

Clinical presentation and diagnosis of neuropathic pain

Quadro clínico e diagnóstico da dor neuropática

Guilherme Antônio Moreira de Barros¹, Orlando Carlos Gomes Colhado², Mário Luiz Giublin³

DOI 10.5935/1806-0013.20160040

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Neuropathic pain is reason for distress and incapacity of several patients, being that symptoms, mechanisms and management distinguish it from nociceptive pain. This study aimed at discussing the clinical presentation and diagnosis of neuropathic pain.

CONTENTS: Neuropathic pain is manifested by several symptoms, being continuous burning pain, shock sensation and mechanical allodynia the most common ones. Neurophysiologic studies and skin biopsy suggest that burning pain is reflex of spontaneous activity of afferent nociceptive fibers, while shock sensation is originated from high frequency ectopic stimuli, generated in demyelinated A β fibers. Clinical exam, made up of history and elementary physical neurological evaluation, is critical for the adequate diagnosis of the type of pain, as well as more detailed exams, such as quantitative sensory tests and confocal optic microscopy, may bring further subsidies to the diagnosis of the type of pain.

CONCLUSION: Clinical presentation of neuropathic pain has characteristics which help the accurate diagnosis of the syndrome or disease responsible for the onset of the complaint. Adequate clinical evaluation, including directed physical neurologic exam, sensory quantitative tests and cornea confocal microscopy cooperate for a more accurate diagnosis.

Keywords: Clinical presentation, Diagnosis, Neuropathic pain.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A dor neuropática é motivo de sofrimento e incapacidade para muitos pacientes, sendo que os seus sintomas, mecanismos e tratamento a distinguem da dor nociceptiva. O objetivo deste estudo foi discutir o quadro clínico e o diagnóstico da dor neuropática.

CONTEÚDO: A dor neuropática se manifesta por meio de vários sintomas, sendo os mais comuns a dor contínua em queimação, sensação de choque e alodínea mecânica. Estudos neurofisiológicos e biópsia de pele sugerem que dor em queimação é reflexo de atividade espontânea em fibras nociceptivas aferentes, enquanto a sensação de choque presumidamente é originada de estímulos ectópicos de alta frequência, gerados em fibras A β desmielinizadas. O exame clínico, constituído por anamnese e exame físico neurológico elementar é de primordial importância para o adequado diagnóstico do tipo de dor. Assim como exames mais minuciosos, como os testes sensoriais quantitativos e a microscopia ótica confocal, podem trazer subsídios mais aprofundados ao diagnóstico do tipo de dor.

CONCLUSÃO: O quadro clínico da dor neuropática possui características que auxiliam no correto diagnóstico da síndrome ou doença que seja a responsável pelo aparecimento da queixa. Adequado exame clínico, incluindo a realização de exame físico neurológico dirigido, juntamente com os testes quantitativos sensoriais e com o exame de microscopia confocal de córnea colaboram para a execução mais precisa do diagnóstico.

Descritores: Diagnóstico, Dor neuropática, Quadro clínico.

INTRODUÇÃO

A dor neuropática (DN) é motivo de sofrimento e incapacidade para muitos pacientes, constituindo um problema de saúde pública. Por isso, todos os médicos deveriam saber diagnosticá-la. Seus sintomas, mecanismos e tratamento a distingue da dor nociceptiva, razão pela qual o seu diagnóstico correto é importante para que o adequado tratamento seja instituído¹. O objetivo deste estudo foi discutir o quadro clínico da DN, assim como os exames clínicos, o teste quantitativo sensorial e a microscopia ótica confocal de córnea são brevemente abordados. A discussão de outros métodos diagnósticos, incluindo os estudos eletrofisiológicos e o emprego de questionários padronizados, ocorre em outras sessões dessa publicação.

CONCEITO DE DOR NEUROPÁTICA

Dor originada de lesão ou doença que afeta as vias somatossensoriais aferentes, manifestando-se com vários sintomas, sendo os mais comuns a dor contínua em queimação, a dor em choque e a alodínea mecânica².

NEUROANATOMIA ELEMENTAR DA DOR NEUROPÁTICA

As fibras pobremente mielinizadas A δ e as fibras amielinizadas C, que são comumente chamadas de pequenas fibras formam uma população heterogênea com várias funções e contém diferentes subtipos. Algumas dessas fibras possuem funções autonômicas como regulação da sudorese e da pressão arterial e, adicionalmente, conduzem sensações como temperatura, dor, prurido ou toque. Os corpos celulares das fibras finas estão localizados nos gânglios da raiz dorsal e as suas fibras terminam como nociceptores na epiderme³.

A neuropatia de fibras finas, que cursa com dor em queimação afetando os dedos e a sola dos pés, é normalmente de grande intensidade e acompanhada por parestesias e disestesias. As razões pelas quais ocorre a dor em fibras finas não é completamente entendida, tendo como hipótese mais provável, a diminuição em número dos nociceptores periféricos e, também, o fato de que as fibras finas remanescentes são mais suscetíveis a sofrer influência do seu meio, como aumento de citocinas álgicas e pró-inflamatórias³.

Aferências nociceptivas periféricas carregadas por neurônios de primeira ordem entram no corno dorsal da medula espinhal. A substância gelatinosa, que consiste das lâminas I e II, recebe mensagens de fibras mielinizadas A δ e fibras amielinizadas C (principalmente da última). Em interneurônios da lâmina II e em lâminas mais profundas (III a V), chegam impulsos carregados por fibras mielinizadas de maior diâmetro, tipo A β , que em situação de normalidade não transmitem impulsos dolorosos. Os terminais de neurônios aferentes primários liberam neurotransmissores excitatórios, como o glutamato, a substância P e o peptídeo geneticamente relacionado à calcitonina (CGRP), para ativarem os neurônios de segunda ordem no corno dorsal da medula⁴.

Neurônios das lâminas I e V se projetam ao longo dos tratos espinotalâmicos e espinoreticulotalâmicos, e são conduzidos até estruturas supraespinhais, como tronco cerebral, tálamo, córtex somatossensorial, córtex insular e córtex singular anterior. Estudos integrativos demonstram fortes evidências de que a DN é, em grande parte, consequente às alterações plásticas persistentes ao longo de vias sensoriais⁴.

Após transitar pela medula espinhal, as informações nociceptivas chegam às estruturas nervosas supra-segmentares no bulbar, mesencéfalo, diencefalo, com os quais podem fazer sinapse, ou terminarem aí. Entre essas estruturas se encontram a formação reticular do tálamo, o hipotálamo, o sistema límbico e o córtex cerebral. Estes sistemas supraespinhais tem papel ainda não muito conhecido na fisiopatologia da dor. Provavelmente distintas regiões estão envolvidas nas compreensões sensitivas e afetivas do fenômeno doloroso⁵.

As respostas encefálicas para nociceção podem ser mais facilmente compreendidas que a alodínea, por exemplo. A alodínea é uma dor de forte intensidade provocada por estímulos normalmente não dolorosos, como o toque, ou estí-

1. Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, SP, Brasil.

2. Universidade Estadual de Maringá, Faculdade de Medicina, Maringá, PR, Brasil.

3. Universidade Federal do Paraná, Clínica de Dor, Curitiba, PR, Brasil.

Conflito de interesses não há – Fontes de fomento: não há.

Endereço para correspondência:

Guilherme Antônio Moreira de Barros
Departamento de Anestesiologia da FMB – UNESP
Caixa Postal 530 – Distrito de Rubião Jr
18618-687 Botucatu, SP, Brasil.
E-mail: barros@fmb.unesp.br

mulos térmico, tipo calor, experimentada por pacientes com DN. A alodínea está associada ao aumento anormal da atividade na área de SII no córtex insular anterior, contralateral e ipsilateral à área dolorosa. Como aumento na atividade cerebral bilateral tem sido observada repetidamente em condições dolorosas tipo alodínea, isso explicaria porque estímulos fisiológicos não dolorosos poderiam ser percebidos como dolorosos em pacientes com sistema nervoso lesado⁶.

Ambos, o sistema somatossensorial secundário e o córtex insular, recebem informações vindas do tálamo, que é o maior relé das vias espinotálamicas e sensitivas, sendo esse fenômeno crucial para o desenvolvimento da DN. Tanto a função como a estrutura talâmica, tem sido reportada como anormais, ou prejudicadas, inclusive em estados basais, na DN. Esse fato pode explicar o componente espontâneo desse tipo de dor. Estudos adicionais são necessários para se comprovar a contribuição dessas áreas nos processos patológicos e melhor entender anormalidades relacionadas à dor e à desafetação e, no futuro, estimular novos estudos⁶.

CARACTERÍSTICAS DA DOR NEUROPÁTICA

A DN se manifesta por meio de vários sintomas, sendo os mais comuns a dor contínua em queimação, sensação de choque e alodínea mecânica. Estudos neurofisiológicos e biópsia de pele sugerem que dor em queimação é reflexo de atividade espontânea em fibras nociceptivas aferentes, enquanto a sensação de choque presumidamente são originadas de estímulos ectópicos de alta frequência, gerados em fibras A β desmielinizadas. Já os mecanismos envolvidos nas gêneses da alodínea mecânica ainda não são totalmente esclarecidos, sabendo-se, entretanto, que estímulos inócuos podem causar dor pela estimulação de fibras aferentes sensibilizadas².

A DN pode ser classificada como espontânea (em queimação, aperto e pressão) e provocada (em fisgada e choque) por meio da escovação da pele, por pressão e por estímulo térmico, como o frio. A hiperalgesia, aumento da resposta a um estímulo normalmente doloroso, pode ser frequentemente observada. Pacientes com DN também se queixam de sintomas parestésicos e disestésicos, como formigamento, fisgadas e agulhadas².

A aplicação de um simples questionário, preenchido pelo paciente ou pelo examinador, pode ser usado para alertar ao médico quanto à necessidade de um exame cuidadoso em pacientes com DN (Tabela 1)⁷. Esse assunto, como já descrito, será mais profundamente abordado, nesta mesma publicação.

Tabela 1. Alterações sensoriais encontradas em pacientes portadores de dores neuropáticas⁷

Quantitativa	Qualitativa	Espacial	Temporal
Hipoestesia	Alodínea	Localização pobre	Latência anormal
Hiperestesia	Parestesia	Irradiação anormal	Após estímulo
Hipoalgesia	Disestesia		Somação
Hiperalgesia			

OBJETIVOS E PRINCÍPIOS GERAIS DA AVALIAÇÃO DE UM PACIENTE COM DOR¹

São objetivos da avaliação do paciente com dor: reconhecer o tipo fisiopatológico, se nociceptiva, neuropática, mista, ou nenhuma delas; diagnosticar a doença ou o evento causador da dor; e reconhecer as limitações funcionais, as possíveis comorbidades associadas e outros importantes aspectos relatados. A avaliação tem, como objetivo final, o melhor planejamento do cuidado e tratamento do paciente.

Exame clínico¹

É importante que o paciente descreva sua experiência dolorosa tal como ele a entenda, incentivando-se o autorrelato. A história deve colher dados sobre a localização, perfil temporal, intensidade, fatores de melhora e piora e sintomas concomitantes. Deve-se questionar sobre a história médica passada, identificar a presença de doenças no passado e no momento, cirurgias previamente realizadas, tratamentos já empregados para o controle da dor e qual o resultado dessas intervenções. É interessante documentar história funcional, como a interferência dos sintomas na mobilidade, nas atividades diárias, nas relações interpessoais, assim como no sono e no humor.

Anamnese¹

Inicialmente deve-se ouvir a história do paciente, evitando interferências no re-

lato, estimulando que ele descreva as suas queixas e o seu entendimento sobre os fatores causais da sua dor.

Após essa primeira abordagem, deve-se questionar especificamente sobre sinais e sintomas indicativos de quadro de DN, levando em consideração, que o paciente pode não dar valor, ou pode hipervalorizar, fatos que são de maior ou menor importância, a depender do seu ponto de vista.

O profissional deverá fazer perguntas objetivas, de acordo com seu conhecimento, para obter respostas para diagnóstico da fisiopatologia, anatomia, classificação e etiologia da dor. Considerar sempre que a DN tem, na maioria das vezes, início tardio em relação à sua causa. Assim, a dificuldade em evidenciar uma justificativa física-orgânica à presença da dor não significa a sua inexistência.

Exame físico¹

Algumas vezes pode haver discrepância entre a queixa do paciente e os achados em seu exame físico, sendo necessária, em alguns casos, a repetição dos testes realizados. Para um exame geral, a área da dor é inspecionada e palpada. Uma minuciosa avaliação dos nervos cranianos, da função motora, dos reflexos tendinosos, do tônus muscular, do modo de andar e do equilíbrio são realizados em sequência.

A avaliação sensitiva é a parte mais importante do exame físico em caso de suspeita de DN. Como parte do exame neurológico mínimo recomendado deve-se aplicar suavemente um chumaço de algodão sobre a pele (sensibilidade tátil), aplicar estímulos com material pontiagudos como agulha (sensibilidade dolorosa), sensação térmica por meio de objetos quentes ou frios (sensibilidade térmica) e sensação de vibrações de 128Hz por meio de diapasão. É importante comparar o lado acometido pela dor com a mesma área contralateral quando a dor é unilateral e, quando a dor for bilateral, a avaliação de comparação deve ser proximal e distal à dor.

A relação entre o estímulo e a percepção, pode mudar quantitativamente (hipo ou hiper-fenômeno), qualitativa, espacial e temporalmente. As perdas sensitivas devem ser especificadas com relação às submodalidades sensoriais envolvidas, como tátil, dolorosa e térmica. Como exemplo a alodínea, avaliada com movimentos leves de pressão, em um único ponto, calor e frio inócuo estimulando a área lesada. Sempre se deve documentar a extensão da área corporal acometida pelas alterações sensitivas.

Testes quantitativos sensitivos

Somados às outras formas da avaliação da dor, os testes quantitativos sensitivos (TSQ) podem ser extremamente úteis. Eles são testes psicofisiológicos não invasivos que permitem avaliar as respostas a uma série de estímulos dolorosos e não dolorosos. Diferente do que ocorre com os testes realizados com biópsia da pele, e com os estudos de microscopia confocal de córnea, os seus resultados expressam alterações funcionais e não as possíveis lesões anatômicas a elas associadas⁸.

Os TSQ se estendem além do exame físico neurológico que, tradicionalmente, avalia a função somatossensorial. Ele permite avaliação mais precisa das alterações somatossensoriais nas áreas com alterações determinadas pelo exame sensorial⁹. Já foi publicado um número expressivo de trabalhos que avaliam os procedimentos que permitem examinar qualquer aspecto de determinada função sensorial, todos se baseando diretamente no relato da experiência sensorial do paciente¹⁰.

Apesar de potencialmente útil no diagnóstico da DN, o método apresenta várias limitações, sendo duas delas de grande importância prática. A primeira delas é o fato de não existir consenso ou padronização dos procedimentos empregados, assim qualquer aspecto da função sensitiva pode ser avaliada de diferentes maneiras. Assim, duas medidas da mesma função sensorial, utilizado o mesmo instrumento, no mesmo paciente, pode resultar em valores distintos graças às variações dos parâmetros empregados. A segunda limitação se refere ao tempo necessário para a aplicação do método, que geralmente ultrapassa o tempo reservado pelo médico a uma consulta rotineira. Frequentemente o teste demanda pelo menos uma hora para ser aplicado, motivo pelo qual há propostas de protocolos padronizados contendo número limitado dos testes empregados⁸. As limitações estão descritas na tabela 2.

Métodos¹¹

Nas últimas décadas o método, constituído por estímulos de intensidades crescentes e decrescentes, tem sido aprimorado. O paciente responde aos estímulos ao pressionar um botão, ou notificando o médico verbalmente quando percebe o estímulo, ou quando o mesmo desaparece. Desta forma, com a aplicação seriada de estímulos, determina-se o limiar do paciente para dado estímulo. Os estímulos podem ser aplicados continuamente, o que se chama de métodos de limites, ou por meio de uma série de estímulos pré-definidos, o que se chama de método de

Tabela 2. Limitações ao emprego do teste sensitivo quantitativo¹¹

Limitações	Implicações
Abordagem psicológica; exige participação ativa do paciente (com riscos de ocorrência de falso-positivos)	Relevância especial em casos de limitada comunicação verbal, cognição prejudicada, doenças psiquiátricas graves, estados de sonolência por cansaço ou uso de fármacos (benzodiazepínicos, p. ex.), simulação de doenças
O teste somente pode ser realizado em uma única área corpórea, e em única vez	Escolha da área do teste deve ser feita após exame clínico; se necessário, testar várias áreas
Sensibilidade limitada para detecção de perda de função em neuropatias (riscos de achados falso-negativos)	Exemplos: crianças com diabetes e em casos de representação limbo-cortical aumentada; a sensibilidade pode ser aumentada pela avaliação bilateral em neuropatias sistêmicas (comparação com área contralateral) e ao se usar a face e os membros superiores como áreas controle
Somente a avaliação da via completa é possível	Não há diferenciação entre a origem da perda, ou da hiperalgesia, entre periférica e central (avaliar, por exemplo, a face como área controle em caso de polineuropatia e de radiculopatia lateral)
São necessários valores limitadores na intensão de se evitar lesões à pele.	Em alguns casos pode não se detectar alterações de pequena monta graças ao valor de intervalo de confiança, de 95%, de indivíduos saudáveis ser próximo aos valores limitadores empregados no teste
Exigência de tempo para a aplicação (cerca de uma hora para duas áreas)	Possível problemas com cansaço e perda de concentração
Área contralateral inapropriada como controle	Em pacientes com doenças sistêmicas ou bilaterais, escolha a face ou a mão como controle para aumentar a sensibilidade e especificidade

níveis¹². São avaliadas as qualidades negativas, como hipoestesia e hipoalgesia, mas também as positivas, como alodínea, hiperalgesia e hiperestesia.

Em 2002 foi criado o *German Research Network on Neuropathic Pain* (DFNS) (http://www.neuro.med.tu-muenchen.de/dfs/uns/e_portrait.html) com o intuito de promover o estudo e divulgação dos mecanismos e tratamentos da DN. Com base em um banco de dados com cobertura nacional na Alemanha, as características fenotípicas de diferentes situações de DN têm sido coletadas, incluindo dados demográficos, psicométricos e clínicos. Esses dados incluem os resultados do TSQ, cujos parâmetros são citados na tabela 3¹³.

Há 13 diferentes testes, incluindo a avaliação de fibras neurológicas de pequeno

e maior calibre. De maneira geral, a avaliação da sensibilidade dolorosa se dá por estímulos mecânicos (como a picada por uma agulha) ou estímulos térmicos com intensidade acima ou abaixo do limiar do indivíduo. Estes estímulos são especialmente úteis na avaliação de sinais positivos, como alodínea e hiperalgesia. Embora exista correlação de alguns aspectos somatossensoriais com testes específicos do TSQ, a avaliação do perfil sensorial total, com emprego do teste completo, é útil para melhor entendimento dos possíveis mecanismos envolvidos. Como exemplo, um limiar anormal ao frio pode significar alterações de fibras Aδ, mas caso ocorra de forma concomitante à sensação anormal ao calor, pode ser resultado de comprometimento do sistema inibidor descendente¹¹.

Para avaliação de tecidos profundos, como músculos e fâscias, apenas o limiar à dor por pressão (PPT) é empregado como parâmetro e encontra-se diminuído em síndrome de dor complexa regional (SDCR), lesões neurológicas e neuropatia periférica. A chamada taxa de *wind up* pode ser avaliada com a aplicação de estímulo único, seguido por uma série de estímulos, medindo a resposta dolorosa à somação temporal, o que se correlaciona indiretamente com o fenômeno que ocorre com neurônios do corno posterior¹¹.

Validação e adaptação

O protocolo de aplicação do TSQ estabelecido pela DFNS já é utilizado amplamente nos países Europeus. Como os protocolos preconizados foram construídos com base em banco de dados de referência, já existem parâmetros de acordo com o gênero, faixa etária e áreas corporais acometidas para dado paciente. Também é possível comparar-se, no mesmo indivíduo, dois diferentes lados, o que é particularmente útil em situações de acometimento unilateral. O emprego de *softwares* específicos facilita a interpretação de dados, também permitindo a comparação do exame realizado em diferentes momentos por diferentes examinadores¹¹.

Uso clínico

O TSQ pode ser empregado na detecção de comprometimento de fibras finas, tais quais as fibras amielínicas C e as pobremente mielinizadas, as Aδ. Essas situações clínicas geralmente são acompanhadas de disestesias ou parestesias possuindo os estudos de condução nervosa, como a eletroneurografia, normais. Essas alterações podem ser sinais precoces de neuropatia de origem distinta, que não periférica identificada por alterações no limiar térmico que se encontra aumentado e tem sensibilidade de 36-85% em comparação às biópsias cutâneas¹⁴. Sabe-se que a mesma doença, ou o mesmo tipo de DN, possuem em diferentes pacientes perfis sensoriais distintos. Assim, uma classificação baseada nos resultados do TSQ foi proposta, diferenciando aspectos sensoriais normais (LOG0) aos de hipoestesia ao estímulo térmico (L1), ao estímulo mecânico (L2), ou em ambos (L3); ou hiperalgesia ao estímulo térmico (G1), ao estímulo mecânico (G2) ou em ambos (G3)¹³.

São várias as situações em que o TSQ se mostrou de valor diagnóstico. Entre elas o diabetes, mesmos nos pacientes assintomáticos, para diferenciar os tipos de SDCR, lesão nervosa periférica, doença de Fabry, trauma raquimedular, fibromialgia, entre outras. Outra indicação que será útil no futuro é a monitorização

Tabela 3. Modalidade, receptores e métodos do teste sensitivo quantitativo (TSQ)¹¹.

Tipos de estímulos	Protocolo DFNS	Dispositivo empregado	Tipo de axônio	Via do SNC	Mecanismo da hiperalgesia/alodínea
Térmico					
Frio	CDT	Termômetro computadorizado	Aδ	Espinotalâmica	-
Calor	WDT		C	Espinotalâmica	-
Frio doloroso	CPT		Aδ, C	Espinotalâmica	Sensibilizações central e periférica, redução da inibição
Calor doloroso	HPT		Aδ, C	Espinotalâmica	Sensibilização periférica
Mecânico					
Punção estática (ponta romba)	MDT	Filamentos de von Frey	Aβ	Lemniscal	-
Vibração	VDT	Diapasão calibrado	Aβ	Lemniscal	Desconhecido
Punção cutânea (ponta aguda)	MPT, MPS	Agulhas de metal calibradas	Aδ, C	Espinotalâmica	Sensibilização central
Pressão romba	PPT	Algômetro de pressão	Aδ, C	Espinotalâmica	Desconhecido
Mecânico dinâmico	DMA	Escova, chumaço de algodão, cotonete	Aδ, C	Lemniscal	Sensibilização central
Wind-up	WUR	Agulhas de metal calibradas	Aδ, C	Espinotalâmica	Sensibilização central, redução da inibição

CDT = limiar de percepção do frio; CPT = limiar doloroso ao frio; DFNS = rede alemã de pesquisa da dor neuropática; DMA = alodínea dinâmica mecânica; HPT = limiar doloroso ao calor; MDT = limiar de detecção mecânica; MPS = limiar doloroso ao estímulo mecânico; PPT = limiar de dor à pressão; VDT = limiar de detecção de vibração; WDT = limiar de detecção de calor; WUR = taxa de *wind-up*.

da resposta ao tratamento tópico com uso de lidocaína ou capsaicina, assim como a indicação de tratamento de acordo com o perfil fenotípico da dor¹¹.

NEUROFISIOLOGIA

As técnicas neurofisiológicas, tais como estudos da condução nervosa, reflexos trigeminais e potencial evocado somatossensorial são mediados pelas fibras aferentes não nociceptivas largas A β e é amplamente usada para avaliação das doenças do sistema nervoso central e periférico¹⁵. Tais técnicas são úteis para demonstrar a localização e quantificar as alterações das vias somatossensitivas periférica e central. A maioria dos estudos clínicos e experimentais mostra que a DN é causada por lesão na condução nociceptiva e, portanto, os estudos das fibras não nociceptivas não contribuem para o diagnóstico¹⁵. Recentes estudos, entretanto, tem sugerido que alguns tipos específicos de DN são especificamente associadas com lesão de fibras A β . Pacientes com doenças do sistema nervoso periférico e central que apresentam sensações de choque elétrico em paroxismo estão associados a respostas neurofisiológicas anormais mediadas por fibras A β não nociceptivas¹⁶.

MICROSCOPIA CONFOCAL DE CórNEA

O olho é o único órgão humano que permite a inspeção dos nervos centrais e periféricos em uma única vez. A córnea é innervada densamente pelo ramo oftálmico do nervo trigêmeo. A innervação da córnea pode ser dividida em três estruturas: o plexo subepitelial, os nervos estromais e o plexo sub-basal, que fica entre o epitélio basal e a membrana de Bowman, sendo paralelo à superfície do olho, e composto por fibras nervosas pequenas com uma espessura de 0,2 a 10 μ m^{17,18}. Os nervos corneais são fibras A δ ou fibras C com receptores polimodais de baixo limiar para nocicepção e a estímulos mecânicos e frios.

Métodos

Para a realização da microscopia confocal de córnea (MCC), o olho é preparado com anestésico local e hipromelose. O microscópio é colocado sobre a córnea central e ligado a um tomógrafo, permitindo fotografias de alta resolução do plexo do nervo sub-basal. A análise das imagens com a melhor representação de fibras nervosas da córnea pode ser feita de forma manual ou se valendo de um *software*¹⁹.

Os parâmetros analisados são: (a) comprimento de fibras nervosas da córnea (NFL), definido como comprimento absoluto dos ramos e nervos por mm² (sendo considerado normal a medida de 18mm², com variação entre 11-14 mm/mm²); (b) densidade da fibra nervosa (NFD), definida como o número total de nervos maiores por mm² [sendo considerado normal o número de 42 (31 - 54)]; e (c) ramificações das fibras dos nervos (NFB), definido como o número de ramificações por mm² [normal 35 (25 - 55)]. NFL é o parâmetro mais prático, mas se NFD mostra como o melhor parâmetro para diagnóstico de DN pela MCC^{20,21}.

Aplicação clínica

A MCC tem sido empregada principalmente no diagnóstico de polineuropatia diabética e de sarcoidose, sendo que os dados de sua aplicação em outras doenças são poucos. Uma recente metanálise de 13 estudos, com 1680 participantes, confirmou o seu valor para detectar precocemente alterações nos nervos em pacientes portadores de neuropatia diabética. Curiosamente, os pacientes com intolerância à glicose já mostram evidências de neuropatia detectável pela MCC. Além disso, os paciente com intolerância à glicose, que mais tarde desenvolveram diabetes tipo 2, apresentaram significativamente menor NFD, NFL e NFB comparados ao grupo controle. Adicionalmente a isso, a MCC detecta pequenas lesões nas fibras nervosas, mesmo na ausência de outras complicações da doença, tais como a retinopatia ou microalbuminúria em pacientes com diabetes tipo 1²². Desta forma, a MCC pode ajudar na identificação de pacientes de risco e que precisam de um regime de tratamento mais rigoroso. Identificou-se correlação entre a perda de fibras nervosas da córnea e a gravidade da forma da polineuropatia diabética²³.

Atualmente, muitas outras doenças estão sendo investigadas com o emprego da MCC como, por exemplo, a enxaqueca crônica, a doença de Wilson, a polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica e a esclerose lateral amiotrófica, em que se tem demonstrado sinais de neuropatia detectada pela MCC. Comparado com outros instrumentos, a eficácia diagnóstica da MCC é comparável ou mesmo superior à quantificação das fibras nervosas intraepidérmicas (FNIE), mas não tem sido comparado com o TSQ em *coortes* maiores. A descoberta de valores normativos de voluntários saudáveis é mais um passo para permitir a ampla utilização clínica desta técnica²⁴.

Uma grande vantagem da MCC parece ser que a densidade de nervos da córnea

altera de forma mais dinâmica após o tratamento do que a innervação da pele ou a função do nervo medido pelo TSQ. Da mesma forma, o alívio significativo da dor e a normalização parcial no NFL da córnea e da NFD foram relatados após o tratamento da sarcoidose com ARA 290, um peptídeo de 11 aminoácidos obtido a partir da estrutura da eritropoietina²⁵.

Assim, a MCC é um método limitado para uso rotineiro devido ao alto custo de aquisição de equipamentos e a disponibilidade, atualmente, restrita a centros de pesquisas. Entretanto, este é um promissor e bem tolerado instrumento para se detectar a perda de fibras nervosas finas em estágios iniciais de doenças sistêmicas e para monitorizar a recuperação depois da instituição do tratamento. A comparação com métodos estabelecidos, como a biópsia de pele e o TSQ em doenças diferentes se faz necessária para a validação deste método.

BIÓPSIA DE PELE

É um instrumento minimamente invasivo para a investigação de fibras nociceptivas na derme e epiderme humana. Pesquisadores tem usado esta técnica para avaliação quantitativa e qualitativa de FNIE. A biópsia de pele (BP) pode ser realizada em qualquer região do corpo, com uma agulha tipo *punch*, sob anestesia local. Para o diagnóstico da neuropatia periférica, uma BP é comumente realizada na perna a uma distância de 10cm acima do maléolo lateral e uma BP mais proximal na coxa, cerca de 20cm abaixo da espinha ilíaca. Assim, amostras proximal e distal podem ser utilizadas para auxiliar no diagnóstico da doença neuropática²⁶.

A análise morfométrica em BP se faz possível ao se utilizar o anticorpo contra o produto do gene da proteína citoplasmática (PGP) 9,5²⁷. PGP 9.5 tem uma ampla distribuição no sistema nervoso periférico e é um marcador não específico panaxonal. A BP tem sido utilizada para investigar a densidade das fibras intradérmicas em doenças dos nervos periféricos, como as neuropatias diabéticas, as neuropatias infecciosas e inflamatórias associadas às doenças sistêmicas^{26,28}. Em todos os estudos a densidade das FNIE foi significativamente menor em pacientes com neuropatias do que em indivíduos controles²⁸.

A BP distal da perna com a quantificação da densidade das fibras finas intradérmicas utilizando regras estabelecidas, é considerada como uma técnica eficiente para o diagnóstico de neuropatia de fibras finas^{29,30}. Utilizando BP foi possível detectar evidências de neuropatia de fibras finas em uma variedade de condições³¹, inclusive em pacientes com fibromialgia^{32,33}. Assim, a BP tem sido recomendada como parte importante dos testes para o diagnóstico em casos de neuropatias de fibras finas no pacientes com fibromialgia³⁴.

CONCLUSÃO

A DN possui forma de apresentação clínica e resultado de exame físico neurológico simples, realizado à beira do leito, que facilitam o seu diagnóstico. Entretanto métodos complementares, como o TSQ, a MCC e a BP auxiliam de forma significativa na acurácia do diagnóstico. O tratamento da DN é distinto das dores nociceptivas e, por esse motivo, o seu diagnóstico correto é importante para que o tratamento seja estabelecido. Vale lembrar que, como qualquer outro sintoma, a DN está presente em um número significativo de doenças que acometem o paciente e, desta forma, tratamentos específicos para a causa de base pode estar disponível.

REFERÊNCIAS

- Haanpää M. Clinical Examination of a Patient with Possible Neuropathic Pain. In: Raja S vSC, editor. Pain 2014 Refresher Courses - 15th World Congress on Pain. Washington: IASP Press; 2014. 201-6p.
- Truini A, Cruccu G. How diagnostic tests help to disentangle the mechanisms underlying neuropathic pain symptoms in painful neuropathies. Pain. 2016;157(2 Suppl1):S53-8.
- Üçeyler N. Small fiber pathology – a culprit for many painful disorders? Pain. 2016;157(2Suppl1):S60-6.
- Zhuo M, Wu G, Wu LJ. Neuronal and microglial mechanisms of neuropathic pain. Mol Brain. 2011;4:31.
- Ossipov MH. The perception and endogenous modulation of pain. Scientifica. 2012;2012:1-12.
- Peyron R. Functional brain imaging what has it brought to our understanding of neuropathic pain? A special focus on allodynic pain mechanisms. Pain. 2016;(2 Suppl1):S67-71.
- Bennett MI, Bouhassira D. Epidemiology of neuropathic pain: can we use the screening tools? Pain. 2007;132(1-2):12-3.
- Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, et al. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. Eur J Pain. 2006;10(1):77-88.
- Backonja MM, Attal N, Baron R, Bouhassira D, Drangholt M, Dyck PJ, et al. Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. Pain. 2013;154(9):1807-19.
- Greenspan JD. Quantitative assessment of neuropathic pain. Current pain and headache reports. 2001;5(2):107-13.
- Maier C KE, Mainka T, Schargus M. Quantitative Sensory Testing an Confocal Microscopy: Indications, Methodology, Interpretation, and Pitfalls. In: Raja SN SC, editor. Pain 2014 Refresher

- Courses - 15th World Congress on Pain. Washington: IASP Press; 2014. 207-16p.
12. Walk D, Sehgal N, Moeller-Bertram T, Edwards RR, Wasan A, Wallace M, et al. Quantitative sensory testing and mapping: a review of nonautomated quantitative methods for examination of the patient with neuropathic pain. *Clin J Pain*. 2009;25(7):632-40.
 13. Maier C, Baron R, Tolle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, 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;150(3):439-50.
 14. Nebuchennykh M, Loseth S, Lindal S, Mellgren SI. The value of skin biopsy with recording of intraepidermal nerve fiber density and quantitative sensory testing in the assessment of small fiber involvement in patients with different causes of polyneuropathy. *J Neurol*. 2009;256(7):1067-75.
 15. Garcia-Larrea L. Objective pain diagnostics: clinical neurophysiology. *Neurophysiol Clin*. 2012;42(4):187-97.
 16. Truini A, Galeotti F, La Cesa S, Di Rezza S, Biasiotta A, Di Stefano G, et al. Mechanisms of pain in multiple sclerosis: a combined clinical and neurophysiological study. *Pain*. 2012;153(10):2048-54.
 17. Al-Aqaba MA, Alomar T, Miri A, Fares U, Otri AM, Dua HS. Ex vivo confocal microscopy of human corneal nerves. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(9):1251-7.
 18. Al-Aqaba MA, Fares U, Suleman H, Lowe J, Dua HS. Architecture and distribution of human corneal nerves. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(6):784-9.
 19. Stave J, Zinsler G, Grummer G, Guthoff R. [Modified heidelberg regional tomograph HRT. Initial results in vivo presentation of corneal structures]. *Ophthalmologie*. 2002;99(4):276-80. German.
 20. Ahmed A, Bril V, Orszag A, Paulson J, Yeung E, Ngo M, et al. Detection of diabetic sensorimotor polyneuropathy by corneal confocal microscopy in type 1 diabetes a concurrent validity study. *Diabetes Care*. 2012;35(4):821-8.
 21. Papanas N, Ziegler D. Corneal confocal microscopy: a new technique for early detection of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep*. 2013;13(4):488-99.
 22. Petropoulos IN, Green P, Chan AW, Alam U, Fadavi H, Marshall A, et al. Corneal confocal microscopy detects neuropathy in patients with type 1 diabetes without retinopathy or microalbuminuria. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123517.
 23. Petropoulos IN, Alam U, Fadavi H, Asghar O, Green P, Ponirakis G, et al. Corneal nerve loss detected with corneal confocal microscopy is symmetrical and related to the severity of diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3646-51.
 24. Tavakoli M, Ferdousi M, Petropoulos IN, Morris J, Pritchard N, Zhivov A, et al. Normative values for corneal nervemorphology assessed using corneal confocal microscopy: a multinational normative data set. *Diabetes Care*. 2015;38(5):838-43.
 25. Heij L, Niesters M, Swartjes M, Hoitsma E, Drent M, Dunne A, et al. Safety and efficacy of ARA 290 in sarcoidosis patients with symptoms of small fiber neuropathy: a randomized, double-blind pilot study. *Mol Med*. 2012;18:1430-6.
 26. Ebenezzer GJ, Hauer P, Gibbons C, McArthur JC, Polydefkis M. Assessment of epidermal nerve fibers: A new diagnostic and predictive tool for peripheral neuropathies. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2007;66(12):1059-73.
 27. Wang L, Hilliges M, Jernberg T, Wiegler-Edstrom D, Johansson O. Protein gene-product 9.5-immunoreactive nerve-fibers and cells in human skin. *Cell Tissue Res*. 1990;261(1):25-33.
 28. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, Mellgren SI, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol*. 2010;17(7):903-12, e44-9.
 29. Kennedy WR, Nolano M, Wendelschafer-Crabb G, Johnson TL, Tamura E. A skin blister method to study epidermal nerves in peripheral nerve disease. *Muscle Nerve*. 1999;22(3):360-71.
 30. Panoutsopoulou IG, Wendelschafer-Crabb G, Hodges JS, Kennedy WR. Skin blister and skin biopsy to quantify epidermal nerves: a comparative study. *Neurology*. 2009;72(14):1205-10.
 31. Themistocleous AC, Ramirez JD, Serra J, Bennett DL. The clinical approach to small fibre neuropathy and painful channelopathy. *Pract Neurol*. 2014;14(6):368-79.
 32. Uceyler N, Zeller D, Kahn AK, Kewenig S, Kittel-Schneider S, Schmid A, et al. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain*. 2013;136(Pt 6):1857-67.
 33. Caro XJ, Winter EF. Evidence of abnormal epidermal nerve fiber density in fibromyalgia: clinical and immunologic implications. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(7):1945-54.
 34. Levine TD, Saperstein DS. Routine use of punch biopsy to diagnose small fiber neuropathy in fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol*. 2015;34(3):413-7.