


Dor neuropática na prática clínica: ênfase nos instrumentos diagnósticos

Neuropathic pain in clinical practice: emphasis on diagnostic tools

Djalma Gomes Xavier Filho¹, Rodolfo José Ferreira Cavalcanti¹, Guilherme Ribeiro Barbosa¹, Leandro da Cruz Melgaço dos Santos¹, Guilherme Bezerril Dutra¹, Johnnatas Mikel Lopes¹, Matheus Rodrigues Lopes¹ 

RESUMO

A dor neuropática é causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensitivo. Trata-se de uma manifestação sindrômica que envolve mecanismos inflamatórios e imunes com fisiopatologia ainda pouco esclarecida. O espectro de apresentação da dor neuropática é amplo e, assim, constitui um desafio na prática clínica. Este problema de saúde pública necessita de ampla capacidade técnica dos clínicos generalistas. Torna-se relevante identificar o potencial de cronificação do sintoma e adotar abordagens mitigantes do processo lesivo, estrutural e emocional. Nesse sentido, o diagnóstico adequado da dor neuropática é o primeiro passo na abordagem ao paciente. Diante disso, essa revisão objetiva facilitar a melhor escolha dos métodos diagnósticos no manejo clínico do paciente. Dentre estes, é possível citar a imagem por ressonância magnética funcional, eletroneuromiografia, tomografia por emissão de pósitrons, microneurografia, teste quantitativo sensorial, biópsias de pele, estudos de condução nervosa e de potencial somatossensorial evocado. A dor, por ser um processo sensorial subjetivo, apresenta amplo espectro de manifestações clínicas. Por essa razão, é possível fazer uso de técnicas como métodos de triagem e exames complementares para um diagnóstico mais específico.

Palavras-chave: Dor crônica; Manejo da Dor; Neuroimagem.

ABSTRACT

Neuropathic pain is caused by an injury or illness of the somatosensory nervous system. It is a syndromic manifestation that involves inflammatory and immune mechanisms, whose pathophysiology is still poorly understood. The spectrum of presentation of neuropathic pain is wide and, therefore, it is a challenge in clinical practice. This public health problem requires the broad technical capacity of general practitioners. It is relevant to identify the potential for chronicity of the symptom and adopt mitigating approaches to the harmful, structural, and emotional process. In this sense, the proper diagnosis of neuropathic pain is the first step in approaching the patient. Therefore, this review aims to facilitate the best choice of diagnostic methods in the clinical management of the patient. Among these, functional magnetic resonance imaging, electroneuromyography, positron emission tomography,

¹ Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Campus Paulo Afonso, Paulo Afonso, BA, Brasil.

Editor Associado Responsável:

Mário Benedito Costa Magalhães
Faculdade de Ciências da Saúde da
Universidade do Vale do Sapucaí
Pouso Alegre/MG, Brasil

Autor Correspondente:

Matheus Rodrigues Lopes
E-mail: matheuslopesbio@gmail.com

Conflito de Interesse:

Não há.

Recebido em: 08 Dezembro 2021

Aprovado em: 04 Maio 2022

Data de Publicação: 18 Agosto 2022.

DOI: 10.5935/2238-3182.2022e32211

microneurography, quantitative sensory testing, skin biopsies, nerve conduction and evoked somatosensory potential studies are possible. Pain, being a subjective sensory process, has a wide spectrum of clinical manifestations. For this reason, it is possible to make use of techniques such as screening methods and complementary exams for a more specific diagnosis.

Keywords: Chronic Pain; Pain Management; Neuroimaging.

INTRODUÇÃO

A dor é uma experiência sensitiva e emocional, que pode estar associada a uma lesão potencial ou real dos tecidos. A dor do tipo neuropática é causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensitivo, que envolve mecanismos inflamatórios e imunes. Essa alteração fisiológica é modulada por aspectos emocionais comandadas pelo sistema límbico, o que propicia a centralização da percepção da dor no córtex somatossensorial, mesmo após cessado o estímulo periférico da lesão¹.

As síndromes dolorosas neuropáticas geralmente não compartilham etiologia comum e suas manifestações clínicas podem ser significativamente diferentes. Um número variado de distúrbios do sistema nervoso pode levar a dor neuropática, como neuralgia pós-herpética, neuralgia do nervo trigêmeo, dor pós-amputação de membros, lesões nervosas dolorosas periféricas, esclerose múltipla, radiculopatias dolorosas, neuropatia diabética, infecção por HIV, hanseníase, acidente vascular encefálico^{2,3}.

A dor neuropática é uma condição crônica e possui carga significativa para os pacientes, sociedade e sistemas de saúde. A prevalência desse sintoma na população mundial tem sido estimada em 6,9 a 10%¹. Entretanto, existem dificuldades em estabelecer um critério diagnóstico simples para identificação do componente neuropático da dor. Trabalhos recentes indicaram variados índices de prevalência de acordo com critérios diagnósticos diferentes. Tais contradições no diagnóstico da dor neuropática podem acarretar consequências no manejo clínico da doença⁴.

Diagnosticar corretamente a dor neuropática constitui um desafio para a prática médica. Os pacientes podem apresentar diferentes quadros clínicos, entre eles sensações de choque, queimação, hiperalgesia e alodinia⁵. Além desses sintomas, distúrbios do sono, ansiedade e depressão são frequentes no espectro clínico, o que afeta de maneira negativa a qualidade de vida⁶.

O diagnóstico é preferencialmente clínico e encontra referencial na história e no exame físico⁷. Apesar da complexidade de se estabelecer um diagnóstico preciso, existem alguns exames complementares que auxiliam a prática clínica na identificação da dor neuropática. Há vários métodos para avaliação da dor neuropática⁸, entre eles os testes sensoriais quantitativos, técnicas neurofisiológicas, biópsias

de pele, ressonância magnética funcional, ressonância nuclear magnética e tomografia computadorizada.

Diante do impacto global da dor neuropática e das dificuldades de sua identificação e avaliação, essa revisão traz uma perspectiva acerca dos métodos diagnósticos da dor neuropática descritos na literatura, com o objetivo de facilitar a escolha da conduta apropriada no manejo clínico do componente neuropático da dor.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. Foram realizadas buscas nas plataformas PubMed/MEDLINE, SciELO e Google acadêmico e selecionados artigos originais, editoriais, revisões sistemáticas, revisões narrativas, relatos de experiência e relatos de caso no período de 2015 a 2020, na literatura nacional e internacional. Artigos com mais de cinco anos de publicação foram incluídos apenas em casos excepcionais, quando julgados de grande relevância em relação à temática proposta.

REVISÃO DA LITERATURA

FISIOPATOLOGIA

A dor neuropática possui uma patogenia complexa, cujos mecanismos ainda não são totalmente compreendidos e possuem uma dinâmica com desfechos ocasionalmente contraditórios. Sabe-se que ela pode ser causada por lesão ou disfunção no sistema somatossensorial, incluindo as fibras periféricas (A β , A δ e C) e os neurônios centrais⁹.

Lesões em quaisquer das fibras sensoriais periféricas podem causar alterações na função dos canais iônicos transmembrana envolvidos no início da geração de potenciais de ação. Esse processo induz a descargas rápidas e intensas de duração maior ou menor, mesmo na ausência de estímulos, podendo levar a mudanças nos processos de transdução e transmissão da dor¹⁰.

Essas alterações afetam a medula espinhal, levando a uma excessiva atividade excitatória, em que neurônios espinhais passam a produzir uma resposta exacerbada a diversas modalidades sensoriais. Isso possibilita que fibras aferentes A β e A δ , mecanossensitivas de baixo limiar, sejam capazes de ativar neurônios nociceptivos de segunda ordem. Além disso,

existe também uma disfunção dos interneurônios inibitórios e do sistema modulatório de dor descendente, com redução da atividade inibitória do ácido gama-aminobutírico (GABA), em pacientes que apresentam dor neuropática. Esses dois mecanismos levam a um desequilíbrio na relação entre inibição e excitação, tornando os mecanismos excitatórios predominantes. Isso gera o fenômeno conhecido como sensibilização central (Figura 1)¹¹.

Mesmo após cessar os estímulos periféricos nocivos é possível identificar, através de exames neuromodulatórios ou de neuroimagem, a atividade elevada do córtex somatossensorial e também em outras estruturas como o sistema límbico¹².

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DOR NEUROPÁTICA

A lesão de nervos constitui a origem da liberação de descargas elétricas rápidas e intensas, por períodos significativos, mesmo na ausência de estímulos¹⁰. Devido a isso, termos como "formigamento", "queimação" e "choques elétricos" são bastante característicos nos relatos de pacientes com dor neuropática¹³. As alterações neuronais presentes contribuem para o fenômeno da hipersensibilidade à dor. Tal hipersensibilidade pode se manifestar através da hiperalgesia e da alodínia. Ambas as condições são sintomas notáveis em pacientes diagnosticados com dor neuropática. Para a avaliação clínica da alodínia e da hiperalgesia é necessário realizar testes de sensibilidade na região dolorosa. Dessa forma, mapeia-se a área de anormalidade e determina-se a intensidade da hipersensibilidade^{3,9}.

Além destas características físicas, é comum identificar aspectos emocionais e depressivos relacionados aos estágios crônicos, assim como pensamentos catastróficos

relacionados à dor, o que frequentemente não se observa naqueles indivíduos apenas com quadros agudos¹⁴.

ÁREAS DE ATIVAÇÃO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Estudos de neuroimagem sustentam a teoria da existência de uma "rede de dor" no sistema nervoso central. Tal "rede" estaria associada aos locais com atividade elétrica quando o organismo está sujeito à dor experimental. Os principais componentes dessa rede seriam o giro cingulado anterior, a ínsula, a segunda área somatossensorial e o tálamo¹⁵. Há vários fatores que influenciam na ativação do SNC pelos estímulos dolorosos, como o gênero, a duração e tipo da dor.

Exames de imagem do tipo metabólico, funcional e anatômico são usados para estudar alterações no SNC em condições dolorosas. Tais exames de imagem permitem avaliar mudanças químicas do cérebro além da integridade neuronal do local avaliado¹⁶.

Provavelmente, as estruturas subcorticais regulam não só o fluxo de aferências dolorosas, como também a interação destas com fatores psicossociais de longa duração. Estes são mediados pela amígdala e hipocampo, cujo papel é aumentar as aferências dolorosas, através da expressão exagerada de mastócitos¹².

DISCUSSÃO

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Espera-se que o paciente que possui dor neuropática apresente sintomas positivos, caracterizados por hiperestimulação da função sensitiva, como hiperalgesia, alodínia e parestesias; e sintomas negativos, decorrentes da perda de função sensorial, como fraqueza e anestesia¹³. Além

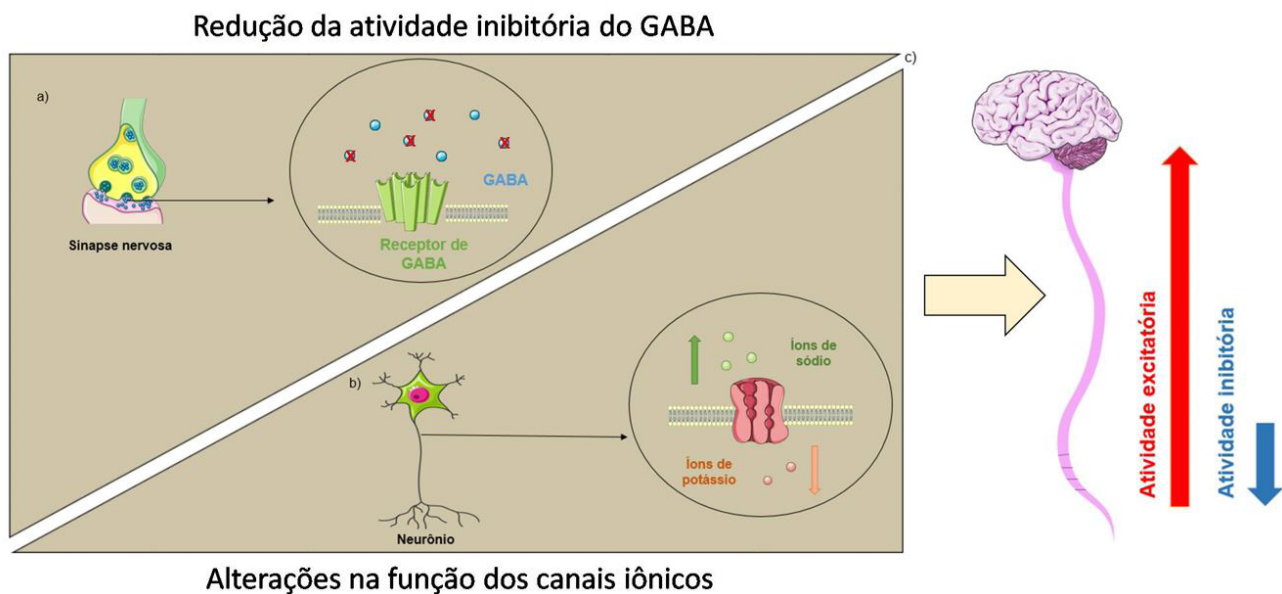


Figura 1. Representação dos mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da dor neuropática. O processo de redução da atividade inibitória do ácido gama-aminobutírico (GABA) está representado em "a". As alterações na função dos canais iônicos estão esquematizadas em "b". Os dois mecanismos afetam a medula espinhal, amplificando a sua atividade excitatória e reduzindo sua capacidade inibitória, como representado em "c".

disso, a distribuição dolorosa, que segue o trajeto nervoso, é característica da dor neuropática¹⁷.

No exame clínico, principalmente na anamnese, é relevante coletar informações quanto ao histórico doloroso do paciente (decálogo da dor) e responsividade ao tratamento¹⁸. Deve-se avaliar se as características e localização da dor condizem com critérios diagnósticos para dor neuropática. Ao exame físico, deve-se realizar exames de estado geral e neurológico, a fim de avaliar o sistema somatossensorial. O exame neurológico deve conter os testes de sensibilidade, com auxílio dos instrumentos competentes, a fim de identificar sintomas positivos e negativos. A área que o paciente relatar maior queixa deve ser examinada e comparada simetricamente com a região contralateral^{2,3,7}.

A intensidade da dor é um aspecto avaliado pelo clínico, que pode fazer uso de métodos como a escala visual analógica, escala numérica e escala verbal. Em caso de pacientes pediátricos ou adultos com baixa instrução ou demência é possível utilizar a *Wong-Baker Faces Pain Scale*, composta por desenhos de rostos com diferentes expressões, que representam desde a ausência de dor até dor muito intensa¹⁷.

Não existe um procedimento clínico que por si só permita o diagnóstico definitivo da dor neuropática. No entanto, há algumas ferramentas de triagem que permitem a identificação de pacientes com tal condição¹⁹.

As escalas de triagem são entrevistas desenvolvidas a partir de estudos epidemiológicos, que possuem como alvo identificar neuropatias ou componentes de dor neuropática. Devem ser utilizadas se, ao longo do exame físico, forem detectados sinais de dor neuropática. Existem diversas escalas, distintas em especificidade e em sensibilidade e as entrevistas utilizam questões relacionadas aos sintomas e itens relacionados ao exame clínico. O escore final identifica se a dor é de origem predominantemente neuropática.

Cabe ressaltar que a triagem não deve ser a única base referencial para diagnóstico de dor neuropática, a fim de que seja complementar aos exames clínicos^{16,19,20}.

EXAMES DE IMAGEM

Existem três principais modalidades de exames de imagem utilizadas para avaliar a dor: anatômica, funcional e metabólica. Exemplos incluem a tomografia por emissão de pósitrons, tomografia computadorizada por emissão de fóton único e espectroscopia por ressonância magnética¹⁶. O método mais utilizado para avaliar a dor é a imagem por ressonância magnética funcional (fMRI), capaz de demonstrar mudanças no fluxo sanguíneo cerebral local e alterações nas concentrações de desoxihemoglobina²¹.

A fMRI faz uso de técnicas tanto de observação da ativação dos sinais sensoriais, incluindo os dolorosos decorrentes da ativação e/ou desativação de sinais dependentes dos níveis sanguíneos de oxigênio em regiões do cérebro, quanto de estudo em estado de repouso, capaz de identificar atividade neuronal. A dor crônica pode apresentar características específicas produzidas por alterações tanto no estágio de ativação quanto em repouso²¹.

Através de exames de ressonância magnética também é possível observar alterações estruturais no cérebro associadas à dor crônica. A substância cinzenta presente nas áreas estudadas pode ser mensurada por meio de ressonância magnética de alta resolução com morfologia baseada em voxel ou análise da espessura cortical²². Por sua vez, a análise da substância branca pode ser feita utilizando imagem em tensor de difusão baseada em ressonância magnética, que tem como base a direção da difusão da água na substância branca. Por meio desta técnica foi possível observar que pacientes portadores de dor neuropática apresentam mudanças anatômicas relevantes em regiões cerebrais associadas à percepção sensorial e aspectos emocionais da dor²³.

Estudos com pacientes portadores de dor lombar crônica encontraram, por meio de exame de ressonância magnética estrutural, reduções da substância cinzenta em áreas como córtex pré-frontal dorsolateral, córtex somatossensorial primário, córtex parietal posterior e tálamo, além de regiões relacionadas à função límbica e modulação da dor²⁴.

Por meio da aplicação do questionário *painDETECT*, do questionário de dor *McGill*, avaliação psicofísica e avaliação de imagens de ressonância magnética foi possível detectar componentes neuropáticos em pacientes portadores de espondilite anquilosante. Estudo que comparou pacientes com espondilite anquilosante a indivíduos controles denotaram maiores escores em ferramentas para detecção da dor, como o questionário *painDETECT*, inclusive com alterações à ressonância magnética²⁴.

OUTROS EXAMES COMPLEMENTARES

Para complementar o exame clínico, além das ferramentas de triagem, é possível fazer uso de testes complementares como o teste quantitativo sensorial, microneurografia, eletroneuromiografia, entre outros¹⁸.

O teste quantitativo sensorial (TQS) é uma técnica psicofísica que mensura a percepção em resposta a um estímulo cutâneo controlado, geralmente usado de modo complementar ao exame neurológico. Através de um termodo situado em uma terminação cutânea que se deseja examinar, a temperatura sofre aumento ou diminuição em uma razão de 1 a 4°C/s. A partir do momento em que o paciente sente um estímulo esperado, o mesmo pressiona um botão, que permite a avaliação de limiares térmicos (frio, dor por frio, calor e dor por calor). Ela possibilita avaliar as fibras nervosas A β , A δ e C⁸.

Entretanto, tais técnicas necessitam de aparato tecnológico adequado e examinadores experientes; além disso, poucos centros de pesquisa possuem acesso ao TQS. Vale ressaltar também que há relatos de alterações sensoriais em pacientes sem dor neuropática, conferindo insuficiência ao TQS na determinação de diagnósticos diferenciais²⁵.

Já os testes laboratoriais neurofisiológicos são técnicas que avaliam as fibras não-nociceptivas e nociceptivas, úteis no diagnóstico de doenças no sistema nervoso central e periférico. Exemplos incluem biópsias de pele, potencial somatossensorial evocado e potencial provocado por laser²⁵.

Os estudos de condução nervosa e potencial somatossensorial provocado são consideradas técnicas de primeira linha em pacientes com suspeita de dor neuropática e objetivam testar os limites de percepção tátil, principalmente das fibras A β ¹. Potenciais provocados por laser também são relevantes para os testes laboratoriais e são importantes na mensuração das fibras A δ . Elas não requerem contato dérmico, porém não ativam as fibras de modo natural^{2,3,13}.

Exames clínicos neurofisiológicos, apesar de úteis no diagnóstico da dor neuropática, normalmente não são úteis na avaliação de pequenas fibras. Tais estruturas podem ser melhor estudadas através de testes como biópsias de pele e nervos maiores podem ser observados através de exames de imagem estruturais. A biópsia objetiva quantificar a densidade de fibras nervosas epidérmicas. A redução nesta densidade indica lesão do sistema somatossensorial periférico²⁶. A biópsia de pele possui como vantagem a possibilidade de repetição ao longo do tempo, o que permite ao clínico observar quantitativamente o curso da doença¹³.

A microneurografia visa avaliar a atividade das fibras de pequeno calibre (fibras C), através da introdução de uma agulha de tungstênio na fibra. É um exame doloroso, demorado e minimamente invasivo¹⁷. Por outro lado, a eletroneuromiografia é uma técnica direcionada no diagnóstico de doenças do sistema nervoso periférico. É um exame que apresenta informações nervosas e musculares em tempo real e no local lesionado, o que auxilia na determinação de diagnósticos diferenciais. De maneira geral, a eletroneuromiografia é adequada quando há hipoestesia, parestesia e paresia⁸.

O teste de microscopia confocal da córnea é uma técnica não invasiva *in vivo* que permite a quantificação de pequenas fibras nervosas corneanas e, devido à sua alta especificidade, permite avaliar tanto a pacientes com sinais de dano nervoso, quanto aqueles sem sinais neurofisiológicos de alterações nervosas²⁷. No entanto, essa técnica possui várias limitações, como o alto custo e a disponibilidade reduzida na maioria dos centros clínicos. Além disso, apesar de demonstrar a perda de fibras nervosas, não é possível observar a funcionalidade das fibras restantes¹³.

O teste quantitativo do reflexo axonal sudomotor é comumente utilizado para mensurar a liberação de suor em repouso e por meio de estímulos iontoforéticos proporciona diagnóstico para neuropatias de fibras de pequeno calibre. O teste demonstrou a capacidade de detectar e quantificar mudanças precoces nos nervos sudomotores pela quantificação da redução de água produzida pela desnervação parcial das glândulas sudoríparas individuais²⁸.

A estimulação magnética transcraniana é um método eletrofisiológico de exame e terapia que mensura o potencial evocado de células corticais a fim de identificar hipo/hiperatividade. Esta estratégia permite ao clínico constatar possíveis quadros de centralização da dor e ao mesmo tempo realizar sua neuromodulação de forma não invasiva²⁹.

Existe também a associação com biomarcadores como o inibidor tecidual da metaloproteinase de matriz-1 (TIMP1).

Em análise de amostras de sangue de pacientes com dor neuropática lombar crônica ou com dor lombar inflamatória crônica comparada a controles, percebeu-se aumento da expressão genética do TIMP1 nas amostras dos portadores de dor neuropática.

Tal proteína, que possui propriedades similares às de citocinas, é capaz de inibir as metaloproteinases de matriz, que são endopeptidases responsáveis por degradar matriz extracelular, com repercussões na migração e proliferação celulares, bem como nas interações intercelulares. Desta forma, a TIMP1 é capaz de reverter a alodínia pós-ligadura do nervo ciático, além de estar associada com o mecanismo de regeneração nervosa após lesão do nervo ciático. Devido a isso, tais propriedades do TIMP1 demonstrariam seu potencial como biomarcador da dor neuropática³⁰.

CONCLUSÃO

Diante da complexidade de se identificar a dor neuropática, a associação dos exames complementares ao exame clínico mostra-se como uma boa estratégia para se estabelecer uma conduta clínica adequada no manejo do componente neuropático da dor juntamente com a investigação clínica de fatores potencializadores ou causadores da cronificação da dor. Entende-se, no entanto, que o diagnóstico é predominantemente clínico, porém é necessário que haja conhecimento técnico adequado para avaliação da dor. Embora estudos experimentais para avaliação fisiopatológica da dor sejam utilizados, as técnicas de neuroimagem e eletroneuromiografia revelaram-se as mais disponíveis na prática clínica.

COPYRIGHT

Copyright© 2020 Lopes et al. Este é um artigo em acesso aberto distribuído nos termos da Licença *Creative Commons* Atribuição 4.0 Licença Internacional que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

REFERÊNCIAS

1. Truini A. A review of neuropathic pain: from diagnostic tests to mechanisms. *Pain Ther.* 2017 Nov;6(1):5-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40122-017-0085-2>
2. Machado-Duque ME, Gaviria-Mendoza A, Machado-Alba JE, Castaño N. Evaluation of treatment patterns and direct costs associated with the management of neuropathic pain. *Pain Res Manag.* 2020 Mar;2020:9353940. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/9353940>
3. Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol.* 2014 Set;13(9):924-35. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70102-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70102-4)
4. Bouhassira D. Neuropathic pain: definition, assessment and epidemiology. *Revue Neurol.* 2019 Jan/Fev;175(1-2):16-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.09.016>

5. Barros GAM, Colhado OCG, Giublin ML. Clinical presentation and diagnosis of neuropathic pain. *Rev Dor*. 2016;17(Supl 1):S15-S9. DOI: <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160040>
6. Torta R, Ieraci V, Zizzi F. A review of the emotional aspects of neuropathic pain: from comorbidity to co-pathogenesis. *Pain Ther*. 2017 Nov;6(1):11-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40122-017-0088-z>
7. Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, Jolly SM, Chakravarthy KV, Deer TR, et al. A comprehensive algorithm for management of neuropathic pain. *Pain Med*. 2019;20(Supl 1):S2-S12. DOI: <https://doi.org/10.1093/pm/pnz075>
8. Porto FHG, Porto GCLM, Brotto MWL. Additional tests to investigate neuropathic pain. The value of electroneuromyography for neuropathic pain. *Rev Dor*. 2016;17(1):23-6. DOI: <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160042>
9. Smith ESJ. Advances in understanding nociception and neuropathic pain. *J Neurol*. 2018 Oct;265(2):231-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8641-6>
10. Woller SA, Eddinger KA, Corr M, Yaksh TL. An overview of pathways encoding nociception. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Set/Oct;35(Supl 107):40-6.
11. Rosenberger DC, Blechschmidt V, Timmerman H, Wolff A, Treede RD. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020 Feb;127(4):589-624. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02145-7>
12. Eller-Smith OC, Nicol AL, Christianson JA. Potential mechanisms underlying centralized pain and emerging therapeutic interventions. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:35. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00035>
13. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(4):532-45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.01.018>
14. Orhurhu MV, Olusunmade MM, Akinola MY, Urits MI, Orhurhu MS, Viswanath O, et al. Depression trends in patients with chronic pain: an analysis of the nationwide inpatient sample. *Pain Physician*. 2019 Set;22(5):E487-E94.
15. Brodal P. A neurobiologist's attempt to understand persistent pain. *Scand J Pain*. 2017 Abr;15(1):140-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2017.03.001>
16. Alomar S, Bakhaidar M. Neuroimaging of neuropathic pain: review of current status and future directions. *Neurosurg Rev*. 2018 Dez;41(3):771-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10143-016-0807-7>
17. Widerström-Noga E, Loeser JD, Jensen TS, Finnerup NB. AAPT diagnostic criteria for central neuropathic pain. *J Pain*. 2017 Dez;18(12):1417-26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.06.003>
18. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DL, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016 Ago;157(8):1599-606. DOI: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000492>
19. Attal N, Bouhassira D, Baron R. Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires. *Lancet Neurol*. 2018 Mai;17(5):456-66. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30071-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30071-1)
20. Yurdakul OV, Rezvani A, Kūçūkkakçaş O, Tolu S, Kılıçoğlu MS, Aydın T. Neuropathic pain questionnaire and neuropathic pain questionnaire-short form: Translation, reliability, and validation study of the Turkish version. *Turk Neurosurg*. 2019;29(5):683-8. DOI: <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.25466-18.1>
21. Santana AN, Cifre I, Santana CN, Montoya P. Using deep learning and resting-state fMRI to classify chronic pain conditions. *Front Neurosci*. 2019;13:1313. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01313>
22. Galambos A, Szabó E, Nagy Z, Édes AE, Kocsel N, Juhász G, et al. A systematic review of structural and functional MRI studies on pain catastrophizing. *J Pain Res*. 2019 Fev;12:1155-78. DOI: <https://doi.org/10.2147/JPR.S192246>
23. Guo Y, Gao F, Liu Y, Guo H, Yu W, Chen Z, et al. White matter microstructure alterations in patients with spinal cord injury assessed by diffusion tensor imaging. *Front Hum Neurosci*. 2019;13:11. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00011>
24. Wu Q, Inman RD, Davis KD. Neuropathic pain in ankylosing spondylitis: a psychophysics and brain imaging study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(6):1494-503. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.37920>
25. Kim YK, Yun PY, Kim JH, Lee JY, Lee W. The quantitative sensory testing is an efficient objective method for assessment of nerve injury. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2015 Mai;37(1):13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40902-015-0013-5>
26. Buonocore M. Unilateral peripheral neuropathic pain: the role of neurodiagnostic skin biopsy. *World J Clin Cases*. 2014 Fev;2(2):27-31. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v2.i2.27>
27. Williams BM, Borroni D, Liu R, Zhao Y, Zhang J, Lim J, et al. An artificial intelligence-based deep learning algorithm for the diagnosis of diabetic neuropathy using corneal confocal microscopy: a development and validation study. *Diabetologia*. 2020;63(2):419-30. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05023-4>
28. Krieger S-M, Reimann M, Haase R, Henkel E, Hanefeld M, Ziemssen T. Sudomotor testing of diabetes polyneuropathy. *Front Neurol*. 2018;9:803. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00803>
29. Cecchi F. Are non-invasive brain stimulation techniques effective in the treatment of chronic pain? A cochrane review summary with commentary. *J Rehabil Med*. 2020;52(4):jrm00039. DOI: <https://doi.org/10.2340/16501977-2663>
30. Buckley DA, Jennings EM, Burke NN, Roche M, McInerney V, Wren JD, et al. The development of translational biomarkers as a tool for improving the understanding, diagnosis and treatment of chronic neuropathic pain. *Mol Neurobiol*. 2018;55(3):2420-30. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0492-8>

