

Concept of acute neuropathic pain. The role of *nervi nervorum* in the distinction between acute nociceptive and neuropathic pain

*Conceito de dor neuropática aguda. O papel do *nervi nervorum* na distinção entre dores agudas nociceptiva e neuropática*

Manoel Jacobsen Teixeira¹, Daniel Benzecry Almeida², Lin Tchia Yeng³

DOI 10.5935/1806-0013.20160038

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Several pathophysiological mechanisms are involved in the genesis of neuropathic pain. However, available justifications for its onset are unsatisfying and do not explain the participation of *nervi nervorum* and *nervi vasorum* abnormalities on functional aberrations which characterize pain generated by injuries to the peripheral nervous system. There are evidences that *nervi nervorum* contribute to the development and justify many clinical findings and prophylactic, therapeutic and rehabilitation alternatives related to neuropathic pain. This study aimed at presenting a review of anatomic and functional studies and theories about their objectives and at giving examples of conditions in which *nervi nervorum* have markedly participated in neuropathic pain generation and maintenance.

CONTENTS: *Nervi nervorum* are a set of unmyelinated or poorly myelinated fibers located in peripheral nerves sheaths which, among other functions, seem to participate in the transmission of evoked sensory information and in the environmental regulation of peripheral nervous system structures.

CONCLUSION: *Nervi nervorum* structural and functional abnormalities may contribute to the onset, maintenance and worsening of neuropathic pain and “demodulatory” painful syndromes. Further studies, especially with the application of more specific and sensitive histological, biochemical and electrophysiological methods are necessary to clarify the realities of their biologies.

Keywords: *Nervi nervorum*, Neuropathic pain, Nociceptive pain, Pathophysiology, Peripheral nerves.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Diversos mecanismos fisiopatológicos estão envolvidos na gênese das dores neuropáticas. Entretanto as justificativas disponíveis para sua ocorrência são insatisfatórias e em nada esclarecem a ocorrência das assim chamadas dores desmodulatórias. Há crescente interesse em se compreender a participação das anormalidades dos *nervi nervorum* e *nervi vasorum* nas aberrações funcionais que caracterizam as dores geradas pelas lesões que acometem o sistema nervoso periférico. Há evidências de que os *nervi nervorum* contribuem para desenvolvimento e justificam muitos dos resultados clínicos e as alternativas profiláticas, terapêuticas e reabilitacionais relacionadas às dores neuropáticas. O objetivo deste estudo foi apresentar uma revisão sobre os estudos anatômicos e funcionais e as teorias sobre suas finalidades e exemplificar condições em que os *nervi nervorum* participam de modo marcante na sua geração e manutenção da dor neuropática.

CONTEÚDO: Os *nervi nervorum* são um conjunto de fibras amielínicas ou pouco mielinizadas localizadas nas bainhas dos nervos periféricos que, dentre outras funções, parecem participar da veiculação de informações sensitivas evocadas

assim como da regulação do meio ambiente nas estruturas do sistema nervoso periférico.

CONCLUSÃO: As anormalidades estruturais ou funcionais dos *nervi nervorum* podem contribuir para a ocorrência, manutenção e agravamento das dores neuropáticas e das síndromes dolorosas “desmodulatórias”. Mais estudos, em especial com a aplicação de métodos histológicos, bioquímicos e eletrofisiológicos mais específicos e sensíveis são necessários para esclarecer as realidades de suas biologies.

Descritores: Dor neuropática, Dor nociceptiva, Fisiopatologia, *Nervi nervorum*, Nervos periféricos.

INTRODUÇÃO

De acordo com a definição adotada pela *International Association for Study of Pain* (IASP), dor é “uma experiência sensitiva e emocional desagradável relacionada a lesão tecidual ou descrita em tais termos”¹. A precisa definição da origem da dor é revestida de imponderáveis significados nos contextos desenvolvimentistas, anatômicos, etiopatogênicos, fisiopatogênicos, epidemiológicos, clínicos, avaliativos, terapêuticos, prognósticos, reabilitacionais e reinsertionais².

Fundamentadas em alguns de seus aspectos e em reuniões de consensos, as dores foram classificadas em cinco grupos principais, a saber: as dores nociceptivas; as dores neuropáticas; as dores disfuncionais; as dores psicogênicas; e as dores mistas³. De acordo com um consenso da IASP, a dor nociceptiva é “a que se manifesta como consequência de lesão atual ou que está prestes a se instalar em um tecido não neural e decorre da ativação de nociceptores”⁴. De acordo com Teixeira⁵, foi após 1906 que Dejerine e Roussy descreveram os primeiros casos de síndrome talâmica que, progressivamente, maior número de trabalhos passou a ser publicado a respeito da “dor neuropática”. Riddoch⁶ conceituou dor central como “dor espontânea ou reação excessiva frente à estimulação objetiva, incluindo-se as disestesias e as sensações desagradáveis resultantes de lesões confinadas ao sistema nervoso central (SNC). De acordo com Tasker, Organ e Hawrylyshyn⁷, dor por desaferentação é aquela que resulta de lesões localizadas em estruturas nervosas. De acordo com um consenso da IASP, definiu-se como dor neuropática (DN) a “dor desencadeada ou causada por lesão primária ou disfunção localizada no SNC ou sistema nervoso periférico (SNP)”⁸. De acordo com Hansson, Lacerenza e Marchettini⁹, a DN é a “dor decorrente da lesão primária do SNC ou do SNP”. Recentemente, em um consenso da IASP, redefiniu a DN como “dor decorrente diretamente de uma lesão ou doença que acomete o sistema somatossensitivo”¹⁰. Isto significa que deve haver relação direta entre uma lesão ou doença que afeta o sistema nervoso sensitivo e a instalação da dor, independentemente de o início dos sintomas ser imediato ou tardio. A inclusão do termo disfunção na primeira definição de DN da IASP tornava-a imprecisa, pois incluía dentre as dores neuropáticas, as dores nociceptivas ou psicogênicas, uma vez que, as reações neurobiológicas frente às neuropatias, especialmente a adoção de atitudes compensatórias, principalmente as musculoesqueléticas, gerarem ampla gama de anormalidades que implicavam no agravamento da sensibilização prévia dos elementos constituintes do SNC e do SNP^{11,12}. De acordo com Teixeira¹², a dor pode também decorrer de lesões ou mesmo disfunções localizadas no SNP ou SNP que se expressam morfológica ou bioquimicamente de modo tão discreto, que muitas das anormalidades subcelulares por elas geradas não podem ainda ser identificadas com os métodos atualmente disponíveis que dispõem de sensibilidade e especificidade distantes de atender as realidades diagnósticas das dores desmodulatórias⁷. Baron¹³ propôs uma classificação da DN baseada nos sintomas e na fisiopatologia das sensibilidades. Cumpre, entretanto, salientar que as classificações baseadas em mecanismos geradores de dor não foram ainda validadas, embora possam aplicar-se a alguns casos de dor neurogênica¹⁴. Independentemente de sua conceituação, a DN é debilitante, compromete significativamente a qualidade de vida e geralmente é resistente aos tratamentos, incluindo-se o uso de opioides^{15,16}.

1. Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Departamento de Neurologia, Disciplina de Neurocirurgia, São Paulo, SP, Brasil.

2. Instituto de Neurologia, Departamento de Neurocirurgia, Curitiba, PR, Brasil.

3. Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Departamento de Ortopedia e Traumatologia, Divisão de Fisiatria. São Paulo, SP, Brasil.

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

Endereço para correspondência:

Manoel Jacobsen Teixeira
Avenida Arnolfo Azevedo, 70
01236-030 São Paulo, SP, Brasil.
E-mail: manoeljacobsen@gmail.com

ORGANIZAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO NOCICEPTIVO PERIFÉRICO

Os nervos periféricos são compostos de várias centenas de fibras nervosas rodeadas por camadas de tecido conjuntivo e organizadas em fascículos justapostos entre si e sustentados por tramas de tecido conjuntivo. As fibras tem distribuição bimodal, as fibras sensitivas têm diâmetros de 4 e 10mm enquanto que as fibras motoras diâmetros de 2 e 6mm. O número de fibras mielinizadas nos nervos sensitivos varia de 5000 a 9000, havendo considerável variabilidade entre os indivíduos. As fibras não mielinizadas são três a seis vezes mais numerosas do que as fibras mielinizadas; os diâmetros variam de 0,5 a 3,0mm, havendo pico unimodal em 1,5mm. Na maioria dos nervos, as fibras motoras e sensitivas omiscuem-se entre si nos nervos periféricos. Os nervos contêm, em geral, quatro a 10 ou mais fascículos. Os fascículos individuais não são contínuos, pois, sofrem fusão e ramificação ao longo de sua trajetória, de modo que fibras de um fascículo deslocam-se por meio das camadas de tecido conjuntivo para outros fascículos. Há três envoltórios que suportam estruturalmente e nutrem regionalmente os nervos periféricos. O epineuro é a camada mais exterior que se continua com o tecido conjuntivo circundante que envolve os fascículos dos troncos nervosos; tende a ser disposto longitudinalmente ao longo do tronco nervoso e fornece resistência e seu alongamento. O perineuro é a camada intermediária, constitui uma bainha contendo várias camadas de células planas rodeadas por uma membrana basal, dispostas circunferencialmente de modo a revestir continuada e individualmente os fascículos das raízes nervosas às extremidades terminais dos nervos periféricos; o arranjo das células e sua atividade metabólica sugerem que atua como barreira entre o nervo e o sangue regulando o ambiente endoneuronal. O endoneuro é a camada mais interior, constituída de tecido conjuntivo que circunda individualmente as fibras nervosas intrafasciculares e materiais fluido e fibrilar fino¹⁷. As células de Schwann são longas e planas e envolvem o axônio com a forma espiralada constituída de camadas compactadas de membranas com pouco citoplasma entre a mielina e têm seus núcleos em região externa à região do condicionamento. Cada célula de Schwann cobre 300 a 2000mm do comprimento do axônio, sendo seu comprimento maior em axônios mais calibrosos. A espessura do envoltório de mielina aumenta com o diâmetro axonal e é uniforme na região internodal, mas reduz-se na região perinodal. Existe um espaço de cerca de 1mm entre duas células de Schwann adjacentes, o chamado nodo de Ranvier. O axônio tem calibre uniforme na região internodal, mas torna-se pregueado na região paranodal e reduz-se 50% de seu calibre no nodo de Ranvier. Uma membrana basal cobre as células de Schwann e os nodos de Ranvier e constitui um tubo que guia a regeneração axonal. Grupos de uma a seis fibras amielínicas são envolvidos fracamente pelas células de Schwann individuais, formando um feixe de fibras Remake. As células de Schwann cobrem 300 a 500mm da superfície ao longo dos axônios. As extremidades das células de Schwann interdigitam-se entre si, sem deixar segmentos axoniais expostos. Fibras amielínicas também cruzam de um pacote Remake para outro. Fibras mielinizadas, e amielínicas grossas e finas tendem a agrupar-se no interior dos fascículos. O corpo da célula (gânglio sensitivo ou corpo celular do motoneurônio presentes na substância cinzenta ventral da medula espinhal) é responsável pela manutenção do processo metabólico axonal¹⁸. As fibras dos troncos nervosos periféricos apresentam elasticidade e trajetória ondulada, de tal modo que podem ser alongadas por até cerca de 50% de seu comprimento antes de a tensão ser transmitida diretamente para o tecido nervoso. As raízes nervosas têm menos tecido conjuntivo e mais fibras nervosas individuais que são menos onduladas, o que as torna mais vulneráveis à distorção mecânica¹⁹. O sistema nervoso sensitivo periférico consiste de fibras nervosas aferentes e gânglios sensitivos que exercem as funções de veicular informações e moléculas dos tecidos para o SNC e de regular a vasoatividade, o trofismo e a composição dos ambientes teciduais onde se localizam. A mielina do SNP é produzida pelas células de Schwann e a distância entre os nodos de Ranvier determina a velocidade de condução dos potenciais de ação. O endoneuro abriga capilares sanguíneos suprem as fibras nervosas assim como seus envoltórios com nutrientes e oxigênio. As fibras sensitivas do SNP contêm um gânglio sensitivo constituído de aglomerado de corpos de neurônios e células satélites. Os neurônios dos gânglios sensitivos são pseudounipolares e originam após trajeto comum projeções centrais e periféricas destinadas ao SNC e aos tecidos periféricos, respectivamente. Os axônios dos nervos variam de diâmetro. Os axônios mais calibrosos (diâmetros de 2 a 22mm) são envolvidos individualmente por uma camada linear de células de Schwann (fibras mielinizadas), enquanto que grupos de axônios menos calibrosos são envolvidos pelas células de Schwann (fibras amielínicas). Os troncos nervosos são perfundidos por vasos sanguíneos oriundos de colaterais de ramos das artérias adjacentes a elas. O fornecimento de sangue é formado por

um sistema extrínseco e intrínseco. O sistema extrínseco inclui as arteríolas, os capilares e as vênulas do epineuro e da perineuro; os vasos intrínsecos perfuram o perineuro e constituem um sistema intrínseco constituindo ampla rede anastomótica de microvasos longitudinais no interior do endoneuro fascicular, os *vasa nervorum*, por sua vez constituídos de arteríolas, capilares, vênulas pós-capilares e vênulas²⁰. As células endoteliais destes últimos vasos justapõem-se entre si por ligações estreitas e têm a membrana basal organizada que constitui a barreira hematoneural que regula seletivamente a transferência das substâncias circulantes para o interior do estojo nervoso endoneural²¹. As fibras nervosas podem realizar metabolismo anaeróbico, mas as anastomoses entre os sistemas vascular externo e interno possibilitam manter o fluxo sanguíneo mesmo em condições de isquemia extrema. Pode, entretanto ocorrer isquemia microvascular em caso de vasculite, condição em que pode ocorrer lesão nervosa localizada.

Os troncos nervosos são mecanossensitivos, pois em seu tecido conjuntivo contém aferentes que normalmente participam da mecanorecepção^{22,23}. Os nervos periféricos são inervados por fibras neurovegetativas, os *nervi vasorum*, e nervos intrínsecos, os *nervi nervorum*, constituídos de fibras amielínicas ou mielinizadas finas que compõem uma fina camada plexular de terminações nervosas livres no epineuro, perineuro e endoneuro e algumas terminações encapsuladas de Pacini no endoneuro^{16,22-26}. Ao final do século XIX, o cirurgião John Marshall citado por Powell²⁷ e o neurocirurgião Victor Horsley citado por Sugar²⁸, ambos britânicos, avaliaram as características histológicas dos nervos periféricos e evidenciaram ramificações nervosas no epineuro oriundas do próprio nervo, os *nervi nervorum*. Na publicação "Nerve stretching for the relief of pain", Marshall inferiu que os *nervi nervorum* participariam do mecanismo de geração da dor observada em casos de compressões nervosas periféricas²⁷. Juntamente com Horsley²⁸ demonstrou que os *nervi nervorum* eram sensíveis à dor, em particular à pressão²⁹. Hromada²² observou que os *nervi nervorum* originavam-se dos plexos nervosos dos *vasa vasorum* ou dos próprios troncos nervosos onde e alcançavam seus alvos acompanhando os vasos sanguíneos. Evidenciou quatro regiões distintas de inervações peri e não perivasculares nos troncos nervosos: a inervação perivasculares das artérias e veias extraneurais; a inervação perivasculares dos vasos sanguíneos intraneurais (*vasa nervorum*); as fibras não perivasculares (*nervi nervorum*) que se originavam do tronco nervoso e do plexo perivasculares e que se distribuíam nos tecidos conjuntivos epi, peri e endoneurais; e as fibras nervosas intrafasciculares que eram dotadas de grande componente adrenérgico, particularmente no nervo ciático. A inervação adrenérgica dos *nervi nervorum* e dos *vasa nervorum* modifica-se de modo não uniforme nos nervos em modelos de *diabetes mellitus* experimental³⁰. A pia-aracnóide dos nervos cranianos e as raízes ventrais dispõem de estrutura análoga ao perineuro³¹ e padrões de inervação semelhantes aos do *nervi nervorum*^{22,32,33}. Axônios amielínicos²³ associados a glicoconjugados específicos³⁴⁻³⁶ com padrões de distribuição de terminações distintas às dos axônios peptidérgicos sensitivos inervam os vasos sanguíneos³⁷⁻³⁹. Há grande probabilidade de que as fibras amielínicas dos *nervi nervorum* contendo CGRP sejam nociceptivas^{38,40}.

FISIOPATOLOGIA DA DOR NEUROPÁTICA PERIFÉRICA

A fisiopatogenia da DN não é bem compreendida. Embora tenham sido evidenciadas anormalidades estruturais celulares e subcelulares, eletrofisiológicas e bioquímicas no sistema nervoso, há ainda muita incerteza sobre os mecanismos de ocorrência da dor gerada pelas lesões da SNP, especialmente da DN aguda, da DN referida e da dor atribuída a "desmodulação"⁴¹.

Os neurônios sensitivos conduzem informações dos tecidos para o SNC envolvendo grau elevado de especialização regional. As terminações nervosas são especializadas em codificar a informação sensitiva e originar potenciais de geração e de ação nos nervos periféricos que alcançam o corno dorsal da substância cinzenta da medula espinhal (CDME) sem modificações qualitativas e quantitativas marcantes⁵. Portanto, as propriedades funcionais dos axônios e das unidades neuronais centrais devem manter-se íntegras para que as informações sensitivas sejam transmitidas e processadas adequadamente¹³. Havendo modificações da função ou da anatomia das terminações ou troncos nervosos periféricos ou das unidades neuronais ou vias de condução e de processamento central das informações sensitivas, pode ocorrer dor espontânea ou gerada por estímulos não-nociceptivos devido à instalação de focos ectópicos de potenciais de ação nas fibras nervosas periféricas, gânglios das raízes sensitivas e unidades neurais centrais, correntes efáticas, atividade anormal das unidades de processamento das aferências sensitivas periféricas e centrais, sensibilização dos nociceptores pelas substâncias algiogênicas produzidas nos tecidos ou neles liberadas pelo sistema nervoso neurovegetativo simpático (SNNVS) ou terminações periféricas dos neurônios nociceptivos,

desenvolvimento de sinapses por aberrações no CDME, hipoatividade do sistema modulatório supressor da dor e reações físicas, psíquicas, neuroendócrinas e neurovegetativas associadas à dor e à incapacidade⁵.

A organização de um neuroma após a lesão de um nervo é causa normal e importante de DN⁴¹. Admite-se que muitas neuropatias adquiridas afetam principalmente a função do corpo celular ou o transporte axonal, causando alterações precoces nas regiões distais dos nervos periféricos. Muitas neuropatias caracterizam-se como anormalidades que, em conjunto, apresentam padrões anatomopatológicos comuns, incluindo-se a neuropatia *dying-back* e a axoniotopia distal. As alterações patológicas da neuropatia *dying-back* são semelhantes às observadas na degeneração Walleriana distal que se manifesta após a lesão axonal, excepto pelo fato de serem mais lentas e de coexistirem com as alterações regenerativas. Em caso de lesão da SNP, as fibras mielinizadas calibrosas mais distais são as primeiras a serem acometidas. Inicialmente ocorre acúmulo anormal de mitocôndrias, organelas e desorganização dos microtúbulos e neurofilamentos. A bainha de mielina edemacia-se nas regiões paranodais e nela surgem alterações secundárias como a formação de fileiras de ovóides de mielina que aumentam de tamanho e tornando-se câmaras de digestão. A região lesada é invadida por macrófagos contendo restos de mielina e os núcleos das células de Schwann dividem-se e proliferam. Em modelos axonotopia agudas, a regeneração axonal ocorre depois da degeneração, enquanto que nas neuropatias crônicas axoniais, a regeneração frequentemente ocorre paralelamente à degeneração em curso. Vários cones de crescimento brotam a partir de um único axônio e tornam-se remielinizados. As fibras em regeneração têm diâmetro reduzido e mielinizam-se. Vários axônios finos mielinizados brotam no interior do espaço anteriormente ocupado pelos axônios calibrosos. A divisão das células de Schwann encurta os comprimentos internodais. Pode ocorrer perda axonal difusa no interior de um fascículo em áreas localizadas. No interior do fascículo instalam-se fibrose endoneural e hiperplasticidade (fibroblastos). Em casos de desmielinização segmentar primária, as anormalidades acometem inicialmente a bainha de mielina, mas o processo patológico pode danificar os axônios secundariamente. Bulbos em casca de cebola, ou seja, processos de células de Schwann interligados que envolvem os axônios separados por tecido colágeno, refletem os processos patológicos subjacentes de desmielinização e remielinização. A desmielinização secundária refere-se à degeneração das células de Schwann consequentes à degeneração axonal primária. Inicialmente ocorre autofagocitose da célula de Schwann com subsequente remoção de detritos de mielina pelos macrófagos. Frequentemente ocorrem infiltrados inespecíficos perivasculares de células mononucleares não vasculíticas. Podem ser evidenciadas células inflamatórias no perineuro com caráter inespecífico e edema endoneural resultando em aumento do espaço intersticial ou subperineural preenchido com substância amorfa com mucopolissacarídeos ou fluidos osmóticos. A isquemia localizada resulta em perda incompleta de axônios; os axônios calibrosos são acometidos preferencialmente. Associadamente ocorrem estreitamento luminal, trombose, esclerose, desorganização da parede, lesão da camada média, rompimento da camada elástica interna, calcificação localizada, depósito de hemossiderina e recanalização e proliferação dos capilares nos vasos. Pode ocorrer redução leve ou grave do número de axônios e sem relação com o grau de insuficiência vascular. Frequentemente, há evidências de regeneração axonal. Havendo secção ou lesão parcial das fibras nervosas periféricas, os cotos proximais dos axônios seccionados ou lesados são selados e a bainha de mielina adjacente, bem como os axônios dos cotos proximais e distais sofre degeneração Walleriana na extensão de alguns milímetros. Associadamente ocorre degeneração disseminada com magnitude variada ao longo de toda a extensão das fibras nervosas periféricas⁴¹. A degeneração Walleriana inicia-se como degradação do axoplasma e do axolema induzida pela ativação de proteases axoniais e influxo de cálcio. Quando a lesão é parcial, a lâmina basal contínua fornece orientação para a regeneração axonal do coto proximal até seus alvos. As fibras nervosas a partir do coto proximal alongam-se nos cones de crescimento por meio do segmento distal e tecidos alvo e, eventualmente reinervam os tecidos desafereentados. Após a lesão axonal, as fibras nervosas periféricas regeneram a partir do coto proximal. A velocidade de recrescimento axonal é de 3 a 4mm/dia após o esmagamento de um nervo e de 2,5mm/dia após a sua secção. Os axônios em regeneração crescem preferencialmente no interior dos tubos endoneurais de células de Schwann. A depleção de células de Schwann não influencia o alongamento axonal quando a lâmina basal mantém-se em continuidade, pois as proteínas da matriz extracelular são essenciais na regeneração axonal. As moléculas de promoção de crescimento de neuritos no coto distal regulam-se positivamente. Após a extrusão inicial das bainhas de mielina, as células de Schwann dividem-se atingindo valor máximo em três dias e alinham-se no interior do tubo de lâmina basal para formar as bandas de Büngner, que orientam a regeneração das fibras nervosas. Macrófagos hema-

togênicos penetram no coto distal e migram para os ovóides a partir do segundo dia e atingem o máximo de concentração quatro a sete dias, e em duas semanas removem completamente os resíduos de mielina. As células de Schwann podem degradar a mielina de segmentos curtos, sem a assistência de macrófagos.

Em dois dias, as células de Schwann sequestram restos da mielina e fragmentam suas próprias bainhas de mielina em ovóides. As células de Schwann fagocitam mielina detritos até certo ponto e formam gotículas lipídicas antes da invasão dos nervos degeneração pelos macrófagos que ocorre no quarto dia. Os neutrófilos estão transitoriamente presentes durante as primeiras horas após a lesão nervosa periférica. Os genes MAG, MBP e PMP22 específicos para a síntese de mielina sofrem regulação ascendente nas células de Schwann durante o período de mielinização, enquanto que o gene NCAM-1 a e RhoAS-GTPase, regulação descendente. Horas após a lesão axonal, as concentrações de mRNA para fator de crescimento nervoso (NGF) aumentam e sofrem um segundo pico de expressão de dois a três dias após a lesão concomitantemente ao aumento lento e contínuo do ARNm do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e alcança valores máximos três a quatro semanas após. As células de Schwann produzem NGF, BDNF e factor-I de crescimento semelhante à insulina (IGF-I). Após o sétimo dia, os macrófagos infiltram-se e tornam-se a fonte predominante de IGF-I no coto distal. As concentrações de proteína para citocinas pró e anti-inflamatórias sofrem regulação ascendente na ausência das células T. Em 24 horas após o esmagamento nervoso, as concentrações de IL1B-mRNA aumentam e permanecem elevadas durante a primeira semana; a IL-1 induz a síntese de NGF em células de Schwann. Ocorre também aumento das concentrações de mRNA pares IL6 e IL10 dia após o esmagamento nervoso. Em alguns dias, há indução de ARNm para citocinas pró-inflamatórias IFN γ e IL-12. Os lipídios derivados da mielina são reaproveitados para a regeneração e remielinização. A partir do quarto dia, as células de Schwann expressa as moléculas de superfície celular de L1 e de N-CAM. O mRNA da laminina B reduz-se e, a seguir, aumenta gradualmente quando a regeneração alcança os segmentos distais e se restabelece o contato axônio-célula de Schwann^{42,43}. Os macrófagos que se infiltram na degeneração Walleriana expressam imunorreatividade para TNF- α .

No pericário ocorrem cromatólise e regulação ascendente do fator de transcrição jun que persistem até que se complete a regeneração do nervo periférico associadamente à regulação ascendente da proteína GAP-43/B50 e da proteína do filamento intermediário da periferina que se instala no primeiro dia após a lesão axonal assim como dos três genes do neurofilamento NF-L, NF-M, NF-H e do mRNAs para a classe II e III da b-tubulina.

O mRNA para IL6 surge um dia após a secção do nervo ciático nos gânglios grandes e médios e tem expressão máxima em dois a quatro dias. O TNF α e o IL1B ARNm sofrem regulação ascendente. A LIF, a galanina, e o óxido nítrico sofrem regulação ascendente.

Quando os axônios que emergem dos bulbos terminais sob condições adequadas e de alinhamento e coerência dos fascículos motores e sensitivos, há regeneração e recuperação funcional, pois as fibras nervosas proximais brotam guiadas por fatores neurotróficos no cone de crescimento distal e alcançam as terminações nervosas nos tecidos alvo. Quando o crescimento nervoso do coto proximal de um nervo seccionado transversalmente é bloqueado, as células de Schwann distais não proliferam e os axônios proximais brotam intensamente formando um bulbo extremamente sensível, os bulbos terminais, constituídos de grupamentos caóticos e desorganizados de fibras nervosas mielinizadas contendo organelas orientadas aleatoriamente e circundadas por tecido conjuntivo que constitui cerca de 80% da sua face de corte e miofibroblastos⁴¹. Quando a lesão é parcial e a regeneração interrompida a diferentes intervalos, surgem os microneuromas em fuso disseminados ao longo das fibras parcialmente intactas³. Após a perda de contato axonal, as células de Schwann sofrem regulação descendente do mRNA dos componentes de mielina da proteína básica da mielina (MBP), da mielina associada à glicoproteína (MAG), da proteína zero (P0), da proteína-22 da mielina periférica (PMP22) e da periaxina. Inicialmente, as células de Schwann desdiferenciam-se e adquirem o fenótipo da fase pré/não mielinizante com a expressão de receptores p75 de baixa afinidade do NGF-R, proteína glial fibrilar ácida (GFAP), factor B de maturação glial, molécula de adesão celular L1 e molécula de adesão celular neural (NCAM). Fatores de transcrição Pax3, SCIP, cJun e Krox-20 estão envolvidos na regulação e rediferenciação das células de Schwann. Os bulbos tornam-se aparentes seis a dez semanas após o traumatismo, tornam-se bem evidentes, um a 12 meses após a lesão e aumentam de volume durante os primeiros dois a três anos. Os neuromas ou bulbos decorrem da regeneração de axônios finos, muitos deles amielínicos e sem direcionamento de crescimento. A regeneração insatisfatória dos fascículos distais ou a ocorrência de anormalidades inesperadas nas terminações nervosas gera déficit funcional e, em muitos casos,

hiperalgesia na distribuição do nervo lesado e formação de neuroma doloroso em adição aos déficits⁴¹. Os neuromas podem causar dor espontânea contínua, intermitente espontânea ou evocada por estímulos mecânicos, tecido cicatricial que os encarceram ou não, ou estímulos térmicos ou químicos⁴². Entretanto, nem todo neuroma é doloroso⁴³. O grau de maturidade das fibras nervosas regeneradas no neuroma desempenha papel importante no desenvolvimento do neuroma⁴².

No coto proximal do nervo lesado surgem potenciais de ação que, por sua vez, são transferidos retrogradamente para o corpo celular localizado nos gânglios sensitivos onde ocorre a síntese de peptídeos e são produzidos fatores que estimulam a regeneração axonal, incluindo-se os neurotransmissores e seus precursores que, por sua vez, são transportados orto e anterogradamente.

A DN é expressão de anormalidade da plasticidade do sistema nociceptivo no contexto das várias anormalidades que se manifestam nas doenças neuronais que contribuem para a geração de fenótipos dolorosos complexos⁴⁴. Vários mecanismos fisiopatológicos simultâneos ou sequenciais parecem relacionar-se à instalação e manutenção das dores neuropáticas, incluindo-se a fenomenologia relacionada à degeneração e regeneração distal e proximal das unidades neuronais, às repercussões da instalação das correntes efáticas entre as fibras nervosas, a modificação da reatividade das células que estruturam, nutrem, protegem e reorganizam o sistema nervoso, às modificações da densidade, natureza e distribuição dos receptores e canais iônicos das células nervosas ou células responsáveis pela sua sustentação, às concentrações teciduais periféricas e no sistema nervoso de enzimas, coenzimas, cofatores de sistemas enzimáticos, neurotransmissores, fatores tróficos e inflamatórios e de outras substâncias geradas pelas doenças ou disfunções do próprio sistema nervoso, geradas pelas lesões ou como consequência do desajustamento por elas causadas e implicadas na geração ou supressão de estímulos, nutrição, sensibilização e imunomodulação do sistema nervoso ou glial, a DN periférica geralmente associa-se a sinais e sintomas negativos e positivos⁴⁵. Os sintomas positivos fazem neuropatias incluem além da dor, parestesias e espasmo e os negativos, a anestesia e outros déficits sensitivos, neurovegetativos e motores etc⁴⁴.

A DN pode ser espontânea ou induzida pela estimulação dos receptores nociceptivos ou não. Três tipos de dor podem manifestar-se quando um nervo periférico é danificado: a dor orinda no local da lesão do tronco nervoso, descrita como sensação de facada ou dolorimento e atribuída ao aumento da atividade de nociceptores anormais sensibilizados química ou mecanicamente; a dor disestésica e lancinante, descrita como queimor, ardor, formigamento ou eletricidade e paroxismos descritos como sensações de choques, facadas ou pontadas e alodínia localizada na distribuição de um nervo sensitivo ou misto em áreas onde se identificam déficits sensitivos associadamente à alodínia⁴⁵ e atribuída à lesão dos axônios aferentes nociceptivos^{46,47}; e a dor referida dos troncos nervosos, atribuída à hiperatividade dos nociceptores sensibilizados mecânica e quimicamente dos *nervi nervorum* presentes no interior das bainhas nervosas, com projeções convergentes e projetados centralmente no CDME e descrita como profunda, acompanhando o curso do tronco nervoso e agravada com a movimentação, estiramento ou palpação nervosa⁴⁶. A dor no tronco nervoso sadio é mais difícil de ser evocada em relação à dor evocada nos troncos nervosos doentes⁴⁸. Postula-se que a dor disestésica decorra da regeneração dos neuritos dos nociceptores que se tornam anormalmente excitáveis da lesão dos aferentes primários hiperecitatados e das repercussões da sensibilização e desafferentação do SNC^{44,46}, como, por exemplo, ocorre durante a pesquisa do sinal de Tinel e de Spurling ou da ativação anormal dos aferentes nociceptivos presentes nos *nervi nervorum*^{46,48,49}. No entanto, geralmente ambas as dores coexistem⁴⁶.

Os troncos nervosos periféricos normais e as raízes nervosas são indolores à estimulação mecânica não nociva. Entretanto, evidencia-se alodínia mecânica durante a palpação ou compressão do tronco do nervoso ou tensão aplicada ao longo do comprimento dos troncos nervosos quando os *nervi nervorum* tornam-se sensibilizados. A possibilidade de que a dor decorrente da lesão da SNP pode ser neurogênica não é recente^{28,29}. Os *nervi nervorum* participam intensamente da ocorrência da dor em casos de lesão da SNP⁴⁸. A dor evocada quando da manipulação dos nervos periféricos pode resultar da estimulação dos presentes no tecido conjuntivo circundante nervos intactos. Os estímulos dolorosos que ativam nociceptores em torno dos nervos incluem em inflamação e lesão dos tecidos do tumor ou traumatismo. As particularidades anatômicas dos *nervi nervorum* e dos vasos sanguíneos epineurais tornam-nos vulneráveis em determinadas situações, como quando ocorre estiramento do tecido nervoso^{50,51}. Havendo lesão das raízes ou nervos periféricos, pode haver regeneração tecidual anormal, caracterizada como brotamento das terminações nervosas⁵², fibrose endoneural, regulação ascendente de canais de sódio^{53,54} hiperatividade simpática etc⁵⁵. De acordo com Bove e Light⁵⁶, várias afecções de natureza inflamatória, traumática ou compressiva podem

causar lesão dos *nervi nervorum* e consequentemente, seu brotamento nervoso e desenvolvimento de neuromas em contiguidade resultando em hiper-reatividade neuronal que se agrava com os movimentos de fricção, liberação de substâncias inflamatórias algiogênicas e edema regional, que em cadeia, atuam como círculo vicioso. Inferiram também que muitas dores musculoesqueléticas decorrem deste fenômeno. As fibras dos *nervi nervorum* contêm substância P, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (PGRC) e outros peptídeos vinculados à transmissão nociceptiva e à vasodilatação e ao extravasamento plasmático, localizado e característico da inflamação neurogênica⁵⁷. Estas substâncias sensibilizam e são capazes de gerar potenciais de ação nos seus aferentes peptidérgicos nos locais onde ocorreu lesão do tecido nervoso e onde se aloca DN localizada⁵⁸. Há grande possibilidade de as fibras amielínicas dos *nervi nervorum* sejam nociceptivas. Estas afirmações foram substancializadas em estudos em que se evidenciaram imunorreatividade por meio da técnica de imuno-histoquímica para PGRC e periferia nas fibras nervosas finas relacionadas à inervação intrínseca da bainha do nervo ciático independentes das fibras que innervam a vasculatura neural. Estes resultados sugerem que, pelo menos, um subconjunto dos *nervi nervorum* independentemente dos *nervi vasorum* pode exercer funções nociceptivas. A ativação das terminações nervosas dos *nervi nervorum* foi implicada na dor referida do tronco nervoso periférico^{25,46,57,58}. Bove e Light⁵⁹ observaram que as fibras dos *nervi nervorum* dispunham-se no espaço neural de modo a responder a estímulos induzidos durante a lesão nervosa, como compressão mecânica e tensão e se posicionam de modo a reagir às modificações do meio onde ocorrem danos nervosos, tais como os causados pelo aumento da pressão subperineurial e das concentrações ambientais de histamina e bradicinina^{60,61}. Os *nervi nervorum* bem como os *nervi vasorum* são vulneráveis às lesões do tecido nervoso resultantes da fricção e síndromes compressivas crônicas⁵⁶.

De acordo com alguns estudos clínicos, em circunstâncias normais, os troncos nervosos são insensíveis à deformação mecânica não nociva^{62,63}. Havendo lesão nervosa, é possível instalar-se isoladamente dor disestésica e dor do tronco nervoso. O tecido nervoso periférico pode ser fonte de dor localizada, irradiada ou referida. A DN localizada e evocada por estímulos mecânicos pode resultar de processos inflamatórios, lesão tecidual, tumores ou traumatismos dos nociceptores dos *nervi nervorum* presentes no tecido conjuntivo presente ao redor das fibras nervosas⁴⁴. Havendo lesão nervosa periférica, os *nervi nervorum* liberam PGRC, substância P, periferina e óxido nítrico no interior do tecido nervoso. Estas substâncias deflagram vasodilatação e aumentam a permeabilidade dos *vasa nervorum* e dos vasos sanguíneos vizinhos²⁵, causam a inflamação neurogênica^{25,56,57} e, associadamente, participam de modo marcante na ocorrência e manutenção da dor decorrente de lesão da SNP^{21,22}.

De acordo com Bove e Light⁵⁶, a informação nervosa localizada é mediada pelos *nervi nervorum*, especialmente quando há lesão axonal intrafascicular. De acordo com alguns estudos eletrofisiológicos⁶⁴, pelo menos alguns dos *nervi nervorum* exercem função nociceptiva, frente à estimulação mecânica, química e térmica. A maioria dos *nervi nervorum* avaliada por Bove e Light⁵⁶ foi sensível ao estiramento longitudinal excessivo ou localizado e à compressão localizada, mas não era ativada ao durante o alongamento dentro dos limites normais do movimento. Em decorrência da sensibilização e ativação dos *nervi nervorum* é comum haver dor referida proximalmente em pacientes que sofrem compressão do nervo mediano, ampliação da área de hipersensibilidade regional em pacientes com encarceramento nervoso (síndromes do túnel do carpo, do tarso ou do canal de Guyon) ou fibrose instalada após cirurgias visando a tratá-las⁴⁸ e dor referida e espasmo muscular paravertebral lombar consequente à sensibilização dos ramos recorrentes primários das raízes sensitivas lombossacrais⁶⁵. As manobras que evocam nocicepção a partir dos troncos nervosos como o teste de tensionamento do plexo braquial⁶⁶ ou do membro superior⁶⁷ também sugere haver participação da inervação própria do tecido nervoso como fonte de DN referida.

Postula-se que a propagação da mecanossensibilidade ao longo do tronco nervoso em locais distantes do local onde se localiza a lesão nervosa seja mediada pela inflamação neurogênica gerada pelos *nervi nervorum*⁶⁸. Ao longo do tempo, todo o tronco do nervo comporta-se como um nociceptor sensibilizado e gera potenciais evocados frente à estimulação mecânica de baixa magnitude⁴³ e causa alodínia mecânica nos troncos nervosos normais, onde a lesão é proximal e, muitas vezes, na raiz nervosa⁶⁹. Quando há compressão ou traumatismo da raiz nervosa no forame intervertebral devida à discontrose da coluna vertebral, instalam-se sintomas radiculares e déficits neurológicos⁷⁰; toda a extensão do tronco do nervo ciático torna-se sensibilizada quando uma raiz lombossacral relacionada a ele é traumatizada⁶⁹; o mesmo ocorre em casos de radiculopatia cervical^{63,71}. Quando os *nervi nervorum* tornam-se sensibilizados, a dor pode ser evocada com a tensão aplicada ao longo do comprimento do nervo e com a compressão direta do

tronco nervoso que em condições normais é indolor à estimulação mecânica não nociva^{62,63,69}. A propagação da sensibilização dos *nervi nervorum* é atribuída à inflamação neurogênica⁶⁸. Pode também haver dor radicular, mesmo intensa, em casos em que a condução nervosa é normal, quando o tronco nervoso torna-se mecanicamente sensibilizado pela ação de estímulos químicos ou inflamatórios⁷²; a dor radicular na ausência de anormalidades inflamatórias da raiz nervosa deve-se presumivelmente à compressão crônica dos axônios da raiz nervosa⁷³. Bove e Light⁵⁶ admitem que a sensibilidade dolorosa exagerada frente à estimulação mecânica do tecido neural em casos de radiculopatia decorra da ativação e sensibilização dos *nervi nervorum*. A sensibilização dos *nervi nervorum* justifica o achado de dor e as parestesias observadas em casos de radiculopatias cervicais ou lombares não serem precisamente localizadas nas regiões de distribuição das raízes nervosas acometidas em quase 50% dos casos^{74,75}. De acordo com a pesquisa de Omarker e Myers⁷⁶, a punção do disco intervertebral de ratos seguida de herniação do núcleo pulposo, porém sem compressão radicular ou apenas a compressão crônica da raiz L4 e do seu gânglio sensitivo sem exposição ao material discal, não gerou modificações dos padrões comportamentais, enquanto que a compressão radicular combinada com a exposição do material discal, possivelmente por causar fenômeno inflamatório, induziu hipernociceção a partir do segundo dia do procedimento. Pacientes com distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho (LER/DORT) ou dor no membro superior decorrente da lesão por efeito chicote apresentam positividade dos testes de movimentação do plexo braquial e dos nervos periféricos do membro superior traduzida por reações dolorosas e hiperalgesia à pressão mecânica digital aplicada no plexo e nos troncos nervosos periféricos^{68,77}. A sensibilização dos *nervi nervorum* também gera a mecanossensibilidade do tecido nervoso observada nos testes de evocação de dor, como teste de Lazeg⁷⁸. Demonstrou-se que os nervos mesmo quando sofrem lesões discretas ou inflamação geram sintomas neuropáticos. O processo inflamatório dos troncos nervosos em animais induz aumento dos potenciais de ação à pressão e ao estiramento na faixa fisiológica do tecido nervoso^{79,80}, achados que justificam a hiperalgesia dos troncos nervosos e a relevância da neuromecanossensibilidade em relação à simples compressão do tecido nervoso na geração de sintomas nas afecções compressivas nervosas periféricas. Estes, dentre outros mecanismos, justificam as reações dolorosas em pacientes com sintomas sugestivos de neuropatia na ausência de sinais óbvios de suas ocorrências mesmo quando a excursão nervosa longitudinal é normal, tal como se observa em casos de dor inespecífica localizada nos membros, LER/DORT, síndrome do túnel do carpo ou lesão por efeito chicote⁷⁷.

A sensibilização e a ativação dos *nervi nervorum* e a liberação intraneuronal de PGRC, substância P e óxido nítrico podem constituir mecanismos adicionais de geração de dor em doentes com neuralgia pós-herpética³⁸. A dor ao redor do pavilhão da orelha que precede ou se desenvolve simultaneamente à instalação da paralisia de Bell geralmente localiza-se além do território de inervação sensitiva do nervo facial. Os nervos cranianos também são inervados por *nervi nervorum*, de modo que sua estimulação pode ser transmitida do nervo facial para os núcleos do complexo trigeminocervical e originar dor referida segmentar na região craniofacial⁸¹. É provável que a dor relacionada à neurite óptica em doentes com esclerose múltipla seja nociceptiva e decorra da inflamação do tronco do nervo óptico que ativa nociceptores intraneurais inervados pelos *nervi nervorum*⁸².

Entretanto, muitas vezes a compressão dos nervos periféricos não gera dor⁸³. De acordo com Sorkin, Wagner e Myers⁸⁴, a hipótese de Bove e Light⁵⁶ ainda não foi demonstrada devido à dificuldade para isolar e estimular as fibras perineurais, pois geralmente os estímulos elétricos difundem-se para os axônios localizados em sua proximidade. De acordo com estes autores, um dos principais elementos geradores de dor em modelos de compressão e constrição nervosa crônica é a lesão isquêmica das fibras nervosas endoneurais que resulta inclusive na liberação do fator de TNF. Willis⁸⁵ substancializou a teoria de Bove e Light com o relato de bons resultados observados com as técnicas de bloqueios periféricos para tratar a dor presente no local da lesão nervosa de animais e a ocorrência de brotamento neural e formação de neuromas nos modelos de constrição do nervo ciático. A inflamação da bainha nervosa sem degeneração axonal significativa, ou seja, quando se mantém a continuidade axonal e dos *nervi nervorum*, pode criar condição em que as fibras aferentes C tornem-se sensíveis mecanicamente e ativadas espontaneamente.

Outra possibilidade de as anormalidades dos nervos intrínsecos ao SNP cuasarem dor é a anormalidade da perfusão nervosa que se manifesta em muitas neuropatias. A redução do fluxo sanguíneo nos nervos periféricos desempenha papel importante na patogênese da neuropatia diabética⁸⁶. Estas anormalidades podem incluir o comprometimento localizado da microcirculação pela microangiopatia^{87,88} ou deficiência dos mecanismos de controle do fluxo sanguíneo pelos *vasa*

*vasorum*⁸⁹. A autorregulação dos nervos periféricos ainda é pouco compreendida^{89,90} fibras nervosas peptidérgicas, noradrenérgicas e serotoninérgicas participam dos *vasa nervorum* e proporcionam o mecanismo de controle neurogênico^{91,92}. As variações da atividade das fibras noradrenérgicas dos *vasa nervorum* exercem importante papel na regulação do fluxo sanguíneo dos troncos nervosos⁹³. Ocorre aumento das fibras adrenérgicas em perivascularres nos nervos tibial e ciático mais elevado de noradrenalina no nervo vago de animais diabéticos³⁰, mas a densidade de inervação adrenérgica é igual ou abaixo do não diabético⁹⁴ e da noradrenalina é reduzida do nervo ciático em ratos diabéticos⁹⁵. Essas alterações podem contribuir para as anormalidades microvasculares nos nervos periféricos em casos de neuropatia diabética e comprometem a regulação do fluxo sanguíneo nos troncos nervosos. Van Buren et al.⁹⁶ concluíram que o déficit pré-sináptico das fibras simpáticas dos *nervi vasorum* compromete o fluxo sanguíneo dos *vasa nervorum* do nervo ciático de ratos diabéticos de modo que as anormalidades neurovegetativas adrenérgicas dos *vasa nervorum* exercem pouca atuação na redução do fluxo sanguíneo basal em ratos diabéticos. As anormalidades do controle neurovegetativo do fluxo sanguíneo dos troncos nervosos periféricos e cranianos devido à lesão dos *vasa nervorum* em animais com diabetes induzido pela STZ pode causar isquêmica, alterar os reflexos axoniais localizados e contribuir para a patogênese da doença. Milner et al.⁹⁷ observaram em ratos que oito semanas após a indução de diabetes com estreptozotocina, ocorreu mudanças nas concentrações de neuropeptídeos nas bainhas epineurais e perineurais dos nervos periféricos espinais e cranianos, mas não na estrutura intrafascicular das fibras nervosas. A inervação dos nervos nestas condições altera-se, principalmente nos *vasa nervorum*, e nos *nervi nervorum*. Ocorre aumento da NPY imunoreatividade para o nervo óptico e aumentado no nervo ciático, das concentrações de CGRP e de substância D associadamente ao déficit de NPY-IR.

CONCLUSÃO

Os nervos periféricos são essenciais para a transdução e transmissão dos impulsos dolorosos. Sua complexa organização estrutural possibilita a comunicação bidirecional entre o SNC e as diversas regiões do corpo, ao veicular informação sensitiva superficial e profunda, transmitir impulsos motores, neurosecretórios. Os nervos periféricos são dotados de um sistema próprio de vascularização, denominado de *vasa nervorum*, regulado pelos *vasa nervorum* e de fibras e terminações nervosas próprias localizadas na periferia dos nervos, os *nervi nervorum*.

Os *nervi nervorum* participam da fisiopatologia de lesões do SNP em situações como compressão, traumatismo, estiramento e inflamação do tecido nervoso. Diversas doenças infecciosas, inflamatórias, compressivas ou traumáticas podem lesar os *nervi nervorum* e promover seu brotamento anormal e conseqüentemente, induzindo alterações funcionais como liberação de substâncias algio gênicas, edema e hiper-reatividade neuronal, que contribuem para a instalação, agravamento e manutenção das diversas apresentações das dores neuropáticas. Cumpre salientar que apesar de as lesões estruturais serem necessárias, não são suficientes para gerar a DN; polimorfismos genéticos, epigenética, etnia, sexo e idade influenciam o risco do desenvolvimento da dor persistente.

São, portanto, necessários mais estudos clínicos e laboratoriais para esclarecer o real significado de cada componente estrutural dos nervos periféricos para justificar os sintomas e os achados clínicos e estabelecer medidas profiláticas, terapêuticas e reabilitacionais apropriadas para os doentes com DN.

REFERÊNCIAS

- Merskey H, Albe-Fessard DG, Bonica JJ, Carmon A, Dubner R, Kerr FW, et al. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP subcommittee on Taxonomy. Pain 1979;6(3):249-52.
- Teixeira MJ. Fisiopatologia da dor neuropática. Dor: Contexto Interdisciplinar. Editora Maio: Curitiba; 2003. 155-70p.
- Teixeira MJ. Fisiopatologia da dor. In: Alves Neto O, Costa CMC, Siqueira JTT, Teixeira MJ, organizadores. Fisiopatologia da dor. Porto Alegre: Artmed; 2009. 145-75p.
- Merskey H. The taxonomy of pain. Med Clin North Am. 2007;91(1):13-20.
- Teixeira MJ. Anatomia e fisiologia das unidades nociceptivas e supressoras da dor. In: Teixeira MJ, Braum Filho JL, Marquez JO, Lin TY, organizadores. Dor: Contexto Interdisciplinar. Curitiba: Editora Maio; 2003. 119-46p.
- Riddoch G. Phantom limbs and body shape. Brain. 1941;44:197-222.
- Tasker RR, Organ LW, Hawrylyshyn P. Deafferentation and causalgia. In: Bonica JJ, (editor). Pain. New York: Raven Press; 1980. 305-29p.
- Merskey H, Bogduk N. October 06, 2014 Updated from "Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage", in: Merskey H, Bogduk N. (editors). Classification of Chronic Pain, 2nd ed. IASP Task Force on Taxonomy. Seattle: IASP Press; 1994.
- Hansson P, Lacerenza M, Marchettini P. Aspects of clinical and experimental neuropathic pain: The clinical perspective. In: Hansson PT, Fields HL, Hill RG, Marchettini P editors. Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment, Progress in Pain Research and Management. Seattle: IASP Press; 2001. 21v, 1-18p.

10. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5.
11. Rowbotham MC, Fields HL. The relationship of pain, allodynia and thermal sensation in post-herpetic neuralgia. *Brain*. 1996;119(Pt 2):347-54.
12. Teixeira MJ. Fisiopatologia da dor neuropática. In: Teixeira MJ, Braum Filho JL, Marquez JO, Lin TY, organizadores. *Dor: Contexto Interdisciplinar*, Curitiba: Editora Maio; 2003. 155-69p.
13. Baron R. Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *Clin J Pain*. 2000;16(2):12-20.
14. Attal N, Brasseur L, Parker F, Chauvin M, Bouhassira D. Effects of gabapentin on the different components of peripheral and central neuropathic pain syndromes: a pilot study. *Eur Neurol*. 1998;40(4):191-200.
15. Ward N, Raja SN. The global burden of neuropathic pain: IASP's educational and advocacy efforts to enhance the management of neuropathic pain sufferers. *Pain Manag*. 2015;5(2):69-73.
16. Schaefer C, Sadosky A, Mann R, Daniel S, Parsons B, Tuchman M, et al. Pain severity and the economic burden of neuropathic pain in the United States: BEAT Neuropathic Pain Observational Study. *Clin Outcomes Res*. 2014;6:483-96.
17. Thomas PK, Berthold C-H, Ochoa J. Microscopic anatomy of the peripheral nervous system. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. *Peripheral Neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1993. 28-91p.
18. Bromberg MB. Peripheral Nerve Histology and Pathology. In: Bromberg MB, Smith AG, editors. *Boca Raton: Taylor & Francis*; 2005. 65-82p.
19. Gardner ED, Bunge RP. Gross Anatomy of the Peripheral Nervous System. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. *Peripheral neuropathy*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. 12-33p.
20. Reina MA, López A, Villanueva MC, de Andrés JA, León GI. [Morphology of peripheral nerves, their sheaths, and their vascularization]. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2000;47(10):464-75. Spanish.
21. Reina MA, López A, Villanueva MC, De Andrés JA, Machés F. [The blood-nerve barrier in peripheral nerves]. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2003;50(2):80-6. Spanish.
22. Hromada J. On the nerve supply of the connective tissue of some peripheral nervous system components. *Acta Anat (Basel)*. 1963;55:343-51.
23. Thomas PK, Berthold C-H, Ochoa J. Microscopic anatomy of the peripheral nervous system. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. *Peripheral Neuropathy*, 3rd ed. Vol. 1. Philadelphia: WB Saunders; 1993. 28-91p.
24. Sauer SK, Bove GM, Averbeck B, Reeh PW. Rat peripheral nerve components release calcitonin gene-related peptide and prostaglandin E2 in response to noxious stimuli: evidence that nervi nervorum are nociceptors. *Neuroscience*. 1999;92(1):319-25.
25. Zochodne DW. Local events within the injured and regenerating peripheral nerve trunk: the role of the microenvironment and microcirculation. *Biomed Res*. 1997;8(1):37-54.
26. Bove GM. Epi-perineurial anatomy, innervation, and axonal nociceptive mechanisms. *J Bodyw Mov Ther*. 2008;12(3):185-90.
27. Powell MP, Sir Victor Horsley at the birth of neurosurgery. *Brain*. 2016;139(Pt2):631-4.
28. Sugar O, Victor Horsley, Marshall J, nerve stretching, and the nervi nervorum. *Surg Neurol*. 1990;34(3):184-7.
29. Vilensky JA, Gilman S, Casey K, Sir Victor Horsley, Mr John Marshall, the nervi nervorum, and pain: more than a century ahead of their time. *Arch Neurol*. 2005;62(3):499-501.
30. Dhital K, Lincoln J, Appenzeller O, Burnstock G. Adrenergic Innervation of vasa and nervi nervorum of optic, sciatic, vagus and sympathetic nerve trunks in normal and streptozotocin-diabetic rats. *Brain Res*. 1986;367(1-2):39-44.
31. Shanthaveerappa TR, Bourne GH. The perineurial epithelium: nature and significance. *Nature*. 1963;199:577-9.
32. Jęftinija S, Jęftinija K. Calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in neuronal perikarya in dorsal root. *Brain Res*. 1990;519(1-2):324-8.
33. Risling M, Dalsgaard CJ, Frisén J, Sjögren AM, Fried K. Substance P, calcitonin gene-related peptide, growth-associated protein-43, and neurotrophin receptor-like immunoreactivity associated with unmyelinated axons in feline ventral roots and pia mater. *J Comp Neurol*. 1994;339(3):365-86.
34. Dodd J, Jessell TM. Lactoseries carbohydrates specify subsets of dorsal ganglion neurons projecting to superficial dorsal horn of the rat spinal cord. *J Neurosci*. 1985;5(12):3278-94.
35. Streit WJ, Schulte BA, Balentine DJ, Spicer SS. Histochemical localization of galactose-containing glycoconjugates in sensory neurons and their processes in the central and peripheral nervous system of the rat. *J Histochem Cytochem*. 1985;33(10):1042-52.
36. Streit WJ, Schulte BA, Balentine J, Spicer SS. Evidence for glycoconjugate in nociceptive primary sensory neurons and its origin from the Golgi complex. *Brain Res*. 1986;377(1):1-17.
37. Silverman JD, Kruger L. Lectin and neuropeptide labelling of separate populations of dorsal root ganglion neurons and associated "nociceptor" thin axons in rat testis and cornea whole-mount preparations. *Somatosen Mot Res*. 1988;5(3):259-67.
38. Gibbins IL, Furness JB, Costa M, MacIntyre I, Hillyard CJ, Girgi S. Co-localization of calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity with substance P in cutaneous, vascular and visceral sensory neurons of guinea pigs. *Neurosci Lett*. 1985;57(2):125-30.
39. Wharton J, Gulbenkian S, Mulderry PK, Ghatei MA, McGregor GP, Bloom SR, Polak JM. Calcitonin induces a depletion of calcitonin gene-related peptide (CGRP)-immunoreactive nerves in the cardiovascular system of the guinea pig and rat. *J Auton Nerv Syst*. 1986;16(4):289-309.
40. Zochodne DW. Epineurial peptides: a role in neuropathic pain? *Can J Neurol Sci*. 1993;20(1):69-72.
41. Goldner JL. Amputation pain. *J Ass Child's Prosthetic-Orthotic Clin*. 1966;5:1-20.
42. Cravioto H, Battista A. Clinical and ultrastructural study of painful neuroma. *Neurosurgery*. 1981;8(2):181-90.
43. Devor M. The pathophysiology of damaged peripheral nerves. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of Pain*, Edinburgh: Churchill Livingstone; 1989. 63-81p.
44. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet*. 1999;353(9168):1959-64.
45. Devor M, Rappaport HZ. Pain and pathophysiology of damaged nerve. In: Fields HL, editors. *Pain Syndromes in Neurology*. Oxford: Butterworth Heinemann; 1990. 47-83p.
46. Asbury AK, Fields HL. Pain due to peripheral nerve damage: an hypothesis. *Neurology*. 1984;34(12):1587-90.
47. Torebjörk HE, Ochoa JL, Schady W. Referred pain from intraneural stimulation of muscle fascicles in the median nerve. *Pain*. 1984;18(2):145-56.
48. Hall TM, Elvey RL. Nerve trunk pain: physical diagnosis and treatment. *Man Ther*. 1999;4(2):63-73.
49. Devor M. Neuropathic pain and injured nerve: peripheral mechanisms. *Br Med Bull*. 1991;147(3):619-30.
50. Machado JA, Ghizoni ME, Bertelli J, Teske GC, Teske GC, Martins DF, et al. Stretch-induced nerve injury: a proposed technique for the study of nerve regeneration and evaluation of the influence of gabapentin on this model. *Braz J Med Biol Res*. 2013;46(11):929-35.
51. Jou IM, Lai KA, Shen CL, Yamano Y. Changes in conduction, blood flow, histology, and neurological status following acute nerve-stretch injury induced by femoral lengthening. *J Orthop Res*. 2000;18(1):149-55.
52. Devor M, Schonfeld D, Seltzer Z, Wall PD. Two modes of cutaneous reinnervation following peripheral nerve injury. *J Comp Neurol*. 1979;185(1):211-20.
53. Ruangsri S, Lin A, Mulpuri Y, Lee K, Spiegelman I, Nishimura I. Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 (Nav1.8) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced neuropathic pain in rats. *J Biol Chem*. 2011;286(46):39836-47.
54. Devor M, Keller CH, Deerinck TJ, Levinson SR, Ellisman MH. Na⁺ channel accumulation on axolemma of afferent endings in nerve end neuromas in Apterontus. *Neurosci Lett*. 1989;102(2-3):149-54.
55. Jänig W. Activation of afferent fibers ending in an old neuroma by sympathetic stimulation in the rat. *Neurosci Lett*. 1990;111(3):309-14.
56. Bove GM, Light AR. The nervi nervorum: missing link for neuropathic pain? *Pain Forum*. 1997;7(3):181-90.
57. Sauer SK, Bove GM, Averbeck B, Reeh PW. Rat peripheral nerve components release calcitonin gene-related peptide and prostaglandin E2 in response to noxious stimuli: evidence that nervi nervorum are nociceptors. *Neuroscience*. 1999;92(1):319-25.
58. Bartley J. Post herpetic neuralgia, Schwann cell activation and vitamin D. *Med Hypotheses*. 2009;73(6):927-9.
59. Bove GM, Light AR. Calcitonin gene-related peptide and peripherin immunoreactivity in nerve sheaths. *Somatosen Mot Res*. 1995;12(1):49-57.
60. Mizisin AP, Kalichman MW, Myers RR, Powell HC. Role of the blood-nerve barrier in experimental nerve edema. *Toxicol Pathol*. 1990;18(1 Pt 2):170-85.
61. Powell HC, Myers RR. Pathology of experimental nerve compression. *Lab Invest*. 1986;55(1):91-100.
62. Kuslich SD, Ulstrom TL, Michael CJ. The tissue origin of low back pain and sciatica: a report of pain responses to tissue stimulation during operations on the lumbar spine using local anaesthesia. *Orthop Clin North Am*. 1991;22(2):181-7.
63. Hall T, Quintner J. Responses to mechanical stimulation of the upper limb in painful cervical radiculopathy. *Aust J Physiother*. 1996;42(4):277-85.
64. Bove GM, Light AR. Calcitonin gene-related peptide and peripherin immunoreactivity in nerve sheaths. *Somatosen Mot Res*. 1995;12(1):49-57.
65. Randy Jinkins J. The anatomic and physiologic basis of local, referred and radiating lumbosacral pain syndromes related to disease of the spine. *J Neuroradiol* 2004;31(3):163-80.
66. Elvey R. Brachial plexus tension tests and the pathoanatomical origin of arm pain. In: Ildczak R, editor. *Aspects of Manipulative Therapy*. Melbourne: Lincoln Institute of Health Sciences; 1979. 105-10p.
67. Butler DS. Adverse mechanical tension in the nervous system: a model for assessment and treatment. *Aust J Physiother*. 1989;35(4):227-38.
68. Quintner J. Peripheral neuropathic pain: a rediscovered clinical entity. In: Annual general meeting of the Australian Pain Society. Australian Pain Society, Hobart; 1998.
69. Howe JF, Loeser JD, Calvin WH. Mechanosensitivity of dorsal root ganglia and chronically injured axons: a physiological basis for the radicular pain of nerve root compression. *Pain*. 1977;3(1):25-41.
70. Epstein JA, Epstein BS, Levine LS, Carras R, Rosenthal AD, Sumner P. Lumbar nerve root compression at the intervertebral foramina caused by arthritis of the posterior facets. *J Neurosurg*. 1973;39(3):362-9.
71. Dyck P. Sciatic Pain Lumbar Discectomy and Laminectomy. Aspen, Rockville; 1987.
72. Olmarker K, Rydevik B. Pathophysiology of sciatica. *Orthop Clin North Am*. 1991;22(2):223-34.
73. Bogduk N, Twomey LT. *Clinical Anatomy of the Lumbar Spine*, 2nd ed. Melbourne: Churchill Livingstone; 1991.
74. Henderson CM, Hennessy R, Shuey HM Jr, Shackelford EG. Posterior-lateral foraminotomy as an exclusive operative technique for cervical radiculopathy: a review of 846 consecutively operated cases. *Neurosurgery*. 1983;13(5):504-12.
75. Rankine JJ, Fortune DG, Hutchinson CE, Hughes DG, Main CJ. Pain drawings in the assessment of nerve root compression: a comparative study with lumbar spine magnetic resonance imaging. *Spine*. 1998;23(15):1668-76.
76. Omarker K, Myers RR. Pathogenesis of sciatic pain: role of herniated nucleus pulposus and deformation of spinal nerve root and dorsal root ganglion. *Pain*. 1998;78(2):99-105.
77. Greening J, Lynn B. Minor peripheral nerve injuries: an underestimated source of pain. *Man Ther*. 1998;3(4):187-94.
78. Amundsen T, Weber H, Lilleas F, Nordal HJ, Abdelnoor M, Magnaes B. Lumbar spinal stenosis. Clinical and radiologic features. *Spine*. 1995;20(10):1178-86.
79. Bove GM, Ransil BJ, Lin HC, Leem JG. Inflammation induces ectopic mechanical sensitivity in axons of nociceptors innervating deep tissues. *J Neurophysiol*. 2003;90(3):1949-55.
80. Dillea A, Lynn B, Pang SJ. Pressure and stretch mechanosensitivity peripheral nerve fibres following local inflammation of the nerve trunk. *Pain*. 2005;117(3):462-72.
81. Han DG. Pain around the ear in Bell's palsy is referred pain of facial nerve origin: the role of nervi nervorum. *Med Hypotheses*. 2010;74(2):235-6.
82. Truini A, Barbanti P, Pozzilli C, Cruccu G. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2013;260(2):351-67.
83. Garfin SR, Rydevik BL, Brown RA. Compressive neuropathy of spinal nerve roots. A mechanical or biological problem? *Spine*. 1991;16(2):162-6.
84. Sorkin LS, Wagner R, Myers RR. Role of the nervi nervorum in neuropathic pain: innocent until proven guilty. *J Pain*. 1997;6(3):191-2.
85. Willis Jr WD. An alternative mechanism for neuropathic pain vasa nervorum. *J Pain*. 1997;6(3):193-5.
86. Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2001;44(11):1973-88.
87. Zatz R, Brenner BM. Pathogenesis of diabetic microangiopathy. The hemodynamic view. *Am J Med*. 1986;80(3):443-53.
88. King GL, Oliver FJ, Inoguchi T, Shiba T, Bansako NK. Abnormalities of the vascular endothelium in diabetes. In: Marshall SM, Home PD, Alberti KGMM, Krallil P, editors. *The Diabetes Annual/7th ed*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1993. 107p.
89. Kappelle AC, Biessels G, van Buren T, Bravenboer B, De Wildt DJ, Gispen HW. The effect of diabetes mellitus on development of autonomic neuropathy in the rat – beneficial effects of the ACTH-(4-9) analogue Org 2766 on existing diabetic neuropathy. *Diab Nutr Metab*. 1994;7(2):63-70.
90. Sugimoto H, Monafó WW. Regional blood flow in sciatic nerve, biceps femoris muscle, and truncal skin in response to hemorrhagic hypotension. *J Trauma*. 1987;27(9):1025-30.
91. Appenzeller O, Dhital KK, Cowen T, Burnstock G. The nerves to blood vessels supplying blood to the innervation of vasa nervorum. *Brain Res*. 1984;304(2):383-6.
92. Rechthand E, Hervonen A, Sato S, Rapoport SI. Distribution of adrenergic innervation of blood vessels in peripheral nerve. *Brain Res*. 1986;374(1):185-9.
93. Kihara M, Low PA. Regulation of rat nerve blood flow: role of epineurial alpha-receptors. *J Physiol*. 1990;422:145-52.
94. Koistinaho J, Wadhvani KC, Rapoport SI. Adrenergic innervation in the tibial and vagus nerves of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Brain Res*. 1990;513(1):106-12.
95. Ward KK, Low PA, Schmelzer JD, Zochodne DW. Prostaglandin and noradrenaline in peripheral nerve of chronic experimental diabetes in rats. *Brain*. 1989;112(Pt 1):197-208.
96. Van Buren T, Kasberger CM, Gispen WH, De Wildt DJ. Presynaptic deficit of sympathetic nerves: a cause for disturbed sciatic nerve blood flow responsiveness in diabetic rats. *Eur J Pharmacol*. 1996;296(3):277-83.
97. Milner P, Appenzeller O, Qualls C, Burnstock G. Differential vulnerability of neuropeptides in nerves of the vasa nervorum to streptozotocin-induced diabetes. *Brain Res*. 1992;574(1-2):56-62.