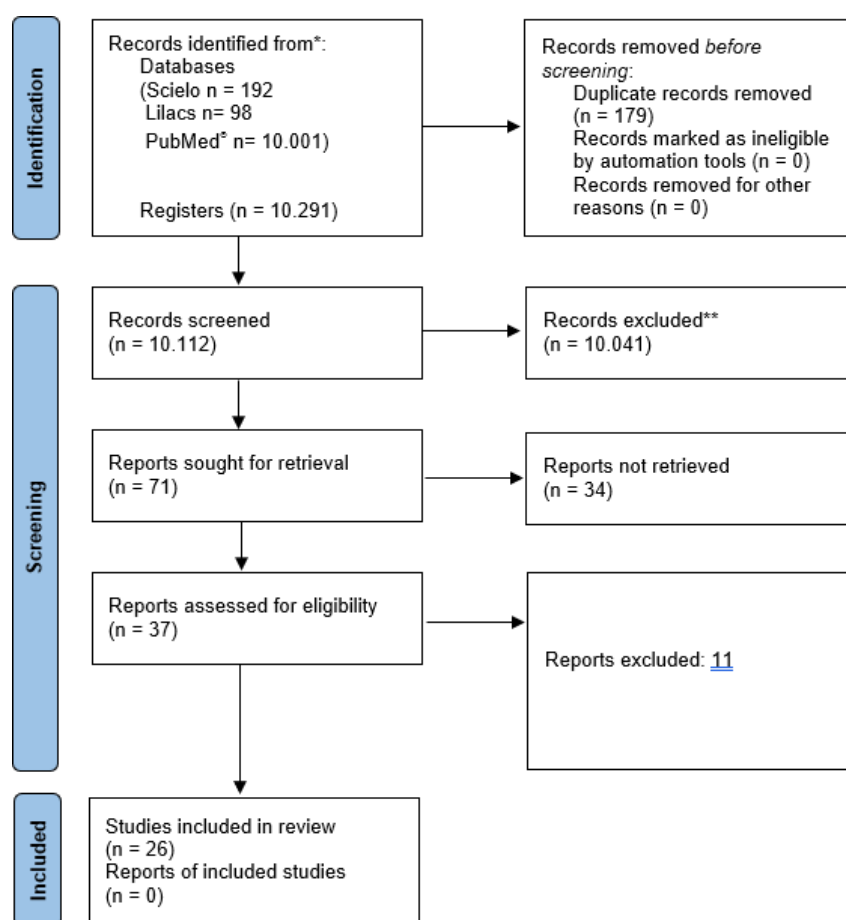


Figure 1: PRISMA 2020 Flowchart of information with the different phases of a systematic review (Moher *et al.*, [s.d.]).

Table 1 - Search Strategy

Use of Subject Heading (DeCS/MeSH term) along with term sensitization using "entry terms".
--

“Pain” [DeCS/MeSH] OR “Chronic Pains” [DeCS/MeSH] OR “Pains, Chronic” OR “Pain, Chronic” OR “Widespread Chronic Pain” OR “Chronic Pain, Widespread” OR “Chronic Pains, Widespread” OR “Pain, Widespread Chronic” OR “Pains, Widespread Chronic” OR “Widespread Chronic Pains” OR “Musculoskeletal Pains” [DeCS/MeSH] OR “Pain, Musculoskeletal” OR “Pains, Musculoskeletal” OR “Radicular pain” OR “Neuralgias” OR “Neuropathic Pain” OR “Neuropathic Pains” OR “Pain, Neuropathic” OR “Pains, Neuropathic” AND “Idiopathic Parkinson's Disease” OR “Parkinson's Disease, Idiopathic” OR “Parkinson Disease, Idiopathic” OR “Parkinson's Disease” [DeCS/MeSH] OR “Idiopathic Parkinson Disease” OR “Primary Parkinsonism” OR “Parkinsonism, Primary” OR “Paralysis Agitans” AND “Physiopathology” [DeCS/MeSH] OR “Physiological Characteristics” OR “Pathophysiology” [DeCS/MeSH] OR “Physiological Concepts” OR “Physiological Processes” OR “Concept, Physiological”.

The characterization of the studies (Table 3) included author and year, number of participants, gender, databases, Hoehn and Yahr classification(Hoehn e Yahr, 1967), research country, and study type. Information on the location, classification, prevalence, intensity, and frequency of pain in patients with PD is presented in Table 4.

RESULTS

Initially, we identified 26 studies through electronic searches in the PubMed® (n= 10,001), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS) (n = 98), and Scientific Electronic Library Online (SciELO) (n = 192) databases and excluded 10,041 and removed 179 duplicates. After reading the titles, 10,112 records remained for screening. Among these, abstracts of 71 were reviewed, and subsequently, 37 full-text articles were thoroughly assessed. As a result of the initial analysis, 26 studies met the inclusion criteria.

Table 2 presents a synthesis of the methodological quality of the included studies assessed using the NEWCASTLE - Ottawa quality assessment scale(Wells, Shea e O’Connell, 2014). Out of the 26 final studies, 15 were considered high quality, and 11 were of moderate quality.

Table 2 - Assessment of the quality of studies using the modified Newcastle-Ottawa Scale to evaluate the included studies.

	Selection	Comparability	Outcome	Total	Score
Agrawal <i>et al.</i> , 2021	★★★★	★★	★★★	★★★★★★★ (9)	High quality
Beiske, A. G. <i>et al.</i> , 2009	★★★★	*	★★	★★★★★ (7)	High quality
Buhmann <i>et al.</i> , 2017	★★★★	*	★★	★★★★★ (7)	High quality
Camacho-Conde & Campos-Arillo, 2020	★★★★	*	★★★	★★★★★★★ (8)	High quality
Camargo <i>et al.</i> , 2022	★★★★	*	★★	★★★★★★★ (7)	High quality
De Mattos <i>et al.</i> , 2019	★★★★	*	*	★★★★★ (6)	Moderate quality
Defazio <i>et al.</i> , 2017	★★★★	★★	★★	★★★★★★★ (8)	High quality
Fu <i>et al.</i> , 2018	★★★★	*	★★	★★★★★★★ (7)	High quality
Hirsi <i>et al.</i> , 2019	★★★★	*	★★	★★★★★★★ (7)	High quality
Lee, M. A. <i>et al.</i> , 2006	★★★★	*	*	★★★★★ (6)	Moderate quality
Letro, G. H. <i>et al.</i> , 2009	★★★★	*	*	★★★★★ (6)	Moderate quality
Lien <i>et al.</i> , 2017	★★★★	*	★★	★★★★★★★ (7)	High quality
Naisby <i>et al.</i> , 2021	★★★★	★★	★★	★★★★★★★ (8)	High quality
Nègre-Pagès <i>et al.</i> , 2008	★★★★	*	★★	★★★★★★★ (7)	High quality
O'Neill <i>et al.</i> , 2021	★★★★	*	★★	★★★★★★★ (7)	High quality
Ozturk & Kocer, 2018	★★★★	*	*	★★★★★ (6)	Moderate quality
Ozturk, E. A. <i>et al.</i> , 2017	★★★★	*	*	★★★★★★★ (6)	Moderate quality
Polidorio <i>et al.</i> , 2009	★★★★	*	*	★★★★★★★ (6)	Moderate quality
Prell <i>et al.</i> , 2021	★★★★	*	★★	★★★★★★★ (7)	High quality
Rana <i>et al.</i> , 2018	★★★★	*	*	★★★★★★★ (6)	Moderate quality
Shiraishi <i>et al.</i> , 2016	★★★★	*	★★	★★★★★★★ (7)	High quality
Silva, Elton Gomes da <i>et al.</i> , 2008	★★★★	*	*	★★★★★★★ (6)	Moderate quality
Silverdale <i>et al.</i> , 2018	★★★★	*	*	★★★★★★★ (7)	High quality
Skogar, O. <i>et al.</i> , 2012	★★★★	*	*	★★★★★★★ (6)	Moderate quality
Tinazzi, M. 2006	★★★★	*	*	★★★★★★★ (6)	Moderate quality
Valkovic, P. 2015	★★★★	*	*	★★★★★★★ (6)	Moderate quality

The 26 included studies involved patients diagnosed with PD from various countries, including India, Spain, Sweden, Italy, Norway, Germany, France, Brazil, Canada, Ethiopia, England, Turkey, China, and Japan, in hospitals, rehabilitation centers, and home settings. Among the included observational studies, 20 were classified as cross-sectional (Agrawal *et al.*, 2021; Beiske *et al.*, 2009; Buhmann *et al.*, 2017; Camacho-Conde e Campos-Arillo, 2020; Camargo *et al.*, 2022; Defazio *et al.*, 2017; Fu *et al.*, 2018; Gomes Da Silva *et al.*, 2008; Hirsi *et al.*, 2019; Lee *et al.*, 2006b; Mattos, de *et al.*, 2019; Nègre-Pagès *et al.*, 2008; O'Neill *et al.*, 2021; Ozturk e Kocer, 2018; Polidorio, Loth e Carrilho, 2009; Prell *et al.*, 2021; Rana *et al.*, 2018; Skogar *et al.*, 2012; Tinazzi *et al.*, 2006b; Valkovic *et al.*, 2015). Additionally, there were 2 retrospective cohort studies (Lien *et al.*, 2017; Shiraishi *et al.*, 2016), 2 prospective studies (Letro, Quagliato e Viana, 2009; Ozturk e Kocer, 2018), 1 longitudinal study (Naisby *et al.*, 2021), and 1 detailed clinical study (Silverdale *et al.*, 2018). The characterization of the included studies is presented in Table 3.

The total sample size comprised 5,870 participants, varying among studies from 21 to 2,450 participants. Both male and female patients were included, with a higher prevalence of males (3,955 participants) compared to females (2,393 participants). Regarding the disease staging, most studies included patients in stage 2 of the Hoehn and Yahr Scale for PD, where motor symptoms worsen, affecting one side of the body, but independence in daily activities is maintained (Hoehn e Yahr, 1967).

Table 3 - Characteristics of Pain Studies in Parkinson's Disease

Author and Year	N	Males	Females	Database	Disease stage (Hoehn-Yahr)/	Country	Study Design
Agrawal <i>et al.</i> , 2021	100	73	27	PUBMED®	2,5	India	Cross-sectional
Beiske, A. G. <i>et al.</i> , 2009	176	104	72	PUBMED®	2,11	Norway	Cross-sectional
Buhmann <i>et al.</i> , 2017	178	110	68	PUBMED®	2,75	Germany	Transversal study
Camacho-Conde & Campos-Arillo, 2020	250	110	140	PUBMED®	2,56	Spain	Cross-sectional
Camargo <i>et al.</i> , 2022	21	11	10	PUBMED®	2,35	Brazil	Cross-sectional
De Mattos <i>et al.</i> , 2019	54	25	14	PUBMED®	2,25	Brazil	Cross-Sectional
Defazio <i>et al.</i> , 2017	321	190	131	PUBMED®	1,9	Italy	Cross-sectional
Fu <i>et al.</i> , 2018	144	94	50	PUBMED®	2,5	China	Cross-Sectional
Hirsi <i>et al.</i> , 2019	103	65	38	PUBMED®	2	Ethiopia	Cross-sectional
Lee, M. A. <i>et al.</i> , 2006	123	96	27	PUBMED®	2,7	England	Cross-sectional

Letro, G. H. <i>et al</i> , 2009	50	30	20	PUBMED®	/	Brazil	Prospective
Lien <i>et al.</i> , 2017	490 (PD), 1960 (group control)	273 (PD), 1092 (control group)	217 (PD), 868 (control group)	PUBMED®	/	Taiwan	Retrospective Cohort
Naisby <i>et al.</i> , 2021	154 (PD group), 99 (control group)	99 (PD), 54 (control group);	55 (PD), 45 (control group);	PUBMED®	2	England	Longitudinal
Nègre-Pagès <i>et al.</i> , 2008	450 (PD), 98 (group control)	254	196	PUBMED®	2,4	France	Cross-sectional
O'Neill <i>et al.</i> , 2021	1916	1272	685	PUBMED®	/	England	Cross-sectional
Ozturk & Kocer, 2018	168 (PD), 179 (group control)	102 (PD), 106 (control group)	66 (PD), 69 (control group)	PUBMED®	2,25	Turkey	Prospective cohort
Ozturk, E. A. <i>et al</i> , 2017	113	68	45	PUBMED®	2,27	Turkey	Cross-sectional
Polidorio <i>et al.</i> , 2009	15 (PD), 15 (control group)	11 (PD), 3 (control group)	4 (PD), 12 (control group)	PUBMED®	/	Brazil	Cross-sectional
Prell <i>et al.</i> , 2021	52	32	20	PUBMED®	3	Germany	Cross-sectional
Rana <i>et al.</i> , 2018	100 (PD), 100 (control group)	66 (PD), 66 (control Group)	34 (PD), 34 (control Group)	PUBMED®	/	Canada	
Shiraishi <i>et al.</i> , 2016	21 (PD with chronic lumbago), 31 (group control PD without chronic lumbago)	6 (PD with chronic lumbago), 17 (group control PD without chronic lumbago)	15 (PD with chronic lumbago), 14 (group control PD without chronic lumbago)	PUBMED®	3,5 (PD with chronic lumbago), 2,7 (group control PD without chronic lumbago)	Japan	Retrospective Cohort

Silva, Elton Gomes da <i>et al</i> , 2008	50	34	18	PUBMED®	/	Brazil	Cross-sectional
Silverdale <i>et al.</i> , 2018	1957	1271	686	PUBMED®	/	England	Detailed clinical
Skogar, O. <i>et al</i> , 2012	45	16	29	PUBMED®	2	Sweden	Cross-sectional
Tinazzi, M. 2006	117	50	67	PUBMED®	/	Italy	Cross-sectional
Valkovic, P. 2015	100	50	50	PUBMED®	2,6	Slovakia	Cross-sectional
N= 5870		N= 3955	N= 2393	Média: 2,39			
PD - Parkinson's Disease.							

The outcome of the pain location in body regions was found in only 14 articles, with a variety of pain locations mentioned, as incorporated in Table 4. The studies identified a wide diversity of painful body regions frequently reported by Patients with PD, including lower limbs, upper limbs, shoulders, cervical region, lumbar region, among others. The results of Nègre-Pagès *et al.* (2008) showed that pain in the lower extremities was a common complaint, with 67% of participants experiencing it. Furthermore, the lower limb region and the cervical/shoulder region were highlighted in De Mattos *et al.* (2019), with a proportion of 33%. Other common areas of pain included the lumbar spine, mentioned by Silverdale *et al.* (2018) and Lien *et al.* (2017). Back pain was also reported by Camargo *et al.* (2022), Camacho-Conde & Campos-Arillo (2020), and Shiraishi *et al.* (2016), with different occurrence percentages. Additionally, pain in various body regions, such as neck, shoulders, arms, legs, and feet, was observed in patients with PD in studies by Defazio *et al.* (2017), Lee, M. A. *et al.* (2006), and Ozturk, E. A. *et al.* (2017).

The classification of pain in patients with PD was addressed in 21 articles (Table 4). These data highlight that musculoskeletal pain is one of the most prevalent pain classifications among patients with PD. Silverdale *et al.* (2018) reported a wide variety of pain categories, including musculoskeletal (66%), radicular (34%), dystonic (16%), generalized OFF pain (9%), dyskinesic (10%), lower abdominal (16%), visceral (16%), central (27%), and restless legs syndrome (23%). These studies reflect not only the predominance of musculoskeletal pain but also the complexity of the pain experience in patients with PD. De Mattos *et al.* (2019), Hirsi *et al.* (2019), Silverdale *et al.* (2018), Lien *et al.* (2017), Camargo *et al.* (2022), and Agrawal *et al.* (2021) specifically mentioned musculoskeletal pain. De Mattos *et al.* (2019) found an alarming prevalence of 81.5%, while Silverdale *et al.* (2018) reported a rate of 66% for musculoskeletal pain

among patients with PD. Camargo *et al.* (2022) also confirmed a high prevalence, recording 66.7%. These results emphasize the need to recognize and address musculoskeletal pain as a crucial part of PD management. Furthermore, pain directly related to PD is another common classification, as evidenced by Buhmann *et al.* (2017), who pointed out that PD was mentioned as the primary cause of pain in 53% of cases. Nègre-Pagès *et al.* (2008) also presented a subdivision between "PD-pain," related to pain caused or aggravated by the disease itself, and "non-PD-pain," referring to pain associated with causes other than PD. Similarly, Tinazzi, M. *et al.* (2006) made a subdivision into dystonic pain (n= 19) and non-dystonic, with musculoskeletal pain classified as part of the latter category (n= 28). Additionally, radicular pain and dystonic pain were also identified in various studies, highlighting the complexity of the pain experience in this population. On the other hand, Rana *et al.* (2018) explored descriptive characteristics of pain, categorizing it with terms such as throbbing, achy, exhausting, tiring, piercing, persistent, miserable, and unbearable.

The prevalence of pain in patients with PD varied widely in the analyzed studies. The average prevalence of pain in patients with PD, based on data from 24 of the 26 included studies, is approximately 67.36%, and the data were presented in 24 articles (Table 4). Among the studies with the highest prevalence rates, Buhmann *et al.* (2017) documented the highest, with 95.4% of patients with PD reporting pain. Hirsi *et al.* (2019) also observed a high rate of 84%, followed by De Mattos *et al.* (2019) with 70.3%, and Agrawal *et al.* (2021) with a prevalence of 70%. In contrast, studies with the lowest prevalence rates included Skogar, O. *et al.* (2012), with 33%, Polidorio *et al.* (2009) reporting 53% for patients with PD and 7% for the control group without PD, Ozturk & Kocer (2018) with 48.20%, and Shiraishi *et al.* (2016), which observed a prevalence of 40.3%. Such diversity among the results highlights the variability in the pain experience

among patients with PD and underscores the need for an individualized approach to its management.

The intensity of pain in patients with PD was described in 16 articles (Table 4). The average scores ranged from moderate to severe. This outcome was investigated using different scales, such as the Visual Analog Scale (VAS), King's Parkinson's Pain Scale (KPPS), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), and item 21 of the Short Form Health Survey (SF-36). Nègre-Pagès *et al.* (2008) reported that PD-related pain (PD-pain) was more intense than pain not related to PD, with an average of 6.5 on the Visual Analog Scale. In contrast, De Mattos *et al.* (2019) described the intensity of pain as mild to moderate. Silverdale *et al.* (2018) reported that 42% of participants experienced moderate to severe pain, while other studies classified it as moderate, such as Hirsi *et al.* (2019) and Ozturk & Kocer (2018). In the study by Rana *et al.* (2018), patients with PD had significantly higher pain severity scores compared to controls. Fu *et al.* (2018) presented an average score of 5.17 on the Visual Analog Scale, while Buhmann *et al.* (2017) reported an average score on the Visual Analog Scale of 3.6, with a maximum score of 5.0. Camacho-Conde & Campos-Arillo (2020) recorded an average score of 61.00 on the Visual Analog Scale. Skogar, O. *et al.* (2011) described an average of 7.8, indicating severe pain, whereas Tinazzi, M. (2006) reported an average score of 54.37 on the same scale. Agrawal *et al.* (2021) opted to use the King's Parkinson's Pain Scale (KPPS) and obtained an average of 5.23. On the other hand, Prell *et al.* (2021) reported that 60.8% of patients with PD had pain of moderate, severe, or very severe intensity, based on the assessment of item 21 of the Short Form Health Survey (SF-36). The variation in pain intensity and the diversity of assessment instruments in patients with PD emphasize the importance of considering the specificity of assessment and individualized treatment of pain in this population.

The frequency of pain in patients with PD exhibits a wide diversity and is presented in 12 articles (Table 4). According to De Mattos *et al.* (2019), a significant portion of the population (70.3%) reported the presence of pain in the month preceding the study, with 48.2% experiencing pain in the last 24 hours. Hirsi *et al.* (2019) observed a frequency of pain defined as "often" (once a week). Fu *et al.* (2018) mentioned pain as being moderately frequent, although they did not provide a more precise definition of what was considered "moderate." However, Buhmann *et al.* (2017) highlighted that the pain persisted for a considerable period, with 91% of affected patients with PD reporting pain for at least 6 months. Prell *et al.* (2021) found pain in the last 4 weeks, while Naisby *et al.* (2021) noted the occurrence of pain over a 6-year period. Camacho-Conde & Campos-Arillo (2020) reported that pain was more frequent when patients were in "OFF" states of anti-Parkinson's medication. However, other studies, such as Nègre-Pagès *et al.* (2008), Polidorio *et al.* (2009), Silverdale *et al.* (2018), Ozturk & Kocer (2018), Lien *et al.* (2017), Camargo *et al.* (2022), Agrawal *et al.* (2021), O'Neill *et al.* (2021), and Valkovic, P. (2015), did not provide specific information on the frequency of pain in patients with PD.

Table 4 – Location, classification, prevalence, intensity and frequency of pain

Author and Year	Location of Pain	Classification Of Pain	Prevalence of Pain (%)	Intensity of Pain	Frequency of Pain
Agrawal <i>et al.</i> , 2021	/	Musculoskeletal pain (53%), pain related to fluctuations (35%), and nocturnal pain (27%)	70%	KPPS: 5,23	/
Beiske, A. G. <i>et al</i> , 2009	Musculoskeletal pain (70%), Dystonic pain (40%), Radicular-neuropathic pain (20%), Central neuropathic pain (10%)	Chronic pain: Musculoskeletal (89.0%), radicular/peripheral neuropathic (31.5%), dystonic (15.1%), central parkinsonian (4.1%)	83%	VAS 54.3	12 (16.4%) had previous pain at the time of diagnosis of PD
Buhmann <i>et al.</i> , 2017	Back (71%/64%), joints (52%/49%)	PD was mentioned most frequently as the main cause of pain (53%)	95.4%	VAS 3.6 on average and 5.0 as maximum.	Pain lasted for at least 6 months in 91% of affected patients.
Camacho-Conde & Campos-Arillo, 2020	Back (60%), legs (55%)	Electrical current type (64%) and the itching type (4%)	82%	VAS 61,00	When they were clumsier or “off” (36%), pain constantly (28%).
Camargo <i>et al.</i> , 2022	Legs (47.6%), Arms (23.8%)	Nociceptive, musculoskeletal (66.7%), and dystonic (4.8%)	Chronic pain in patients with PD patients	/	/
De Mattos <i>et al.</i> , 2019	Members lower (33.0%) and shoulders/cervical region (31.0%).	Musculoskeletal pain (81,5%) was the most prevalent type, followed by nocturnal pain.	70.3%	Mild to moderate.	The majority of the individuals 70.3% reported pain in the preceding month, and 48.2% experienced pain in the preceding 24 hours
Defazio <i>et al.</i> , 2017	Neck (10%), shoulder (18%), arm (13%), back (26%) or leg/foot (33%)	Dystonic pain, muscular pain, arthralgic pain, peripheral neuropathic pain, central neuropathic pain	56%	/	56% had been experiencing pain for at least 3 months

Fu <i>et al.</i> , 2018	Lower e upper extremities, lower back, shoulders, back, abdomen, chest, head, neck	Musculoskeletal pain, dystonic pain, neuropathic pain, central pain, akathitic discomfort, and other pain types	52.1%	VAS 5.17	Moderate
-------------------------	--	---	-------	----------	----------

Hirsi <i>et al.</i> , 2019	/	Musculoskeletal pain, pain related to turning in bed at night, visceral pain, off-dystonia, central pain, pain related to difficulty turning in bed, radicular pain, burning limb pain	84%	moderate	Often (1/week)
Lee, M. A. <i>et al.</i> , 2006	Back (63.6%), Nerve (17.0%), Joint (48.9%), Head (13.2%), Abdomen (9.4%), Traumatic (3.8%), After surgery (8.5%), Infectious (1.9%), Others (15.9%)	/	78.9%	5.01	/
Letro, G. H. <i>et al.</i> , 2009	Lumbar (50%), trunk (66.7%)	/	80%	/	/
Lien <i>et al.</i> , 2017	Lumbar pain, back pain, and pelvis pain	Musculoskeletal pain	/	/	/
Naisby <i>et al.</i> , 2021	Joints and muscle cramps or spasms	Unexplained pain	29 and 45% of people with PD reported unexplained pain	/	6 years
Nègre-Pagès <i>et al.</i> , 2008	Lower limbs (67%)	PD-pain (caused or aggravated by PD) and non-PD-pain (pain related to another cause than PD)	61.8%	6.5	PD-pain was worsened more frequently during OFF episodes and improved by antiparkinsonian drugs
O'Neill <i>et al.</i> , 2021	Orofacial	Burning mouth syndrome, chewing pain, grinding pain	7.3%	/	/
Ozturk & Kocer, 2018	Low back pain	Chronic low back pain	48,20%	VAS 6.0	/
Ozturk, E. A. <i>et al.</i> , 2017	Legs, back, feet, arms, neck and hands	Nociceptiva e neuropática	85%	VAS 38.9	/
Polidorio <i>et al.</i> , 2009	/	/	53% (PD);7% (control group);	/	/
Prell <i>et al.</i> , 2021	/	/	/	(SF-36) 60.8% reported moderate or very severe	Pain during the past 4 weeks

Rana <i>et al.</i> , 2018	/	Throbbing, tender, exhausting, tiring, penetrating, nagging, miserable and unbearable.	60%-85%	Patients with PD patients had significantly higher pain severity scores compared to controls	Often (1/week)
Shiraishi <i>et al.</i> , 2016	Low back pain (40.3%)	Chronic low back pain (40.3%)	40.3%	/	/
Silva, Elton Gomes da <i>et al.</i> , 2008	/	/	54%	/	/
Silverdale <i>et al.</i> , 2018	/	Musculoskeletal pain (66% of those with pain), radicular pain (34%), dystonic pain (16%), generalised OFF pain (9%), dyskinetic pain (10%), lower abdominal pain (16%), visceral pain (16%), central pain (27%) and restless leg syndrome (23%).	85%	moderate to severe	1648 out of participants recording SFMPQ (85%) reported pain at the time of assessment.
Skogar, O. <i>et al.</i> , 2012	/	Musculoskeletal, dystonic, central, and akathitic pain	/	7.8	/
Tinazzi, M. 2006	/	Musculoskeletal (89%), radicular/peripheral neuropathic (31.5%), dystonic (15.1%), central parkinsonian (4.1%)	64.6%	VAS 54.37	Chronic pain was present in 64.6% of the participants.
Valkovic, P. 2015	/	Musculoskeletal pain (41%), radicular pain (27%), central neuropathic pain (22%), dystonic pain (17%), and other pains (non-radicular low back pain, arthritic, and visceral pain) (24%)	76%	/	/

KPPS - King's Parkinson's Pain Scale; PD - Parkinson's Disease; SF-36 - Short Form Health Survey; SFMPQ - Short-Form McGill Pain Questionnaire; VAS - Visual Analog Scale.

DISCUSSION

The present study identified 26 studies that addressed the characterization of pain in patients with PD. This encompassed aspects such as prevalence, bodily location, intensity, frequency, and pain classification in this population. The analysis of pain characteristics revealed a diversity of affected areas, including lower limbs, upper limbs, shoulders, cervical, and lumbar regions. Musculoskeletal pain was the most prevalent classification, followed by PD-related pain, radicular pain, and dystonic pain. The prevalence of pain varied widely, with some studies reporting rates exceeding 90%, while others presented lower rates, highlighting the complexity of this experience in PD. Pain intensity was assessed using different scales, with the majority of patients experiencing mild to severe pain. Regarding the frequency of pain, results varied across studies, with reports of daily and weekly pain experiences.

The analysis of participants included in the studies reveals a substantial sample, with a total of 5870 participants. This suggests that research on the relationship between PD and pain is comprehensive and involves a significant population. It is important to note that most studies included patients of both sexes, with a predominance of men (3955 participants) compared to women (2393 participants). This may be due to the difference in the prevalence of PD between the sexes, with generally higher incidence in men. Furthermore, most studies involved patients in stage 2 of the Hoehn and Yahr Scale, indicating that motor symptoms were more advanced, but patients still maintained independence in daily activities. This suggests that pain is a significant concern even in the early stages of PD, which has important implications for diagnosis and treatment. Pain has been a prevalent non-motor symptom in PD since the early stages of the disease (Tolosa *et al.*, 2021) and is associated with considerable functional impairment (Camargos *et al.*, 2004). Although it has been studied in various works, there is still a need to establish a solid consensus for characterizing it in this population. The creation

of such a consensus would simplify the clinical approach and have a positive impact on the treatment of pain in PD patients.

Pain in patients with PD may manifest in various body regions, revealing noteworthy heterogeneity in the results regarding the areas most affected by this condition (Table 4). The diversity of mentioned pain locations encompasses lower limbs, upper limbs, shoulders, cervical region, lumbar region, and others. Additionally, the frequency of pain in different body regions varies across studies, largely due to the different data collection approaches employed. For instance, Buhmann, C. *et al* (2017) identified the primary pain points in the spine and other joints, while Tinazzi, M. *et al* (2006) differentiated between dystonic and non-dystonic results, with the foot and lumbar spine being the most affected regions, respectively. These discrepancies in results underscore the importance of assessing and treating pain in various body areas of PD patients, as it can have a significant impact on their quality of life. Therefore, this current review addresses the body regions affected by pain in PD, in addition to another literature review (Marques, A e Brefel-Courbon, 2021).

The classification of pain in patients with PD emerges as a poorly defined issue. According to Ford (2010), there are five distinct subgroups: musculoskeletal pain, neuropathic/radicular pain, central or primary pain, and pain related to akathisia (restlessness), with the latter being the predominant classification in the literature. However, the studies included in this review made limited use of this classification and presented new perspectives. In this study, it was observed that only two articles, conducted by Beiske, A.G. *et al.* (2009) and O'Neill *et al.* (2021), adopted this classification in its entirety. However, it is crucial to highlight that significant divergences were identified in other studies. For example, Tinazzi *et al.* (2006) subdivided pain into "dystonic," related to spasms that trigger twists or abnormal postures, and "non-dystonic," associated with musculoskeletal pain. Other studies, such as those by Valkovic, P. *et al.* (2015) and Ozturk, E.A. *et al.* (2017), further expanded this classification,

including subtypes such as visceral pain, headache, and concurrent pains. However, a constant that united all the studies was the high prevalence of musculoskeletal pain in PD patients, corroborating Ford's (2010) definition and its association with rigidity, parkinsonian akinesia, muscle tension, and cramps in this population. Nonetheless, Rana *et al.* (2018) extensively explored the descriptive characteristics of pain, categorizing it with terms such as throbbing, aching, exhausting, tiresome, piercing, persistent, miserable, and unbearable, enhancing our understanding of the nuances of pain in PD. Another important factor is the presence of multiple subtypes of pain in the same patient, adding complexity to the understanding of pain in PD.

The prevalence of pain in PD varies considerably among the analyzed studies but maintains an average of 67.36%. Beiske, A.G. *et al.* (2009) reported a pain prevalence rate of 83%, while Buhmann, C. *et al.* found the highest prevalence, with 95.4%, in a substantial sample of 176 to 178 participants, respectively. In contrast, Skogar, O. *et al.* (2012) identified the lowest prevalence rate, recording 33%, although with a smaller sample of 45 participants. The other studies varied in their rates of pain prevalence in PD, ranging from 54% to 85%. The significant difference between these results, especially in the studies of Buhmann, C. *et al.*, with a large sample, and Skogar, O. *et al.* (2012), with a smaller sample and lower prevalence, can be attributed to various factors, primarily variations in assessment methodologies. The management of pain in PD should be carried out through multidisciplinary clinical pathways that include integrated pharmacological and non-pharmacological approaches, such as rehabilitation (Gandolfi *et al.*, 2017). Therefore, it is crucial to emphasize that the prevalence of pain in PD is significantly higher than in the general population (Breivik *et al.*, 2006; Goldberg e McGee, 2011). As also demonstrated by Beiske *et al.* (2009), pain symptoms are often overlooked by clinicians, resulting in the fact that 50% of patients with PD do not receive appropriate medication or physiotherapy. Therefore, the implementation of multidisciplinary

and multifactorial approaches is essential to address this reality and ensure effective pain treatment in PD.

The intensity of pain in patients with PD exhibits significant variations among studies, highlighting the need for a personalized approach in its treatment. Some studies report pain levels ranging from moderate to intense, while others indicate mild to moderate pain. This diversity can be attributed to differences in the studied population, pain assessment methods, and clinical characteristics of patients. Beiske, A.G. *et al.* (2009) and Valkovic, P. *et al.* (2015) employed The Brief Pain Inventory (BPI) to measure the average pain intensity. Valkovic, P. *et al.* (2015) identified higher pain intensity in women, with averages ranging from 2.18 (for current pain) to 4.10 (for average pain in the past week), emphasizing the significance of the female gender as a risk factor associated with pain in PD, along with dyskinesia, postural abnormalities, motor complications, and depression (Marques, A e Brefel-Courbon, 2021). However, given the inconsistency in the studies regarding the relationship between pain and PD progression, with some evidence suggesting that pain may be present from the early stages of the disease, it accentuates the complexity of this symptom in the PD patient population (Marques, A e Brefel-Courbon, 2021). Nevertheless, the heterogeneity in samples and assessment instruments, including various scales such as King's Parkinson's Pain Scale (KPPS), Short Form 36 Health Survey (SF36) item 21, Brief Pain Inventory (BPI), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) and Visual Analog Scale (VAS), may hinder the direct comparison of results between studies and their generalized application in the PD patient population with pain. The assessment of pain intensity in patients with PD across multiple studies reveals a variability of outcomes, spanning from moderate to severe pain, while the frequency of pain also varies considerably, suggesting that pain in PD may be a constant concern for some and episodic for others.

Chronic pain in patients with PD is a complex and multifactorial symptom, subject to variations in intensity and frequency. Regarding the frequency of pain, De Mattos *et al.* (2019), Hirsi *et al.* (2019), and Prell *et al.* (2021) reported the frequent presence of pain in patients with PD. The timeframes considered for evaluating frequency varied among these studies, and the definition of "frequency" may vary between research, which adds a layer of complexity to the interpretation of results. The heterogeneity in pain measurement scales, assessment methods, and patient characteristics among these studies makes it challenging to directly compare their results. Therefore, it is crucial to consider this diversity when analyzing the intensity and frequency of pain in patients with PD and emphasize the importance of adopting an individualized approach in pain treatment for this population. This approach can take into account the wide range of pain experiences reported by patients and help improve the quality of life and the management of chronic pain in PD.

Pain in patients with PD can occur at different frequencies, sometimes with pain experienced in the past month and in the last 24 hours (Mattos, de *et al.*, 2019), while approximately 56% of patients experience pain for at least 3 months (Mattos, de *et al.*, 2019). Chronic, persistent pain lasting for at least 6 months affects 91% of patients (Buhmann *et al.*, 2017), and some report constant pain, especially in "OFF" states (Camacho-Conde e Campos-Arillo, 2020). Additionally, 16.4% of patients already have pain before the diagnosis of PD (Beiske *et al.*, 2009), and in one study, chronic pain was present in 64.6% of participants (Tinazzi *et al.*, 2006b). This demonstrates that the frequency and duration of pain in PD vary widely, depending on individual circumstances and treatment response. The relationship between the intensity and frequency of pain in patients with PD has significant implications for understanding chronic pain in this population, emphasizing the need for a personalized and comprehensive approach to pain treatment in PD.

Limitations include significant heterogeneity among the analyzed studies, which encompass different methodologies, pain measurement scales, and inclusion criteria, making direct comparison and generalization of results challenging. Furthermore, the lack of a solid consensus in the classification of pain in PD and the variation in the definition of "frequency" of pain among the studies. This divergence in the definition of frequency has added a certain level of complexity to the understanding of chronic pain in PD. The predominance of participants in stage 2 of the Hoehn and Yahr Scale also limits the generalizability of results to different stages of PD. While the prevalence of pain has been extensively addressed, a more detailed characterization of the different types of pain and their impact on the quality of life of patients could further enrich the understanding of pain in PD.

CONCLUSION

In the characterization of pain in patients with PD, the results reveal a diversity of affected pain locations and classifications, with musculoskeletal pain leading, followed by PD-related pain, radicular pain, and dystonic pain. Despite the prevalence of pain varying considerably among studies, the average remained around 67.36%. Pain intensity also varied significantly, ranging from mild to moderate and intense. Regarding the frequency of pain, there was wide diversity, with some studies reporting daily pain and others weekly. Despite the increased research on the topic, the data still lack more robust studies. Therefore, it is suggested to establish a consensus that standardizes the participant sample and unifies assessment tools, as well as to direct more research towards this aspect. These findings highlight the complexity of pain in PD and emphasize the importance of an individualized treatment approach that takes into account the diverse pain experiences of patients. Additionally, the diversity in pain assessment methods and patient characteristics underscores the need for caution when comparing results across studies. In the clinical context, these findings offer valuable insights for healthcare professionals treating patients with PD, emphasizing the importance of

recognizing pain as a relevant symptom from the early stages of the disease and adjusting treatment strategies according to the intensity, location, and frequency reported by each patient. The implementation of multidisciplinary and multifactorial approaches is essential to effectively address chronic pain in PD and, thus, improve the quality of life of these patients.

REFERENCE

- AGRAWAL, A. K. *et al.* Predictors of pain severity and its impact on quality of life in patients with Parkinson's disease. **Neurology India**, v. 69, n. 4, p. 979–983, 1 jul. 2021.
- ANTONINI, A *et al.* Pain in Parkinson's disease: facts and uncertainties. **Eur J Neurol**, v. 25, n. 7, p. 917-e69, 2018.
- ANTONINI, A. *et al.* Pain in Parkinson's disease: facts and uncertainties. **European journal of neurology**, v. 25, n. 7, p. 917–924, 1 jul. 2018.
- ARMSTRONG, M. J.; OKUN, M. S. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. **JAMA**, v. 323, n. 6, p. 548–560, 11 fev. 2020.
- BEISKE, A. G. *et al.* Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. **Pain**, v. 141, n. 1–2, p. 173–177, 2009.
- BREIVIK, H. *et al.* Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. **Eur J Pain**, v. 10, n. 4, p. 287–333, 2006.
- BROEN, M. P. G. *et al.* Prevalence of pain in Parkinson's disease: a systematic review using the modified QUADAS tool. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 27, n. 4, p. 480–484, abr. 2012.
- BROOKE, B. S.; SCHWARTZ, T. A.; PAWLIK, T. M. MOOSE Reporting Guidelines for Meta-analyses of Observational Studies. **JAMA surgery**, v. 156, n. 8, p. 787–788, 1 ago. 2021.
- BUHMANN, C. *et al.* Pain in Parkinson disease: a cross-sectional survey of its prevalence, specifics, and therapy. **J Neurol**, v. 264, n. 4, p. 758–769, 2017.
- CAMACHO-CONDE, J. A.; CAMPOS-ARILLO, V. M. The phenomenology of pain in Parkinson's disease. **Korean Journal of Pain**, v. 33, n. 1, p. 90–96, 2020.
- CAMARGO, C. H. F. *et al.* Chronic Pain And Levodopa Therapy in Parkinson's Disease Patients. **The Open Neurology Journal**, v. 16, n. 1, 30 nov. 2022.
- CAMARGOS, A. C. R. *et al.* O impacto da doença de parkinson na qualidade de vida: uma revisão de literatura. **Braz. j. phys. ther. (Impr.)**, v. 8, n. 3, p. 267–272, 2004.
- CHOI, S.-M. *et al.* Impact of pain and pain subtypes on the quality of life of patients with Parkinson's disease. **J Clin Neurosci**, v. 45, p. 105–109, 2017.
- DEEB, W.; NOZILE-FIRTH, K.; OKUN, M. S. Parkinson's disease: Diagnosis and appreciation of comorbidities. **Handbook of clinical neurology**, v. 167, p. 257–277, 1 jan. 2019.

DEFAZIO, G. *et al.* Relationship between pain and motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease. **Eur J Neurol**, v. 24, n. 7, p. 974–980, 2017.

DORSEY, E. R. *et al.* The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. **Journal of Parkinson's disease**, v. 8, n. s1, p. S3–S8, 2018a.

_____. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. **Journal of Parkinson's disease**, v. 8, n. s1, p. S3–S8, 2018b.

FORD, B. Pain in Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 25 Suppl 1, p. S98-103, 2010.

FU, Y. T. *et al.* Pain Correlates with Sleep Disturbances in Parkinson's Disease Patients. **Pain Practice**, v. 18, n. 1, p. 29–37, 1 jan. 2018.

GANDOLFI, M. *et al.* Understanding and Treating Pain Syndromes in Parkinson's Disease. **International review of neurobiology**, v. 134, p. 827–858, 2017.

GOLDBERG, D. S.; MCGEE, S. J. Pain as a global public health priority. **BMC public health**, v. 11, 2011.

GOMES DA SILVA, E. *et al.* **Analysis of 50 cases in a clinic of movement disorders** *Arq Neuropsiquiatr.* [s.l.: s.n.].

HAWKES, C. H.; TREDICI, K. DEL; BRAAK, H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. **Neuropathology and applied neurobiology**, v. 33, n. 6, p. 599–614, dez. 2007.

HEINZEL, S. *et al.* **Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease** *Movement Disorders* John Wiley and Sons Inc., , 1 out. 2019.

HESS, C. W.; OKUN, M. S. Diagnosing Parkinson Disease. **Continuum (Minneapolis, Minn.)**, v. 22, n. 4 Movement Disorders, p. 1047–1063, 1 ago. 2016.

HIRSI, J. O. *et al.* Prevalence of pain in patients with Parkinson's disease in Addis Ababa, Ethiopia. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 61, p. 214–218, 1 abr. 2019.

HOEHN, M. M.; YAHR, M. D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. **Neurology**, v. 17, n. 5, p. 427–442, 1967.

JANKOVIC, J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 79, n. 4, p. 368–376, 2008.

LEE, M. A. *et al.* A Survey of Pain in Idiopathic Parkinson's Disease. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 32, n. 5, p. 462–469, nov. 2006a.

_____. A Survey of Pain in Idiopathic Parkinson's Disease. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 32, n. 5, p. 462–469, nov. 2006b.

LETRO, G. H.; QUAGLIATO, E. M. A. B.; VIANA, M. A. Pain in Parkinson's disease. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 67, n. 3 A, p. 591–594, 2009.

LIEN, W. H. *et al.* Parkinson disease and musculoskeletal pain: An 8-year population-based cohort study. **Pain**, v. 158, n. 7, p. 1234–1240, 1 jul. 2017.

MARQUES, A; BREFEL-COURBON, C. Chronic pain in Parkinson's disease: Clinical and pathophysiological aspects. **Rev Neurol (Paris)**, v. 177, n. 4, p. 394–399, 2021.

MARQUES, A.; BREFEL-COURBON, C. Chronic pain in Parkinson's disease: Clinical and pathophysiological aspects. **Revue Neurologique**, v. 177, n. 4, p. 394–399, 1 abr. 2021.

MATTOS, D. C. DE *et al.* Pain Characteristics and Their Relationship With Motor Dysfunction in Individuals With Parkinson Disease—A Cross-Sectional Study. **Pain Practice**, v. 19, n. 7, p. 732–739, 1 set. 2019.

MOHER, D. *et al.* Guidelines and Guidance Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. [s.d.].

NAISBY, J. *et al.* Trajectories of pain over 6 years in early Parkinson's disease: ICICLE-PD. **Journal of Neurology**, v. 268, n. 12, p. 4759–4767, 1 dez. 2021.

NÈGRE-PAGÈS, L. *et al.* Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. **Mov Disord**, v. 23, n. 10, p. 1361–1369, 2008.

NICHOLAS, M. *et al.* The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. **Pain**, v. 160, n. 1, p. 28–37, 1 jan. 2019.

O'NEILL, F. *et al.* Orofacial pain in 1916 patients with early or moderate Parkinson disease. **PAIN Reports**, v. 6, n. 1, p. e923, 2021.

OU, Z. *et al.* Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability of Parkinson's Disease in 204 Countries/Territories From 1990 to 2019. **Frontiers in public health**, v. 9, 7 dez. 2021.

OZTURK, E. A. *et al.* Chronic pain in Parkinson's disease: Frequency, characteristics, independent factors, and relationship with health-related quality of life. **Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation**, v. 30, n. 1, p. 101–108, 2017.

OZTURK, E. A.; KOCER, B. G. Predictive risk factors for chronic low back pain in Parkinson's disease. **Clin Neurol Neurosurg**, v. 164, p. 190–195, 2018.

PAGE, M. J. *et al.* PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, 29 mar. 2021.

POLIDORIO, M. F.; LOTH, E. A.; CARRILHO, P. E. M. Pain and Parkinson disease in the elderly: impact on quality of life measured by McGill Questionnaire. **Revista Neurociências**, v. 17, n. 3, p. 220–230, 2009.

PRELL, T. *et al.* Pain coping strategies and their association with quality of life in people with Parkinson's disease: A cross-sectional study. **PLoS ONE**, v. 16, n. November, 1 nov. 2021.

RADDER, D. L. M. *et al.* **Physical therapy and occupational therapy in Parkinson's disease** *International Journal of Neuroscience* Taylor and Francis Ltd, , 3 out. 2017.

RANA, A. Q. *et al.* Negative impact of severity of pain on mood, social life and general activity in Parkinson's disease. **Neurological Research**, v. 40, n. 12, p. 1054–1059, 2 dez. 2018.

ROH, J. H. *et al.* The relationship of pain and health-related quality of life in Korean patients with Parkinson's disease. **Acta neurologica Scandinavica**, v. 119, n. 6, p. 397–403, jun. 2009.

SHIRAISHI, M. *et al.* Contribution of Musculoskeletal Disorders to Chronic Lumbago in Parkinson's Disease. **Advances in Parkinson's Disease**, v. 05, n. 03, p. 61–66, 2016.

SILVERDALE, M. A. *et al.* A detailed clinical study of pain in 1957 participants with early/moderate Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 56, p. 27–32, 1 nov. 2018.

SKOGAR, Ö. *et al.* Parkinson's disease patients' subjective descriptions of characteristics of chronic pain, sleeping patterns and health-related quality of life. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 8, p. 435, 11 out. 2012.

TINAZZI, M. *et al.* Pain and motor complications in Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 77, n. 7, p. 822–825, 2006a.

_____. Pain and motor complications in Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 77, n. 7, p. 822–825, jul. 2006b.

TOLOSA, E. *et al.* Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. **The Lancet. Neurology**, v. 20, n. 5, p. 385–397, 1 maio 2021.

TREEDE, R. D. *et al.* A classification of chronic pain for ICD-11. **Pain**, v. 156, n. 6, p. 1003–1007, 2015.

TYSNES, O. B.; STORSTEIN, A. Epidemiology of Parkinson's disease. **Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)**, v. 124, n. 8, p. 901–905, 1 ago. 2017a.

____. **Epidemiology of Parkinson's disease** *Journal of Neural Transmission* Springer-Verlag Wien, , 1 ago. 2017b.

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

WASNER, G.; DEUSCHL, G. Pains in Parkinson disease--many syndromes under one umbrella. **Nat Rev Neurol**, v. 8, n. 5, p. 284–294, 2012.

WELLS, G.; SHEA, B.; O'CONNELL, J. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing The Quality of Nonrandomised Studies in Meta-analyses. **Ottawa Health Research Institute Web site**, v. 7, 1 jan. 2014.

ZHONG, Q. Q.; ZHU, F. Trends in Prevalence Cases and Disability-Adjusted Life-Years of Parkinson's Disease: Findings from the Global Burden of Disease Study 2019. **Neuroepidemiology**, v. 56, n. 4, p. 261–270, 2022.

ZUUREN, E. J. VAN; FEDOROWICZ, Z. Moose on the loose: checklist for meta-analyses of observational studies. **British Journal of Dermatology**, v. 175, n. 5, p. 853–854, 2016.

ADDITIONAL - MOOSE (Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology) Checklist (Brooke, Schwartz e Pawlik, 2021).

Reporting Criteria	Reported (Yes/No)	Reported on Page No.
Reporting of Background		
Problem definition	Yes	6-7
Hypothesis statement	Yes	7
Description of Study Outcome(s)	Yes	7-8
Type of exposure or intervention used	Not applicable	
Type of study design used	Yes	8
Study population	Yes	8
Reporting of Search Strategy		
Qualifications of searchers (eg, librarians and investigators)	Not applicable	
Search strategy, including time period included in the synthesis and keywords	Yes	8
Effort to include all available studies, including contact with authors	Not applicable	
Databases and registries searched	Yes	8-9
Search software used, name and version, including special features used (eg, explosion)	Not applicable	
Use of hand searching (eg, reference lists of obtained articles)	Yes	8-9
List of citations located and those excluded, including justification	Yes	8-9, 25
Method for addressing articles published in languages other than English	Not applicable	
Method of handling abstracts and unpublished studies	Not applicable	
Description of any contact with authors	Not applicable	
Reporting of Methods		
Description of relevance or appropriateness of studies assembled for assessing the hypothesis to be tested	Yes	6-7
Rationale for the selection and coding of data (eg, sound clinical principles or convenience)	Yes	6-7
Documentation of how data were classified and coded (eg, multiple raters, blinding, and interrater reliability)	Yes	6-7
Assessment of confounding (eg, comparability of cases and controls in studies where appropriate)	Not applicable	
Assessment of study quality, including blinding of quality assessors; stratification or regression	Not applicable	

on possible predictors of study results		
Assessment of heterogeneity	Not applicable	
Description of statistical methods (eg, complete description of fixed or random effects models, justification of whether the chosen models account for predictors of study results, dose response models, or cumulative meta-analysis) in sufficient detail to be replicated	Not applicable	
Provision of appropriate tables and graphics	Yes	25-36
Reporting of Results		
Table giving descriptive information for each study included	Yes	25-36
Results of sensitivity testing (eg, subgroup analysis)	Not applicable	
Indication of statistical uncertainty of findings	Not applicable	
Reporting of Discussion		
Quantitative assessment of bias (eg, publication bias)	Yes	13-18
Justification for exclusion (eg, exclusion of non-English-language citations)	Not applicable	
Assessment of quality of included studies	Yes	13-18
Reporting of Conclusions		
Consideration of alternative explanations for observed results	Yes	19
Generalization of the conclusions (ie, appropriate for the data presented and within the domain of the literature review)	Yes	19
Guidelines for future research	Yes	19
Disclosure of funding source	Yes	19

