Tratado de Dor Neuropática

Sociedade Brasileira para Estudo da Dor (SBED)

Editora-Chefe:
Mariana Camargo Palladini

Editoras:
Anita Perpétua Carvalho Rocha de Castro
Lia Rachel Chaves do Amaral Pelloso

Editor institucional:
Paulo Renato Barreiros da Fonseca

Coeditores:
Alexandra Tavares Raffaini
Aline Cristina Gonçalves
André Marques Mansano
Carlos Marcelo de Barros
Hazem Adel Ashmawi
José Oswaldo de Oliveira Junior

SBED
SOCIEDADE BRASILEIRA PARA ESTUDO DA DOR

Atheneu

Tratado de Dor Neuropática

Sociedade Brasileira para Estudo da Dor (SBED)



SAL

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO LEITOR

Tel.: 08000267753

www.atheneu.com.br

(21) 99165-6798 Facebook.com/editoraatheneu Twitter.com/editoraatheneu Youtube.com/atheneueditora

Tratado de Dor Neuropática

Sociedade Brasileira para Estudo da Dor (SBED)

Editora-Chefe
Mariana Camargo Palladini

Editoras
Anita Perpetua Carvalho Rocha de Castro
Lia Rachel Chaves do Amaral Pelloso

Editor Institucional
Paulo Renato Barreiros da Fonseca

Coeditores
Alexandra Tavares Raffaini
Aline Cristina Gonçalves
André Marques Mansano
Carlos Marcelo de Barros
Hazem Adel Ashmawi
José Oswaldo de Oliveira Júnior

SBED
SOCIEDADE BRASILEIRA PARA ESTUDO DA DOR

Atheneu
Rio de Janeiro • São Paulo
2021

EDITORA ATHENEU

São Paulo — Tel.: (11)2858-8750
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Rio de Janeiro — Rua Bambina, 74
Tel.: (21)3094-1295
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

PRODUÇÃO EDITORIAL/CAPA: Equipe Atheneu
DIAGRAMAÇÃO: Know-How Editorial

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

T698

Tratado de dor neuropática : Sociedade Brasileira para Estudo da Dor (SBED) / editora chefe Mariana Camargo Palladini ; editoras Anita Perpetua Carvalho Rocha de Castro, Lia Rachel Chaves do Amaral Pelloso ; editor institucional Paulo Renato Barreiros da Fonseca ; coeditores Alexandra Tavares Raffaini ... [et al.]. - 1. ed. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2021.

1176 p. : il. ; 28 cm.

Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-65-5586-297-3

1. Sistema nervoso. 2. Dor crônica. 3. Sistema nervoso - Doenças - Diagnóstico. 4. Dor crônica - Prevenção. 5. Dor crônica - Tratamento. I. Palladini, Mariana Camargo. II. Castro, Anita Perpetua Carvalho Rocha de. III. Pelloso, Lia Rachel Chaves do Amaral. IV. Fonseca, Paulo Renato Barreiros da. V. Raffaini, Alexandra Tavares.

21-72290

CDD: 616.0472
CDU: 616.8-009.7

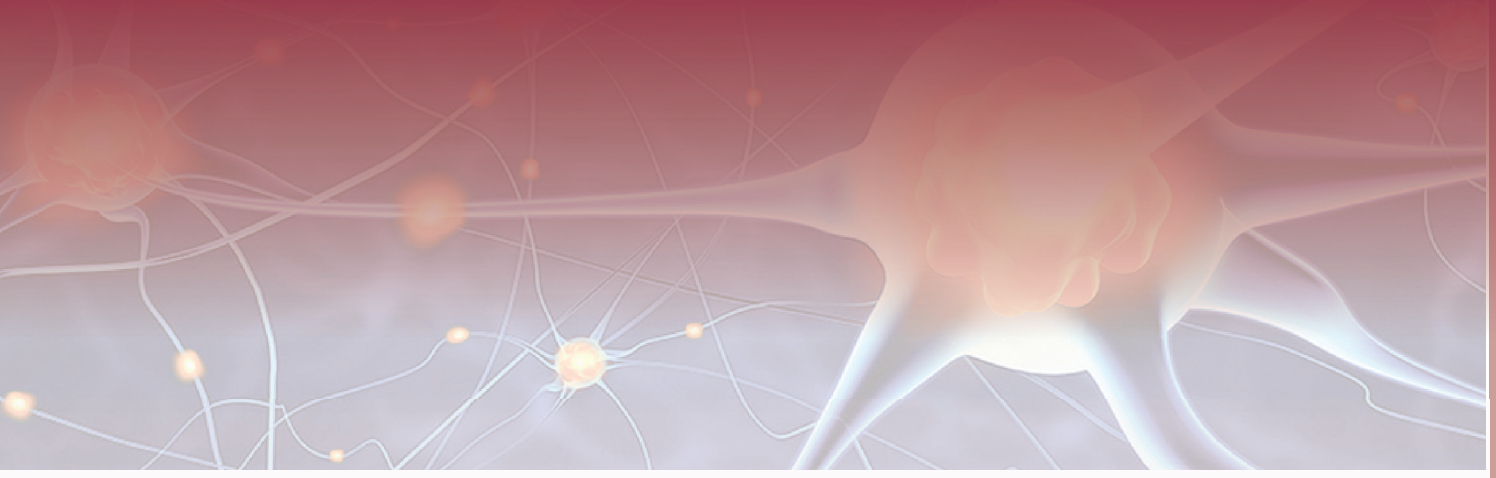
Camila Donis Hartmann - Bibliotecária - CRB-7/6472

28/07/2021 28/07/2021

PALLADINI, M. C.

Tratado de Dor Neuropática – Sociedade Brasileira para Estudo da Dor (SBED)

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU – Rio de Janeiro, São Paulo, 2021.



SEÇÃO 1

Conceitos Básicos em Dor Neuropática

Taxonomia da Dor Neuropática – Termos e Definições

Durval Campos Kraychete | Patrícia Santos Reis | Bruno Oliveira Almeida

Introdução

A dor neuropática (DN) é definida como dor decorrente de lesão ou de doença do sistema somatossensitivo, desde sua atualização em 2011 pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP).[1] No conceito anterior, publicado em 1994 e utilizado por 17 anos, a dor neuropática foi descrita como causada por lesão ou disfunção do sistema nervoso.

A evolução na definição representou um ganho no entendimento dessa entidade complexa, com a substituição dos termos "disfunção" e "sistema nervoso" por "doença" e "sistema somatossensitivo". Assim, o termo "doença" introduz a compreensão da alteração da plasticidade neural, envolvendo os complexos mecanismos relacionados à sensibilização central e periférica. Todavia, o termo "sistema somatossensitivo" direciona a localização anatômica da dor. Não obstante essa modificação, ainda existem críticas ao conceito atual e sugere-se a continuidade dos estudos para que o conceito de dor neuropática possa agregar as diversas possibilidades etiológicas que a constituem.[2]

A dor neuropática, ainda subdiagnosticada e tratada inadequadamente, apresenta características multifatoriais, heterogeneidade clínica de sinais e sintomas, diversidade de fatores desencadeantes e também é a que mais compromete a qualidade de vida dos pacientes, sendo um importante problema de saúde pública. Entre as possíveis causas da alta morbidade na dor neuropática, estão a ausência de diagnóstico preciso, estudos de intervenção farmacológica com falha de metodologia e resultados superestimados, resposta imprevisível à terapia medicamentosa, o uso inadequado de medicamentos na prática clínica e a variedade de mecanismos fisiopatológicos dependendo da etiologia da doença.[3]

A Taxonomia, do grego *taxis*, ordem/classificação e *nomia*, norma/lei, é um campo da ciência que engloba identificação, descrição, nomenclatura e classificação.[4] No campo das ciências médicas, o estabelecimento de definições e classificações permite identificar e agregar padrões, determinar critérios, reconhecer diagnósticos e, portanto, contribui para o direcionamento de terapias mais eficazes a cada caso. Na dor neuropática, são comuns termos como dor aguda ou contínua, dor espontânea, sensibilização central e periférica, alodínia, hiperalgesia, hipoestesia, analgesia, parestesia, disestesia, dor radicular, radiculopatia, que devem ser compreendidos na abordagem do sintoma pelo profissional de saúde. O entendimento dessas terminologias é imprescindível para a caracterização adequada da dor, compreensão dos seus mecanismos e escolha da melhor conduta terapêutica.

Taxonomia da dor neuropática

No conceito de dor descrito pelo IASP, "a dor é uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada ou semelhante àquela associada a dano real ou potencial de um tecido".[5] O mecanismo relacionado à dor pode ser dividido em nociceptivo, neuropático, nociplástico ou misto.

A dor neuropática, diferentemente da dor nociceptiva, pode ocorrer na ausência de estímulo nocivo ativo ou como uma resposta desproporcional ao estímulo agressivo ao tecido.[6] A localização anatômica da lesão ou doença de base tem sido utilizada tradicionalmente para caracterizar a DN, entretanto, a associação com a descrição da dor do paciente, o exame físico detalhado e os fatores psicossociais e psicológicos parecem sustentar as evidências mais recentes sobre categorização dos pacientes e escolha de terapias mais específicas. Isso enfatiza a ideia de que as manifestações clínicas e a fisiopatologia da doença têm variabilidade individual.[7] Apesar da falta de conhecimento sobre a relação entre os mecanismos subjacentes da dor e os resultados de tratamento, bem como a heterogeneidade de sinais e sintomas individuais, algumas linhas de pesquisas sugerem o estabelecimento de fenótipos clínicos de DN para direcionar terapias mais eficazes.[8]

Localização da lesão e sintomas e sinais da dor neuropática

Os sintomas da dor neuropática podem se desenvolver no nível da lesão (abrangendo os dermátomos correspondentes a até três dermátomos abaixo) ou abaixo do nível da lesão. Os danos às raízes e aos nervos no nível da lesão ou em torno, principalmente em estágios agudos, provocam

dor referida no mesmo nível.[9] Entretanto, pacientes com lesões medulares completas frequentemente exibem dor também abaixo da lesão, tendo associação maior com hipersensibilidade ao frio, ao toque e à picada de agulha.[10]

O exame das funções somatossensitivas é importante na investigação da DN. Alterações do tato, vibração, frio, calor e variações da sensibilidade podem ser verificados nas proximidades da estrutura nervosa afetada ou no local de sua inervação.[11,12]

O Quadro 1.1, publicado pela IASP (International Association for the Study of Pain) evidencia alguns conceitos importantes no diagnóstico.[13]

Quadro 1.1 – Conceitos.

Dor	Uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a ou semelhante àquela associada a dano real ou potencial ao tecido
Alodínia	Dor decorrente de um estímulo que normalmente não provocaria dor
Analgesia dolorosa	Dor em uma área ou região que está anestesiada
Causalgia	Síndrome de dor em queimação sustentada, alodínia e hiperpatia após uma lesão nervosa traumática, frequentemente combinada com disfunção vasomotora e sudomotora e alterações tróficas posteriores
Disestesia	Uma sensação anormal desagradável, espontânea ou evocada
Hiperalgesia	Dor aumentada devido a um estímulo que normalmente provocaria dor de menor intensidade
Hiperestesia	Maior sensibilidade à estimulação, excluindo os sentidos especiais
Hiperpatia	Síndrome dolorosa caracterizada por uma reação anormalmente dolorosa a um estímulo, especialmente um estímulo repetitivo, bem como um limiar aumentado
Hipoalgesia	Dor diminuída em resposta a um estímulo normalmente doloroso
Hipoestesia	Diminuição da sensibilidade à estimulação, excluindo os sentidos especiais
Neuralgia	Dor na distribuição de um ou mais nervos
Neurite	Inflamação de um ou mais nervos
Dor neuropática	Dor causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensitivo
Dor neuropática central	Dor causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensitivo central
Dor neuropática periférica	Dor causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensitivo periférico
Neuropatia	Perturbação da função ou alteração patológica em um nervo (mononeuropatia); em vários nervos (mononeuropatia múltipla); ou difusa e bilateral (polineuropatia)
Nocicepção	O processo neural de codificação de estímulos nocivos
Neurônio nociceptivo	Neurônio central ou periférico do sistema nervoso somatossensitivo que é capaz de codificar estímulos nocivos
Dor nociceptiva	Dor que surge de dano real ou ameaçador ao tecido não neural e é devido à ativação de nociceptores
Estímulo nociceptivo	Um evento real ou potencialmente prejudicial ao tecido, traduzido e codificado por nociceptores
Nociceptor	Receptor sensitivo de alto limiar do sistema nervoso somatossensitivo periférico que é capaz de traduzir e codificar estímulos nocivos
Dor nociplástica	Dor que surge da nocicepção alterada, apesar de não haver evidência clara de dano tecidual real ou ameaçador causando a ativação de nociceptores periféricos ou evidência de doença ou lesão do sistema somatossensitivo causando a dor
Estímulo nocivo	Um estímulo que danifica ou ameaça danificar os tecidos normais
Limiar da dor	A intensidade mínima de um estímulo que é percebido como doloroso
Nível de tolerância à dor	A intensidade máxima de um estímulo produtor de dor que um sujeito está disposto a aceitar em uma determinada situação
Parestesia	Uma sensação anormal, espontânea ou evocada
Sensibilização	Aumento da capacidade de resposta dos neurônios nociceptivos à sua entrada normal e/ou recrutamento de uma resposta a entradas normalmente subliminares
Sensibilização central	Aumento da responsividade dos neurônios nociceptivos no sistema nervoso central à sua entrada aferente normal ou subliminar
Sensibilização periférica	Aumento da responsividade e redução do limiar de neurônios nociceptivos na periferia à estimulação de seus campos receptores

Fonte: International Association for the Study of Pain.

Aspectos clínicos

Reconhece-se hoje que a DN não se constitui como uma doença única, mas como uma síndrome (SDN – síndrome dolorosa neuropática), composta de sinais e sintomas diversos com múltiplas etiologias potencialmente implicadas, o que deixa claro o caráter imprescindível da realização da história clínica e do exame neurológico completo.[14] Uma lesão de nervo periférico misto ou sensitivo ou de uma via somatossensitiva central comumente resulta no aparecimento de regiões com sintomas negativos, o que inclui hipoestesia ou anestesia mecânica, hipoestesia térmica, hipoalgesia à alfinetada e redução ou perda da sensibilidade vibratória. Também, pode haver hipersensibilidade e sensações anormais, que são sintomas positivos. As sensações anormais referem-se às parestesias (sensação de formigamento) ou às disestesias (sensibilidade alterada desconfortável), dor contínua espontânea (não induzida por estímulo) e paroxismos dolorosos (em que se refere sensação de dor de início súbito, em disparo, como choque elétrico). De todo modo, é necessário investigar a presença de alodínia, dor causada por estímulo usualmente não doloroso, como o simples toque; e de hiperalgesia, que se constitui em maior sensibilidade à dor por estímulo usualmente nociceptivo. Ambas aparecem como sensações dolorosas evocadas. Existe ainda a hiperpatia, que se caracteriza pela progressiva piora da dor com a repetição de estímulos dolorosos, com intervalo de, no máximo, 3 segundos.[15,16]

Um estudo de validação da ferramenta da avaliação de dor neuropática NPSI (Neuropathic Pain Symptoms Inventary) demonstrou que 70,5% dos pacientes com dor neuropática de diversas etiologias referem queimação como um de seus principais sintomas, seguida de dor evocada pela escovação e dor evocada por pressão (68,5% e 67,5%, respectivamente), com menores frequências para dor evocada por estímulo ao frio (42,5%).[17] Os seis descritores mais frequentemente usados por pacientes com dor neuropática foram choque elétrico, queimação, frio, alfinetada, formigamento e coceira. Além disso, os pacientes com SDN apresentavam significativamente mais alodínia, hiperalgesia (diminuição do PPT, *Pinprick Threshold*) ou aumento dos limiares de percepção à alfinetada (maiores PPT), observando também que existe associação significativa entre alodínia e hiperalgesia.[18] Em trabalho de validação do DN4 *(Douleur neuropathique 4 questions)* realizado com 89 pacientes com DN, houve diferença entre os descritores sensitivos quando comparados aos pacientes com dor nociceptiva, para queimação (68,3% × 30,4%, $p < 0,001$), frio doloroso (25,6% × 10,1%, $p = 0,015$), choques elétricos (64,6% × 17,4%, $p < 0,001$), formigamento (59,8% × 15,9%, $p < 0,001$), alfinetadas e agulhadas (65,9% × 17,4%, $p < 0,001$), coceira (29,3% × 5,8%, $p < 0,001$) e dormência (65,9% × 30,4%, $p < 0,001$). Quanto à frequência de alteração sensitiva, tais autores encontraram que, em relação àqueles com dor nociceptiva, os pacientes com DN apresentavam hipoalgesia ao toque (64,6%), à picada (69,5%), ao calor (70,7%) e ao frio (67,1%) e também dor aumentada pela escovação (41,5%), pelo contato com o frio (17,2%) e pelo contato com o calor (20,7%). Observa-se que não houve diferença, nos resultados dos itens e descritores referidos, entre dor neuropática de origem central ou periférica.[19]

Outro trabalho analisou 1.236 pacientes com diferentes etiologias de síndrome de dor neuropática. De maneira geral, foi encontrado que a intensidade de dor referida geralmente foi intensa com pontuações maiores que 5 (numa escala de 0 a 10). Do total de pacientes, 91,9% tinham alguma alteração de sensibilidade no QST (*Quantitative Sensory Testing* ou Teste Sensitivo Quantitativo), sendo que, dentro do grupo de pacientes sem anormalidades, havia 16,6% dos pacientes com polineuropatia e nenhum dos pacientes com neuralgia pós-herpética. Sinais sensitivos negativos (16,6%) foram mais frequentemente encontrados que positivos (9%). Quanto a estes, hiperalgesia foi mais frequentemente detectada para, em ordem decrescente, pressão profunda, alfinetada, calor e frio. A mistura de sinais sensitivos positivos e negativos foi encontrada em quase metade dos pacientes (máximo de 67%, dos pacientes com neuralgia pós-herpética, e mínimo de 21%, dos pacientes com polineuropatia), enquanto 26,1% tinham apenas sinais negativos (mais frequente em polineuropatia, 52,2% e dor central, 41,2%) e 19,7%, apenas sintomas positivos (mais em síndrome de dor regional complexa, 30%, e neuralgia do trigêmeo, 30%).[20]

Pacientes com polineuropatia diabética (PND) associaram seu quadro significativamente à dormência e dor irradiada e um padrão de dor persistente com leves flutuações e ataques de dor, sem dor entre estes, enquanto pacientes com neuralgia pós-herpética (NPH) referiram mais sensação de queimação (30,8%), alodínia mecânica dinâmica, hiperalgesia ao calor e alodínia somática profunda (dor à pressão), além de padrões de dor persistente com ataques de dor (38,6%) e ataques de dor com dor entre estes (16,1%).[21]

Neste mesmo trabalho, os autores dividiram os diversos padrões de dor e alterações somatossensitivas em cinco grupos com as características descritas no Quadro 1.2.

Quadro 1.2 – Padrões de dor e alterações somatossensitivas.

Dor em queimor espontânea de moderada a intensa em combinação com alodínia mecânica dinâmica leve à moderada	Três vezes mais frequente em NPH (34%) que em PND (13%) ou radiculopatia dolorosa (RPD) (18%) [Mahn et al., 2011]
Ataques de dor intensa e clinicamente importantes	16% dos pacientes com PND, assim como em RPD e 11%, em NPH
Valores do perfil sensitivo principalmente concentrados em volta da linha zero, sem alterações, para todos os parâmetros	Grupo peculiar de pacientes que costuma produzir vieses e que, por isso, deve ser evitado
Alodinia mecânica dinâmica considerável e hiperalgesia somática profunda	Um quarto dos pacientes com NPH, mas em apenas 9% dos pacientes com PND
Dor em queimor considerável e parestesias, sem alodinia mecânica dinâmica significante, hiperalgesia térmica ou ataques de dor. Dormência é bastante importe neste grupo	PND (26%) e RPD (22%) apresentaram este padrão mais frequentemente que NPH (5%)

Fonte: Desenvolvido pela autoria do capítulo.

Outro estudo caracterizou um grupo por combinação de ataques de dor intensa e dor induzida por pressão, ao passo que dor espontânea, alodínia e hiperalgesia térmica estavam pouco presentes. Este padrão foi encontrado em 15% dos pacientes com RPD e em nenhum dos pacientes de NDD e NPH.[22]

É importante salientar que existem diferenças na clínica das diversas etiologias de dor neuropática: 1) crianças raramente desenvolvem dor neuropática secundária à avulsão de plexo braquial por trauma relacionada ao parto; 2) na lesão nervosa periférica, pacientes jovens e idosos desenvolvem menos sintomas severos; 3) na síndrome Guillain-Barré, em 75% dos casos, a dor neuropática é o sintoma mais precoce; 4) na doença de Fabry, neuropatia isolada de pequenas fibras é um sinal precoce, frequentemente doloroso, em pacientes adolescentes e adultos jovens.[23]

Em vista de dados como os citados, pode-se ter uma melhor perspectiva de como abordar um paciente com dor neuropática, lembrando sempre que etiologias diferentes de síndrome dolorosa neuropática podem tornar alguns sinais e sintomas mais expressivos que outros. Neste contexto, a Federação Europeia de Sociedades Neurológicas (EFNS, em inglês, European Federation of Neurological Societies) propôs alguns passos na avaliação da SDN, que consistem em: (A) história clínica capaz de identificar se o caráter e a distribuição da dor estão de acordo com os critérios de DN e se existe doença ou lesão significativa no sistema nervoso responsável por tal dor; (B) o exame físico deve determinar se há sinais sensitivos positivos (hiperalgesia ou alodínia) ou negativos (hipoestesia ou hiporreflexia); (C) exames complementares podem vir a confirmar a presença de doença neurológica específica ou lesão sensitiva com distribuição compatíveis com o quadro doloroso apresentado pelo paciente. Com base nisso, SDN é definida quando se pode completar o passo (A) com a presença dos passos (B) e (C); é provável quando se apresenta o passo (A) com apoio de (B), achados clínicos que sinalizem para compatibilidade na distribuição da dor ou de (C), achados de exames complementares que atestem doença capaz de gerar o notado quadro álgico; ou tem-se DN possível, no caso de se completar apenas o passo (A), sem a necessidade de confirmação com os outros passos.[24] O resumo para diagnóstico da dor neuropática, incluindo a localizada, está descrito a seguir.[25,26]

■ Dor neuropática[25] (definida, provável e possível)

1. Distribuição topográfica da dor é neuroanatomicamente plausível.
2. História clínica sugere lesão ou doença relevante. (1 + 2 = Passo A).
3. Sinais neurológicos positivos ou negativos confinados aos territórios de inervação do tecido.
4. Testes diagnósticos confirmando a lesão ou a doença que expliquem a dor neuropática.

Definida: os quatro critérios estão presentes; **Provável:** 1 + 2 ou 3 ou 4; **Possível:** apenas o critério 1 + 2.

■ Dor neuropática localizada[26]

Área circunscrita de dor associada a:

1. Sinais sensitivos positivos ou negativos.
2. Sintomas espontâneos característicos de dor neuropática.
3. Contexto de dor definida ou provável.
4. Solicitar ao paciente que delimite a região dolorosa. Deve ser menor ou igual ao tamanho de uma folha de papel A4.

Dor neuropática *versus* Dor nociplástica

A dor nociplástica reflete a plasticidade nociceptiva, sendo originada de nocicepção alterada, sem dano tecidual real ou potencial, bem como sem evidência de lesão ou doença no sistema somatossensitivo.[13] Um dos mecanismos importantes envolvidos neste tipo de dor é a sensibilização periférica ou central, quando ocorre aumento da resposta do neurônio nociceptivo, com hiperexcitabilidade da membrana nervosa e aumento da eficácia sináptica.[27] Além disso, a plasticidade neuronal pode induzir a diminuição da ação do sistema descendente inibitório (DNIC), favorecendo também a hipersensibilidade à dor. A diferenciação dos tipos de dores (neuropática, nociceptiva, nociplástica ou mista) é fundamental para uma terapêutica mais assertiva. Apesar disso, a terminologia "dor nociplástica" e sua identificação não são totalmente esclarecidas.[28]

A investigação diagnóstica da dor neuropática passa pela caracterização da dor, sua localização e impacto sobre as atividades da vida diária, incluindo sono e humor. Algumas ferramentas, como a aplicação de questionários específicos (p. ex., DN4), podem ser utilizadas para identificar o componente neuropático da dor, mesmo não estabelecendo um diagnóstico definitivo.

Os pacientes com DN podem apresentar uma combinação de sintomas de dor nociceptiva, neuropática e nociplástica, sendo que as características clínicas entre as duas últimas são sobrepostas muitas vezes. O mecanismo de sensibilização central na dor neuropática é diferente da dor nociplástica, pois é necessário, na DN, estar atrelado a uma lesão ou doença do sistema somatossensitivo.[28] Algoritmos como os apresentados no item Aspectos Clínicos fornecem elementos para identificação e diferenciação entre dor neuropática e nociplástica. Ademais, presença de território de dor difusa é sugerido como mais relacionado à dor nociplástica. Um exemplo típico de dor nociplástica é a fibromialgia, cujos distúrbios associados incluem cefaleia, disfunção da articulação temporomandibular, distúrbios funcionais digestivos e urinários, fadiga e distúrbio de humor. Apesar de a dor nociplástica e a dor neuropática apresentarem mecanismos fisiopatológicos diferentes, as características clínicas para os respectivos diagnósticos são de difícil diferenciação com base apenas em questionários utilizados na prática, sendo as duas condições, por vezes, relatadas como sobrepostas.[28,29] Por esse motivo, sugere-se a realização de exame clínico criterioso, em que o exame sensitivo é imprescindível.

A dor neuropática pode ser classificada em função da lesão ou doença subjacente e que se reflete na diferenciação

da NP de origem central e periférica e suas diversas categorias diagnósticas como as listadas no CID-11 (Classificação Internacional das Doenças).[30] Alguns exemplos de dor neuropática de origem periférica incluem a neuralgia do trigêmeo, neuralgia pós-herpética e radiculopatia dolorosa, já a de origem central pode-se citar a dor central crônica pós-AVC (acidente vascular cerebral), dor central crônica associada à lesão da medula espinhal, entre outros. Não obstante essa classificação, a dor neuropática envolve respostas estruturais e funcionais mal adaptativas no sistema somatossensitivo, portanto a DN periférica resulta também de mecanismos centrais.[31]

A classificação da DN pode ser feita também de acordo com o fenótipo clínico, como descrito no início deste capítulo, abrindo a possibilidade futura de gerenciamento personalizado dessa síndrome.[32]

O desenvolvimento da dor neuropática envolve a interação de fatores psicossociais, genéticos, biológicos e clínicos. As etiologias também podem ser diversificadas, como nos casos de lesão do nervo periférico, cujos eventos são mais bem compreendidos que os centrais, podendo ter origem mecânica (p. ex., compressão, trauma), metabólica (p. ex., diabetes), hereditária, inflamatória (p. ex., HIV, herpes, *Mycobacterium leprae*), tóxica (p. ex., induzida por quimioterapia, álcool) e decorrente da radiação.[29]

Patogênese da dor neuropática e definições

O entendimento atual da patogênese da DN considera que a lesão na periferia provoca redução da transmissão do sinal para a medula espinhal, alterações na expressão genética e das propriedades dos canais iônicos envolvidos na transmissão sináptica. A interferência na transmissão provoca neurodegeneração que resulta em redução sensitiva. As fibras nervosas remanescentes podem gerar atividade espontânea, ectópica e contínua como resultado de um potencial de ação anormal nas vias nociceptivas (transmissão sináptica aumentada ou excitabilidade dos neurônios de segunda ordem aumentada) no local da lesão, ao longo do axônio e nos gânglios da raiz dorsal.[29] O potencial de ação ectópico tem sido associado ao aumento da expressão dos canais de sódio voltagem-dependentes e alterações nos canais de cálcio e potássio, resultando no aumento da excitabilidade. Além disso, a sensibilidade dos neurônios sensitivos pode estar aumentada para estímulos térmicos e químicos, gerando dor espontânea. A resposta inflamatória também tem sido sugerida como importante na patogênese da DN, bem como as células da glia no sistema nervoso central (SNC). Células inflamatórias e mediadores pró-inflamatórios parecem interferir na ativação de canais TRP (receptor potencial transitório) favorecendo o potencial necessário à ativação dos canais de sódio voltagem dependentes, diminuindo o limiar de ativação da célula e, portanto, tornando-a sensibilizada. O próprio dano neural provoca interações neuroimunes que favorecem a sensibilização neuronal e, portanto, a gênese da DN. Ao nível central, a patogênese da DN indica a ocorrência de alteração que promove amplificação da resposta, por meio da transmissão sináptica aumentada e desinibição espinhal, talâmica e cortical.[29]

Dor neuropática e estratificação

No geral, a dor neuropática acomete 6% a 8% da população.[33] Alguns estudos sugerem que a prevalência da dor neuropática é maior no contexto da dor crônica. Em estudo realizado em uma clínica multidimensional, comparou-se a prevalência de dor neuropática entre pacientes com dor crônica de diversas etiologias utilizando-se questionários de triagem e o novo sistema de classificação do IASP.[34] O estudo observou que 18% dos pacientes com dor crônica preenchiam critério de dor neuropática provável ou definitiva de acordo com o novo sistema de classificação do IASP. Destes, metade apresentava sintomas somatossensitivos com o questionário PainDETECT (PDQ) e 20% foram classificados como portadores de neuropatias, evidenciando que questionários de triagem não devem substituir a avaliação clínica. As discussões atuais sobre critérios diagnósticos para dor neuropática direcionam para a estratificação dos pacientes de forma a identificar subgrupos e orientar a conduta terapêutica adequada a cada caso.[35] Essa estratificação utiliza diversos meios por meio dos quais os pacientes podem ser agrupados, associando esses questionários de triagem com testes psicofísicos, análises de modulação da dor, medidas fisiológicas e análises psicossociais.[35] Os pacientes podem ser estratificados em função de:[35]

1) **Fenótipo somatossensitivo:** inclui questionários de avaliação da qualidade da dor, ferramentas para avaliar percepção sensitiva e modulação da dor.
   - 1.1) **Qualidade da dor:** a dor associada à lesão de nervo tem qualidade especiais. Algumas palavras, incluindo ou não alterações do exame neurológico, podem diferenciar dor neuropática da não neuropática. A associação, entretanto, de sintomas dolorosos com parestesia ou disestesia alcança grande especificidade e valor diagnóstico. O sintoma de disestesia foi o mais discriminatório que o de dor paroxística, podendo ocorrer 2 a 3 vezes mais disestesia ou alterações térmicas em pacientes com dor neuropática central ou periférica que dor intermitente ou paroxística. Dor paroxística, no entanto, está presente nas duas categorias. A qualidade da dor pode ser avaliada mediante questionários específicos de triagem para avaliar DN, tais como DN4, PainDETECT, *The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LANSS) e *Neuropathic Pain Symptom Inventory* (NPSI). Esses questionários são autoadministrados e podem ser utilizados em grandes grupos de estudos, apresentando sensibilidade e especificidade em torno de 80%.
   - 1.2) **Teste sensitivo quantitativo (QST):** a avaliação e a caracterização dos fenótipos de dor em pacientes com síndromes de dor neuropática demandam a combinação de diferentes abordagens e medidas. Nesse sentido, o teste sensitivo quantitativo (QST) é considerado o padrão-ouro, pois é o único teste clínico não invasivo, que avalia quantitativamente a função

das fibras nociceptivas C e Aδ. O QST abrange um conjunto de métodos e fornece informações sobre a relação entre o estímulo e sua percepção (psicofísica) de forma controlada e sistemática, permitindo a avaliação quantitativa de sensibilidade e dor nos pacientes. Esse teste é, portanto, uma ferramenta cientificamente validada que contribui para o estabelecimento de protocolos clínicos criteriosos em estudos que avaliam dor e eficácia analgésica de tratamentos. O teste inclui teste sensorial de fibra pequena e de fibra grande, mediante testes de limiar da dor, vibração, entre outros. O QST permite que os fenótipos possam ser agrupados em categorias descritas como perda sensorial, perda térmica, hiperalgesia mecânica, hiperalgesia térmica.

   1.3) **Modulação da dor condicionada (CPM):** protocolo psicofísico que avalia o processo de modulação da dor com diminuição da inibição. O teste qualifica a CPM como menos eficiente (resposta inibitória prejudicada) em quadros de dor neuropática.

2) **Medidas fisiológicas:** conjunto de técnicas neurofisiológicas utilizadas para avaliar condução nervosa, reflexos e evocação somatossensitiva potencial, permitindo confirmar a lesão no sistema somatossensitivo periférico ou central. A microneurografia e pulso a *laser* são exemplos desse método
3) **Perfil molecular:** utilização da genômica na validação da patogênese da DN. Um gene bastante estudado e que tem importância na gênese de algumas anormalidades no processamento da dor é o SCN9A, que codifica o NaV1.7. O NaV1.7 é um canal de sódio controlado por voltagem e expresso em neurônios sensitivos, cuja ausência está associada à anosmia e à insensibilidade congênita à dor.
4) **Perfil psicológico e comorbidades:** refere-se à avaliação de atividades da vida diária que podem ter interferência do processo doloroso da DN, tendo em vista que pacientes com DN apresentam impactos negativos em diversos domínios de qualidade de vida, como humor, sono e capacidade de realizar tarefas diárias. Neste sentido, sugere-se a avaliação psicossocial no contexto da DN.

A estratificação a partir das modalidades citadas permite agrupar pacientes que compartilham perfis de sintomas sensitivos parecidos e ou genéticos, psicossociais, mesmo que etiologicamente diferentes. A intersecção entre essas modalidades pode ser interessante na pesquisa sobre a DN, correlacionando-se causas de heterogeneidade clínica entre pacientes.

Conclusão

A dor neuropática envolve conceitos complexos e mecanismos fisiopatológicos ainda sobre investigação clínica e experimental. O correto diagnóstico dessa síndrome é importante para o tratamento adequado e para a melhora da qualidade de vida do sujeito que sofre.

Referências bibliográficas

1. IASP. Terminology background. 2012. Disponível em: https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=2051&navItemNumber=576.
2. Miranda CCV, Junior LFS, Pelloso LRCA. New physiological classification of pains: current concept of neuropathic pain. Rev. Dor. São Paulo. 2016;17(suppl. 1):s2-4.
3. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015;14(2):162-73.
4. Michaelis. Modern portuguese language dictionary. São Paulo: Melhoramentos; 1998.
5. Raja SN, Carr DB, Cohen M et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. Pain. 2020. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
6. Olesen AE, Andresen T, Staahl C, Drewes AM. Human experimental pain models for assessing the therapeutic efficacy of analgesic drugs. Pharmacol. Rev. 2012;64(3):722-79.
7. Widerström-Noga E. Neuropathic pain and spinal cord injury: phenotypes and pharmacological management. Drugs. 2017;77(9):967-984.
8. Bryce TN, Biering-Sørensen F, Finnerup NB et al. International spinal cord injury pain classification – Part I: background and description. March 6-7, 2009. Spinal Cord. 2012;50(6):413-7.
9. Finnerup NB, Norrbrink C, Trok K et al. Phenotypes and predictors of pain following traumatic spinal cord injury: a prospective study. J. Pain. 2014;15(1):40-8.
10. Vogel C, Rukwied R, Stockinger L et al. Functional characterization of at-level hypersensitivity in patients with spinal cord injury. J. Pain. 2017;18(1):66-78.
11. Haanpää M, Attal N, Backonja M et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. Pain. 2011;152(1):14-27.
12. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. Pain. 2011;152(suppl. 3):s2-15.
13. IASP. Terminology. 2018. Disponível em: https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Nociplasticpain.
14. Cruccu G, Sommer C, Anand P et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. Eur. J. Neurol. 2010;17(8):1010-8.
15. Calmels P, Mick G, Perrouin-Verbe B, Ventura M. Neuropathic pain in spinal cord injury: identification, classification, evaluation. SOFMER (French Society for Physical Medicine and Rehabilitation). Ann. Phys. Rehabil. Med. 2009;52(2):83-102.
16. Bouhassira D. Neuropathic pain: definition, assessment and epidemiology. Rev. Neurol. (Paris). 2019;175(1-2):16-25.
17. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J et al. Development and validation of the neuropathic pain symptom inventory. Pain. 2004;108(3):248-5718.
18. Timmerman H, Wilder-Smith OH, Steegers MA, Vissers KC, Wolff AP. The added value of bedside examination and screening QST to improve neuropathic pain identification in patients with chronic pain. J. Pain. Res. 2018;11:1307-1318.
19. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain. 2005;114(1-2):29-36.
20. Maier C, Baron R, Tölle TR et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. Pain. 2010 Sep;150(3):439-50.

21. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. Lancet Neurol. 2010;9(8):807-19.
22. Mahn F, Hüllemann P, Gockel U et al. Sensory symptom profiles and co-morbidities in painful radiculopathy. PLoS One. 2011 May 9;6(5):e18018.
23. Walco GA, Dworkin RH, Krane EJ, Le Bel AA, Treede RD. Neuropathic pain in children: special considerations. Mayo Clin. Proc. 2010;85(suppl. 3):s33-41.
24. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology. 2008;29,70(18):1630-5.
25. Jensen TS, Baron R, Haanpää M et al. A new definition of neuropathic pain. Pain. 2011;152(10):2204-5.
26. Pickering G, Martin E, Tiberghien F, Delorme C, Mick G. Localized neuropathic pain: an expert consensus on local treatments. Drug Des. Devel. Ther. 2017;11:2709-2718.
27. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. J. Pain. 2009;10:895-926.
28. Bailly F et al. Part of pain labelled neurophatic in reumathic disease might be rather nociplastic. RMD Open. 2020;6:001326.
29. Rosenberger DC, Blechschmidt V, Timmerman H, Wolff A, Treede RD. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. J. Neural. Transm. (Vienna). 2020 Apr;127(4):589-624.
30. Scholz J et al. The IASP classifcation of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. Pain. 2019;160:53-59.
31. Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. Lancet Neurol. 2014;13:924-935.
32. Vollert J et al. Pathophysiological mechanisms of neuropathic pain: comparison of sensory phenotypes in patients and human surrogate pain models. Pain. 2018;159:1090-1102.
33. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin: results from a general population survey. J. Pain. 2006;7(4):281-289.
34. Vaegter HB, Andersen PG, Madsen MF, Handberg G, Enggaard TP. Prevalence of neuropathic pain according to the IASP grading system in patients with chronic non-malignant pain. Pain Med. 2014 Jan;15(1):120-7.
35. Themistocleous AC, Crombez G, Baskozos G, Bennett DL. Using stratified medicine to understand, diagnose, and treat neuropathic pain. Pain. 2018 Sep;159(suppl. 1):s31-s42.