

Physical rehabilitation to treat neuropathic pain

Reabilitação física no tratamento de dor neuropática

Juliana Barcellos de Souza¹, Cristiane Lima Carqueja², Abrahão Fontes Baptista^{3,4}

DOI 10.5935/1806-0013.20160056

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Neuropathic pain is disabling, decreases quality of life, impairs professional performance, and limits social participation of patients living with lancinating pain. In this context, it is easy to see physical rehabilitation as facilitator of autonomy and mobility. However, therapeutic action goes beyond these actions. With technological advances, new approaches are proposed and it now it is possible to measure the performance of physical methods for pain modulation.

CONTENTS: The innovative potential of physical rehabilitation to treat neuropathic pain is discussed. Reflections are made on therapeutic options such as: electrothermotherapy, manual therapy, physical exercise, transcranial stimulation with constant current, repetitive transcranial magnetic stimulation, visual mental exercises and mirror therapy, among others. Therapeutic modalities shall be addressed according to some neuropathic pain conditions, so the authors propose a parallel between specific pathologic mechanism of some neuropathic pain conditions and the neurophysiologic mechanism of the proposed therapeutic modality.

CONCLUSION: In spite of different pathological mechanisms and different ways of physical and mental approach with patients, the importance of active participation of patients during the rehabilitation process has to be stressed.

Keywords: Clinical practice update, Evidences, Neuropathic pain, Rehabilitation.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Dores neuropáticas são incapacitantes, reduzem a qualidade de vida, prejudicam a atuação profissional, limitam a participação social dos pacientes que convivem com dores lancinantes. Neste contexto visualiza-se rapidamente a reabilitação física como facilitador de autonomia e mobilidade. Contudo, a ação terapêutica estende-se além destas. Com avanços tecnológicos, novas abordagens são propostas e tornou-se possível mensurar a atuação de métodos físicos na modulação da dor.

CONTEÚDO: Discute-se o potencial inovador da reabilitação física no tratamento das dores neuropáticas. Reflexões sobre opções terapêuticas como, por exemplo: eletrotermoterapia, terapia manual, exercício físico, estimulação transcraniana com corrente constante, estimulação magnética transcraniana repetitiva, exercícios mentais visuais, terapia do espelho entre outros. As modalidades terapêuticas serão abordadas de acordo com algumas condições de dor neuropática, desta forma os autores propõem um paralelo entre o mecanismo patológico específico de algumas condições de dor neuropática e o mecanismo neurofisiológico da modalidade terapêutica proposta.

CONCLUSÃO: Embora mecanismos patológicos diferentes e várias vias de abordagem física e mental com os pacientes, destaca-se a importância da participação ativa do paciente durante o processo de reabilitação.

Descritores: Atualização para prática clínica, Dor neuropática, Evidências, Reabilitação.

INTRODUÇÃO

A dor neuropática (DN) é uma condição complexa e heterogênea de impacto negativo na qualidade de vida física, mental e laboral, associada a elevados custos em saúde¹. Descrita pela *International Association for the Study of Pain* (2011) em termos de lesão ou doença que afete o sistema nervoso somatossensorial periférico ou central, a DN acomete entre 1 e 5% da população mundial. Parte de sua complexidade deve-se a manifestação clínica heterogênea que oscila entre dor constante ou intermitente, espontânea ou induzida; descrita por adjetivos como dor em tiro, tipo facadas, choque elétrico, queimadura, sensação dolorosa de formigamento, aperto, dormente, dor em coceira e uma sensação de alfinetadas e agulhadas. Condição patológica reconhecida na neuralgia do nervo trigêmeo, DN radicular e dores talâmicas. Estas dores são morbidades associadas a outras condições clínicas como: neuropatia periférica do diabético acometendo 46% dos pacientes com diabetes *mellitus* (DM)²; neuralgia pós-herpética acometendo 10% dos pacientes 3 meses após a herpes-zoster aguda³; DN crônica pós-operatória podendo atingir 53% dos pacientes, um ano após o procedimento de laminectomia⁴; DN pós-câncer, como neuropatia induzida pela quimioterapia, ou neuropatia secundária a antígenos tumorais, ou pela compressão de estruturas neurais; neuropatias pós-acidente vascular cerebral (AVC); DN pós-lesão de medula espinhal acomete 31% dos pacientes⁵. Além destas destacam-se alguns casos especiais como: a síndrome dor regional complexa (SDRC), síndrome de compressão nervosa após queimaduras e dor em membro fantasma.

A DN é de difícil manuseio e está associada à insatisfação de pacientes a tratamentos cirúrgicos, farmacológicos e não farmacológicos. Vários guias de boas práticas (*Guidelines*) são propostos a fim de padronizar tratamentos, abordagens multiprofissionais e promover melhora no manuseio da dor desta população. Contudo, ao analisar os modelos de tratamento por estes guias observa-se quão recente é a reabilitação física como coadjuvante ao tratamento da DN. Em suma, os documentos direcionados às dores neuropáticas em geral concentram-se quase que exclusivamente na abordagem farmacológica^{6,7} ou apenas mencionam a participação de profissionais da saúde física e mental, sem determinar suas funções ou objetivos⁸. A Fisioterapia e a Terapia Ocupacional são abordadas no guia para tratamento de dores neuropáticas pós-lesão⁹, com ampla discussão sobre a reabilitação física desta subpopulação de DN.

Neste contexto este artigo discutiu o potencial inovador da reabilitação física no tratamento das dores neuropáticas. Há inúmeras opções de modalidades terapêuticas desde eletrotermoterapia, terapia manual com técnicas de energia muscular, mobilização sem *thrust*, manipulação; modalidades de crioterapia e tração, massagem terapêutica, fármaco e colar cervical, exercício físico com treinamento de força, alongamento e aeróbico, estimulação transcraniana com corrente constante (ETCC), estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr), exercícios mentais visuais, imagética, terapia do espelho, reabilitação somatossensorial. Com embasamento neurofisiológico, algumas modalidades foram largamente estudadas como os exercícios físicos e apresentam alta evidência científica em seu efeito terapêutico, porém outras, mais recentes como a terapia do espelho apresentam baixa evidência científica. As modalidades terapêuticas serão abordadas de acordo com algumas condições de DN, desta forma os autores propõem um paralelo entre o mecanismo patológico específico de algumas condições de DN e o mecanismo neurofisiológico da modalidade terapêutica proposta. A atuação da reabilitação física será discutida nas seguintes condições clínicas: neuropatia diabética; lesões do sistema nervoso central (SNC); radiculopatias e síndromes de aprisionamento de nervos periféricos; casos especiais como queimados, dor no membro fantasma e SDRC.

REABILITAÇÃO FÍSICA NA NEUROPATIA DIABÉTICA

O sintoma de DN mais prevalente está associado ao DM e atinge aproximadamente 46% dos pacientes². As alterações sistêmicas desta doença metabólica acometem os tecidos vascular e nervoso proporcionando a instalação do quadro de polineuropatia sensoriomotora simétrica distal, também descrito como neuropatia diabética. Existem algumas hipóteses do mecanismo fisiopatológico para justificar

1. Universidade Federal de Santa Catarina, Hospital Universitário, Serviço de Fisioterapia, Florianópolis, SC, Brasil.

2. Centro Catarinense de Reabilitação, Medicina Física e Reabilitação, Florianópolis SC, Brasil.

3. Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde, Laboratório de Eletroestimulação Funcional, Salvador, BA, Brasil.

4. Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde, Salvador, BA, Brasil.

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

Endereço para correspondência:

Juliana Barcellos de Souza
Rua Dep Antonio Edu Vieira, 58
Clínica Educa a Dor
88040-000 Florianópolis, SC, Brasil.
E-mail: juliana.barcellos@ufsc.br

a degeneração simétrica das fibras sensitivas A-delta e fibras C durante os períodos de hiperglicemia e controle glicêmico precário¹⁰. Considera-se a hiperglicemia como um vetor que acelera a formação dos produtos de glicação avançada (AGEs) em nervos periféricos e outros tecidos adjacentes, facilitando o estresse carbonílico e oxidativo. Estas alterações bioquímicas e metabólicas induzem alterações morfofuncionais como: (a) o aumento da expressão de mediadores inflamatórios em neurônios mielinizados ou não mielinizados e em células de Schwann e (b) modificações funcionais dos leitos microvasculares^{10,11}. A evolução progressiva do DM da neuropatia periférica compromete - entre outros - a sensibilidade plantar e a cicatrização de lesões na pele exigindo do paciente um cuidado excessivo com a saúde de seus pés. O precário cuidado conduz o paciente da lesão à necrose e infecção de tecido cutâneo e tecidos subjacentes, cujo tratamento consiste na amputação do segmento lesionado. Estimava-se, erroneamente, que a neuropatia diabética fosse um fator de proteção à sensação e dor em membro fantasma após a amputação. Contudo, a prevalência de queixas de dor fantasma em membro inferior não difere entre diabéticos com neuropatia periférica (82% dos casos) e não diabéticos (89% dos casos)¹². As modalidades terapêuticas para o tratamento da neuropatia diabética variam desde prescrição de exercícios para a prevenção do quadro, até a utilização de avanços tecnológicos como a EMTr e a ETCC para promover alterações corticais na modulação destas dores.

De forma geral, as rotinas de exercícios apresentam-se como coadjuvantes importantes associadas a tratamento médico e farmacológico no tratamento da neuropatia periférica. Há evidências de benefícios como: (a) aumento funcional em leitos macro e microvasculares, (b) melhora função endotelial, (c) redução da vasoconstrição e aumento no fluxo sanguíneo, (d) aumento da força muscular, (e) aumento da resistência cardiorrespiratória (e) redução direta dos níveis de glicemia e da formação de produtos como AGEs e (f) redução de comorbidades associadas ao DM como hipertensão arterial sistêmica, arteriosclerose¹⁰. Ao comparar as modalidades de exercícios aeróbicos *versus* fortalecimento, uma revisão sistemática e meta-análise observa que o primeiro tende a maior redução na hemoglobina glicosilada que o segundo¹³. Embora a vasta literatura demonstrando os efeitos benéficos do exercício na neuropatia do diabético, poucos são os estudos com desfecho na intensidade da dor. Destacam-se três estudos que investigaram o efeito do exercício físico sobre a intensidade de dor na neuropatia diabética. Com um treinamento aeróbico e resistido de 10 semanas em 17 pacientes com neuropatia diabética, Kluding et al.¹⁴ demonstram significativa na intensidade da dor mensurada pela escala analógica visual (EAV) e diminuição nos sintomas neuropáticos, além do aumento de fibras nervosas intraepidérmicas por biópsia de pele. Apesar de limitações metodológicas (ex.: pequena amostra e ausência de grupo controle) este foi um dos primeiros estudos a descrever melhora nos sintomas neuropáticos e alteração em fibras nervosas cutâneas após um programa de exercícios em diabéticos com DN¹⁶. Outro programa de exercício aeróbico com duração de 16 semanas (n=14 pacientes) observou melhora significativa na redução da interferência geral da dor (caminhada, trabalho, relacionamento/social e sono), porém sem alteração na intensidade da dor¹⁵. Em coerências a estes achados, um estudo qualitativo de grupo focal com 47 pacientes com DN destaca a complexidade biopsicossocial de suas queixas, com destaque para a perda de capacidade funcional (caminhadas, levantar, equilíbrio, ortostatismo, mobilidade), redução na produtividade cotidiana (atividades de lazer, trabalho), consequências psicossociais (ansiedade, irritabilidade, medo) e distúrbios (insônia e sono não recuperador/regenerador)¹⁶. Dados como estes são coerentes a reflexões de estudos com outras populações de dor crônica, cujo objetivo ao alívio da dor não supera aquele de qualidade de vida, qualidade de sono e diminuição na interferência da dor no cotidiano¹⁷. Entre os efeitos adversos dos exercícios aeróbicos na população diabética com DN diabética destaca-se a fadiga, porém, o desfecho dor ainda é pouco explorado dentre os protocolos aplicados nesta população¹⁸. A fadiga também é relatada por pacientes não diabéticos após a prática de exercícios aeróbicos intensos.

À procura de novas alternativas para a DN no diabético, dois estudos avaliam a eficácia da associação de exercícios em plataforma vibratória no tratamento da DN do diabético^{19,20}. Estudos com pequena amostra (n= 8 e 10 respectivamente) e com baixa evidência científica apresentam redução significativa na intensidade da dor na escala visual analógica e na escala de DN¹⁹ e melhora em parâmetros de força e equilíbrio²⁰. Embora alguns defendam o uso deste equipamento para a reabilitação física na DN, seu efeito fisiológico e melhora de variáveis biomecânicas permanece questionável.

A eletroterapia tem sido descrita como método de terapia física com potencial efeito analgésico em DN, principalmente na dor da neuropatia diabética. Estudos apontam a estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) como método preferencial²¹. Em uma meta-análise²² o uso de TENS no tratamento da neuropatia diabética mostrou efeito benéfico em médio prazo (6 e 12 semanas) no alívio da

dor. A terapia com TENS foi bem tolerada e não houve relatos de efeitos adversos. Os estudos incluídos utilizaram TENS de baixa frequência (2-4Hz), mas os efeitos analgésicos de diferentes parâmetros não foram analisados. Assim, o uso de TENS pode ser eficaz no manuseio da DN periférica, mas estudos randomizados, duplamente encobertos, comparando parâmetros, ainda se fazem necessários. Os possíveis mecanismos de ação da eletroterapia estariam relacionados à liberação local de neurotransmissores, como serotonina, adenosina trifosfato (ATP) e endorfinas. Correntes de baixa frequência melhoram a microcirculação e fluxo sanguíneo endoneural, o que pode ser particularmente interessante em casos de neuropatia diabética. Estudos sugerem que a TENS ativa mecanismos centrais que produzem analgesia. Há evidências de que TENS de baixa frequência ativa os receptores opioides tipo μ na medula espinal e tronco cerebral, e correntes de alta frequência produziram efeitos por meio de receptores δ ²¹. Mima et al.²³ observaram que TENS de alta frequência também reduz a amplitude do potencial evocado motor, sugerindo uma redução na excitabilidade corticoespinal e do córtex motor.

A modulação do córtex motor primário (M1) para promover controle da dor também pode ser obtida por meio de técnicas de neuromodulação transcraniana não invasiva²⁴. Os dois recursos mais comumente utilizados são a EMTr e a ETCC. A modulação excitatória do córtex motor primário pode ser obtida com o uso de EMTr de alta frequência (em geral acima de 5Hz) ou ETCC anódica, (ânodo em M1 e cátodo na região supraorbital contralateral). A estimulação destas áreas modula o tálamo e uma série de outras regiões ligadas às redes neurais de processamento da dor no cérebro, incluindo regiões de processamento sensitivo e emocional^{25,26}. Kim et al.²⁷ realizaram um ensaio clínico com 60 pacientes com DN por diabetes divididos em três grupos, que realizaram ETCC anódica ativa em M1, no córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) ou ETCC simulada, por cinco dias seguidos. Somente a modulação de M1 foi capaz de reduzir significativamente a dor dos pacientes, efeito que se manteve até quatro semanas após o tratamento. Um resultado similar foi encontrado em um paciente com neuropatia diabética e fascite plantar associada. Após cinco dias de ETCC anódica, o paciente apresentou redução clinicamente importante da dor no calcanhar, associada à interrupção no uso de opioides²⁸. Somente um estudo até o momento investigou o uso de EMTr para tratar especificamente a dor de pacientes com neuropatia diabética. Onesti et al.²⁹ usaram uma bobina de estimulação profunda (bobina H), realizando cinco sessões de tratamento. Os resultados foram diminuição da dor associada à diminuição de um marcador fisiológico de dor, o reflexo H.

Em suma, a reabilitação física na neuropatia periférica do diabético envolve: (a) exercícios aeróbicos por seus benefícios neurovasculares, acima de exercícios de fortalecimentos, (b) TENS e (c) EMTr. Contudo protocolos de tratamento, parâmetros, intensidade, tempo de duração; e principalmente; estudos com desfecho em dor são necessários para melhorar a compreensão e prescrição destas modalidades.

REABILITAÇÃO FÍSICA NA DOR NEUROPÁTICA DE LESÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

As lesões ou disfunções que acometem o SNC podem gerar dores de difícil controle, conhecidas como dores centrais. As causas mais comuns são as lesões medulares traumáticas ou doenças que cursam com mielopatias, as lesões cerebrais, especialmente aquelas envolvendo o tálamo, a esclerose múltipla e os tumores no SNC. Nestas condições as lesões podem ser por si, a fonte dos sintomas. Também é possível que os mecanismos inibitórios endógenos sejam afetados, gerando dores por falha inibitória. Em todas estas situações o paciente apresentará quadros variados de DN e o tratamento físico representa parte do rol de possibilidades terapêuticas. Dependendo do caso será possível interferir nos mecanismos disfuncionais por meio de técnicas que estimulam a inibição endógena da dor como a neuromodulação com estimulação elétrica ou magnética transcraniana ou periférica, a acupuntura, os exercícios e as práticas mentais. A seguir uma abordagem específica sobre cada das possibilidades em que há evidência para o uso clínico será descrita.

A neuromodulação transcraniana não invasiva com estimulação elétrica transcraniana com corrente direta foi inicialmente observada clinicamente em pacientes com dor secundária à lesão medular. Fregni et al.³⁰ demonstraram que cinco dias de ETCC anódica sobre M1 diminui a dor dos pacientes sem interferir na condição neuropsicológica e nem estar associada com a presença de ansiedade e depressão. Duas meta-análises recentes demonstraram que a ETCC anódica em M1 tem efeito analgésico moderado na dor por lesão da medula espinal^{31,32}. A revisão de Boldt et al.³¹ envolveu também outros recursos neuromodulatórios não invasivos com a EMTr e a acupuntura, que entretanto não demonstraram efeito na redução da dor destes pacientes.

A ETCC foi estudada como uma forma de controle da dor na esclerose múltipla

em 2010³³. Esse estudo demonstrou que cinco dias seguidos de ETCC anódica em M1 foi capaz de reduzir a dor e melhorar a qualidade de vida de pacientes com esclerose múltipla. Nenhum estudo subsequente abordou diretamente a dor nestes pacientes, mas somente a fadiga e alterações psiquiátricas.

A EMTr de alta frequência é modalidade mais utilizada para o controle da dor. No caso da lesão medular, esta modalidade demonstrou efeitos controversos para o controle da dor. Yilmaz et al.³⁴ demonstraram redução significativa na dor nestes pacientes, porém a análise estatística utilizada não comparou a interação entre grupo e tempo. Tanto a estimulação sobre a área da mão, quanto do membro inferior, parecem ter efeito superior que a estimulação simulada³⁵, porém isto não foi demonstrado em um estudo inicial³⁶. Um fator importante pode ser a quantidade de pulsos administrados, já que trabalhos com uma quantidade em torno de 500 ou 1000 pulsos por sessão não mostraram efeito analgésico^{36,37}. A TENS de baixa frequência, outra forma de eletroestimulação, mas essa dos nervos periféricos, também pode ter efeito analgésico^{38,39}.

Exercícios foram estudados em alguns ensaios clínicos como formas de controle da dor em indivíduos com lesão da medula espinal. Em uma revisão sistemática com meta-análise³¹ demonstrou que esta modalidade de intervenção física foi a que teve maior efeito na redução da dor, entre uma série de intervenções não farmacológicas envolvendo neuromodulação, acupuntura, TENS, auto-hipnose e terapia cognitivo comportamental.

REABILITAÇÃO FÍSICA EM RADICULOPATIAS E SÍNDROMES DE APRISIONAMENTO DE NERVOS PERIFÉRICOS

A compressão nervosa é considerada uma das causas subjacentes a algumas dores neuropáticas. Descrevem-se várias áreas anatômicas com maior vulnerabilidade a compressão vascular-nervosa, por exemplo: em canais osteofibrosos do trajeto distal de nervos do plexo braquial (ex: túnel do carpo), plexo lombar (lombociatalgias) ou na entrada da raiz do nervo trigêmeo na cisterna do ponto cerebelar. As neuropatias compressivas apresentam um componente central, além de uma causa biomecânica por compressão. Dentre as dores neuropática cuja etiologia envolve componente de compressão estão: neuralgia do trigêmeo, DN radicular e DN em queimados.

A neuralgia do trigêmeo é uma dor lancinante, alodínea e de intensidade elevada. A compressão vascular da raiz dorsal do nervo trigêmeo pode ocorrer pela artéria cerebral superior, seja por anormalidade vascular intracraniana, aneurisma na artéria carótida interna, assim como tumores, corpo estranho, lesões ósseas ou osteomas. Embora estes resultados justifiquem a dor paroxística da dor trigeminal, alguns estudos descrevem dor lancinante na face com ausência de compressão, assim como há relatos de compressão sem a presença de dor na face⁴⁰. Desta forma propõe-se a teoria de biorressonância⁴¹ cujas alterações na frequência de vibração de estruturas adjacentes ao nervo trigêmeo ressoam e podem induzir a lesões nas fibras nervosas, alterar a transmissão do impulso, e finalmente resultar em dor facial. Outros resultados incluem a desmielinização da raiz nervosa, assim como nos casos de esclerose múltipla⁴². Outras causas de neuralgia do trigêmeo seriam traumas, infecção viral como neuralgia pós-herpética, causas genéticas⁴⁰. A abordagem terapêutica mais prevalente seja cirúrgica com Gamma Knife, Descompressão microvascular⁴³ ou por radiofrequência⁴⁰. Os estudos que descrevem efeitos de tratamento conservadores não farmacológicos são escassos, desta forma ainda apresenta baixa evidência científica.

A fisioterapia, a terapia ocupacional e outras abordagens terapêuticas que atuam pelo movimento, assim como pelo uso de estímulos elétricos e térmicos tendem a promover melhora de função física e ganho de funcionalidade. O sucesso na combinação destas abordagens terapêuticas ao farmacológico seria indicado em fases precoces da dor, dentro de um contexto multimodal, embora alguns pacientes beneficiam-se desta abordagem funcional no tratamento da dor⁴⁴. A TENS em formato *Brust* durante 20 a 40 dias sobre o nervo afetado, com avaliação após um e três meses demonstra diminuição significativa na intensidade de dor avaliada pela EAV, sem relato de efeitos adversos⁴⁵. Efeitos similares são identificados ao aplicar a TENS em neuralgia do trigêmeo refratária ou com resposta parcial aos fármacos, com efeito, levemente melhor da corrente em modo constante comparado ao modo *Brust*⁴⁶. Embora os resultados destes estudos sejam benéficos, ambos apresentam certas limitações metodológicas que enfraquecem o efeito para generalização de seus resultados. Hagenacker et al.⁴⁷ mostraram que a ETCC anódica em M1, 20 minutos por dia, por 14 dias, diminui a dor de pacientes com neuralgia do trigêmeo em 18%, um resultado com baixo efeito clínico.

Ao contrário das neuralgia do trigêmeo, as radiculopatias cervicais e lombares apresentam melhor prognóstico em abordagens conservadoras. As radiculopatias consistem na lesão da raiz nervosa causada por uma obstrução no espaço, cuja

casuística possa ser determinada por hérnia no disco intervertebral, espondiloses ou osteófitos. Esta compressão óssea e ligamentar desencadeia dor irradiada aos membros superiores ou inferiores, fraqueza, parestesia e sensação de edema⁴⁸.

Os objetivos do tratamento conservador consistem em ganho de amplitude de movimento, fortalecimento, coordenação e equilíbrio. Nas radiculopatias ocorre-se às modalidades de terapia manual com técnicas de energia muscular, mobilização sem *thrust*, manipulação; modalidades de crioterapia e tração, massagem terapêutica, medicação e colar cervical^{48,49}. A terapia manual e os exercícios apresentam alta evidência científica para alívio da dor em curto prazo, evidência moderada para melhora da qualidade de vida e evidência científica baixa para efeito em longo prazo em redução da dor e incapacidade ou ganho de função⁵⁰. Estudo randomizado com 42 pacientes com radiculopatia cervical comparou efeito de tração cervical mecânica com a tração cervical manual, ambas associadas à mobilização segmentar e exercícios terapêuticos. A frequência da intervenção foi de três atendimentos semanais com duração de 6 semanas. Ao final do tratamento ambos os grupos apresentaram melhora com redução de dor e incapacidade, sem diferença significativa entre os grupos. Embora haja uma tendência clínica de melhor efeito da tração mecânica sobre a manual⁵¹. Uma revisão sistemática estima que 57% dos pacientes melhoram ao serem submetidos à terapia manual ou à mobilização neural e 46% à técnica de energia muscular. Nesta revisão sistemática foram incluídos apenas quatro estudos. Os autores enfatizam a lacuna de estudos randomizados, grupo controle e comparação entre os recursos terapêuticos. Outro limite importante das pesquisas em terapia manual é a carência de descrição das técnicas utilizadas nos protocolos testados⁴⁸.

Independentemente do tratamento das radiculopatias cervicais serem de abordagem exclusivamente conservadora ou associada à cirurgia, a prevenção de recidivas e a recuperação funcional envolve treinamento muscular, fármacos, tração cervical, terapia manual ou colar cervical. Os exercícios ganham popularidade por seus promissores efeitos em ganho de função e mobilidade. O treinamento muscular envolve o fortalecimento, geralmente por exercício isométrico dos músculos flexores profundos da cervical, retração de ombros, e musculatura escapular. Os exercícios de alongamento abordam principalmente músculos do pescoço, cintura escapular e tórax. Alguns estudos combinam a este treinamento analítico os exercícios aeróbicos. A efetividade desta modalidade de tratamento pode ser identificada pelo ganho de função corporal e de estruturas, por aumentar participação social e níveis de atividade e melhorar fatores pessoais, como humor e satisfação⁵².

Clínicos e pesquisadores discutem o grau de evidência destas modalidades terapêuticas. Por um lado, pesquisadores visam identificar o efeito terapêutico de cada técnica de forma independente. Por outro lado, clínicos defendem a combinação de técnicas e manifestam percepções de ampliação no efeito por interação entre elas. Há estudos que investigam tratamentos combinados e confirmam estas percepções dos clínicos, porém sem acessar o grau de eficácia de cada modalidade e de sua(s) interação(ões). A melhora na funcionalidade, além do alívio da dor, consistem em resultados significativos em tratamentos com modalidades terapêuticas combinadas⁵³.

O mecanismo mais aceito às radiculopatias lombares consiste na propulsão do núcleo pulposo que quebra do anel fibroso do disco intervertebral causando uma irritação imunológica em raízes nervosas adjacentes. Esta alteração no disco intervertebral induz desequilíbrio biomecânico na coluna lombar e promove um déficit neurológico associado ao envolvimento da raiz nervosa, prejudicando o alinhamento articular entre as vértebras da coluna lombar. Fisioterapeutas tendem a considerar esta alteração no alinhamento vertebral como um dos pontos-chaves à mecânica patológica das radiculopatias. Descreve-se uma reação de proteção articular induzindo a irritação do nervo periférico, ou vice-versa⁵⁴. Manipulações (manobras terapêuticas em alta velocidade e baixa amplitude de movimento) e mobilizações (manobras aplicadas em baixa velocidade) segmentares popularizam-se a fim de promover o ajuste biomecânico, com movimentos direcionados para recuperação da amplitude de movimento da coluna lombar e descompressão da raiz nervosa. Em paralelo aumentam as discussões sobre o desafio destas técnicas a fim de garantir segurança e eficácia no tratamento agudo das radiculopatias, pois haveria um risco de lesão com envolvimento articular e no disco intervertebral⁵⁵. Meta-análises e revisões sistemáticas destacam o baixo risco e eficácia equivalente aos tratamentos convencionais como analgésicos, fisioterapia, exercícios e escolas da postura/dacoluna^{56,57}.

O exercício físico também compõe a lista de opções terapêuticas para as radiculopatias. Exercícios regulares em intensidade moderada tendem a favorecer funções sensoriomotoras e o potencial de regeneração de axônios lesionados. Em suma, resultados de estudos com modelos animais propõem este efeito do exercício pelo aumento dos níveis de neurotrofina, recodificação da atividade neural, reorganização sensorial periférica, alteração na excitabilidade neuronal supraespinal e projeções

sensoriais corticais⁵⁸. Por exemplo, o estudo de Cobianchi et al.⁵⁹, compararam dois protocolos de corrida em esteira em camundongos após lesão crônica de constrição em nervo ciático. O protocolo breve de exercícios (1h por dia nos 5 dias que seguem a lesão experimental no nervo) apresenta redução nos sintomas de DN (diminuição na alodínea, redução na expressão de microglias e astrócitos). Um protocolo de corrida breve promoveu aceleração no processo de regeneração do nervo ciático. Outro estudo em modelo animal com protocolo de caminhada em esteira em baixa intensidade complementa o mecanismo de analgesia induzida pelo exercício em esteira com envolvimento serotoninérgico além da redução de citocinas pró-inflamatórias⁶⁰. Embora as evidências do efeito do exercício físico em modelos animais sejam atraentes, estudos similares em humanos são escassos na literatura⁶¹. Algumas técnicas visam reequilibrar estruturas corporais por mobilizações de tecido neural e adjacentes (Mobilizações neurais), estas, porém ainda demonstram baixo efeito terapêutico no tratamento de lesões ou compressão em nervos periféricos⁶². O uso de EMTr de alta frequência se mostrou superior à ETCC anódica ou tratamentos simulados na redução da dor secundária a radiculopatia lombar⁶³.

Colares cervicais são geralmente prescritos com objetivo de reduzir a compressão foraminal e, conseqüentemente, a inflamação das raízes nervosas por meio da limitação da amplitude de movimento vertebral. Kuijper et al.⁶⁴ avaliaram o uso de collar cervical ou fisioterapia *versus* terapia expectante em pacientes com radiculopatia cervical de início recente, concluindo que, durante a fase aguda ambas as abordagens promovem alívio a curto prazo. Zarghooni et al.⁶⁵ revisaram o uso e indicação das órteses cervicais e lombares no tratamento de doenças agudas e crônicas da coluna, ressaltando a falta de estudos clínicos de boa qualidade e observando que, em relação aos coletes lombares, não existem evidências científicas que ofereçam suporte ao uso terapêutico, bem como comprovem falta de eficácia.

Um estudo clínico randomizado controlado avaliou efeito dos banhos de contraste no tratamento pré e pós-operatório de síndrome do túnel do Carpo, tendo o volume da mão como variável estudada. Apesar de não terem avaliado a dor nos grupos estudados, os autores concluem que os banhos de contraste não foram eficazes na redução do edema da mão e discutem a falta de estudos randomizados para sustentar o uso clínico desta técnica terapêutica, incluindo protocolos uniformes⁶⁶.

REABILITAÇÃO FÍSICA NA DOR NEUROPÁTICA EM CASOS ESPECIAIS

Queimados

A neuropatia generalizada após lesões em queimadura é uma morbidade comum, porém de difícil diagnóstico e manuseio das síndromes de compressão nervosa após queimaduras térmicas ou elétricas, porém pouco documentada em queimaduras químicas. De manifestação precoce, nos primeiros meses que seguem a queimadura, a tardia, mais de quatro anos após a lesão, exige avaliações sistemáticas, bem como diagnóstico precoce desta DN em queimados⁶⁷. Acomete entre 2 e 84% dos pacientes, cuja a causa é de difícil acesso devido a natureza metabólica complexa nos queimados, ao uso subsequente de antibióticos neuróticos, e outras inúmeras causas iatrogênicas de neuropatias. A neuropatia periférica é uma das complicações neuromusculares mais comuns em queimados, e talvez a menos diagnosticada e tratada inadequadamente^{68,69}. A compressão nervosa manifesta-se por sensações em choques elétricos e térmicos são descritas por piora no quadro algico com sinais de alodínea, hiperalgesia, prurido. Homens tendem a apresentar mais sinais de neuropatia que mulheres e pacientes com queimadura de superfície corporal maior que 10% apresentam maior prevalência as dores neuropáticas⁷⁰. A intervenção cirúrgica para descompressão do nervo é exigida pela maioria dos pacientes⁶⁷. Geralmente, considera-se a descompressão do nervo como um procedimento eficaz e promove melhora na disfunção motora e sensorial após a lesão tardia de queimadura em membros, embora alguns pacientes persistam com parestesias e "pé caído", morbidades que acomete pequena porcentagem dos pacientes⁷¹.

Em estudo observacional longitudinal com pacientes que sofreram queimaduras, 46% dos casos apresentaram a compressão nervosa no túnel do carpo⁶⁷. A integridade das mãos é primordial para as atividades cotidianas havendo uma atenção especial a sua reabilitação pela importância precisão e funcionalidade altamente afetada pelo risco de lesão. As contraturas são as complicações mais identificadas por fisioterapeutas. O tratamento funcional pós-queimaduras concentra-se no uso de talas, longas sessões de fisioterapia para prevenir edema, contraturas, manter ou melhorar a amplitude de movimento, reconquistar função, prevenir cicatrizes queloides, força muscular e resultados estéticos e funcionais. Em um relato de quatro anos de experiência em reabilitação de queimaduras destacam-se estes ganhos, porém os autores não abordam o cuidado com a DN em queimados⁷². De forma geral, há uma lacuna no cuidado do paciente queimado por parte dos profissionais

que atuam no ganho de função e autonomia motora. Há longas descrições e discussões sobre os ganhos de amplitude de movimento e prevenção de contraturas⁷³, sem abordagem à frequente morbidade de neuropatia periférica. A reflexão sobre o tema é importante visto que são profissionais de contato cotidiano, cujas manobras para ganho de mobilidade geralmente produzem dores e deveriam estar atenta aos sinais de compressão nervosa, tardia, pós-queimaduras.

Queimaduras graves podem manifestar cicatrizes com dor excruciante de difícil manuseio por precária resposta aos tratamentos convencionais. Em busca de alternativas terapêuticas, Cuignet et al.⁷⁴, na Bélgica, aplicaram um protocolo de analgesia com eletroacupuntura, com 32 pacientes com sinais e sintomas de DN e de cicatrizes patológica de queimadura, sem resposta favorável aos tratamentos prévios. Seguindo protocolo de acordo com a Medicina Tradicional China (MTC), sessões de 30 minutos em frequência de três vezes semanais, eles observaram redução na intensidade de dor, relevante apenas nos pacientes com queimadura localizada, sem efeito significativo em pacientes com hiperalgesia generalizada.

A reabilitação somatossensorial em pacientes com DN pós-queimadura tem efeito variado, alguns casos melhoram sua sensibilidade, porém outros não⁷⁵. A reabilitação somatossensorial visa abordar as zonas de hipostesia, baseando-se nos conceitos de neuroplasticidade do sistema somatossensorial, propõem que a alodínea mecânica mascare a sensibilidade e poderia ser tratada inicialmente pelas áreas hipostésicas. Em um protocolo testado com 17 queimados para discriminação de toque, percepção de texturas e estímulo vibratório apenas nas regiões de hipostesia, testadas com os monofilamentos. Seis pacientes não apresentavam mais alodínea após o tratamento de suas regiões de hipostesia. Porém os resultados do estudo não demonstram efeito significativo na aplicação do protocolo com esta amostra. Novos estudos devem ser conduzidos para responder a varias lacunas metodológicas deste estudo.

Outra abordagem potencial ao tratamento dos pacientes queimados com DN seria a EMTr. Com objetivo de avaliar alterações neuroplásticas associadas a DN crônica nesta população, Portilla et al.⁷⁶ conduziram um estudo duplamente encoberto de uma sessão com excitabilidade *sham* e anodo do córtex motor primário, contralateral ao maior sintoma de dor corporal. Contudo estes primeiro estudo não demonstrou alterações clínicas em uma única sessão. Assim como em estudos anteriores, há evidências precoces com esta série de casos que, assim como pacientes com dores crônicas, pacientes queimados apresentam mecanismo central similar com redução da excitabilidade cortical e poderiam ser beneficiados pelo uso de EMTr.

Dor no membro fantasma

Sentir dores intensas referidas em segmento corporal amputado por procedimento cirúrgico, seja por motivo de doença como nas neuropatias diabéticas, por trauma ou queimaduras elétricas, estima-se que esta queixa atinja entre 50 e 90% dos amputados⁷⁷ e que apenas 5 a 10% queixam-se de dor intensa em membro fantasma⁷⁸. A prevalência da dor no membro fantasma varia conforme as características da população e pelos procedimentos anestésicos pré, peri e pós-amputação⁷⁹. O fenômeno de dor no membro fantasma foi descrita no século XVI por Ambroise Paré cujo seu mecanismo permanece incerto. Desde sua descrição, várias hipóteses casuísticas foram propostas, desde causas periféricas, como neuroma, aumento na excitabilidade do axônio periférico, pontos-gatilho; mecanismos na medula espinhal, reorganização medular após alterações em lesão de nervo periférico; até alterações no SNC. Com base em avanços tecnológicos de diagnóstico por imagem, estudos recentes demonstram uma reorganização em córtex somatossensorial primário após amputação, estando estes resultados correlacionados a magnitude da dor no membro fantasma⁸⁰. Esta reorganização deve-se a alterações mal adaptativas em vários níveis da neuromatriz podendo estar associadas a uma precária representação corporal em pacientes pela ausência de sinal aferente devido amputação de membro ou segmento⁸¹. Outra curiosidade, além da redução na massa cinzenta nas áreas do córtex motor em amputados, há um aumento na massa cinzenta em regiões do campo visual, direcionam hipóteses de compensação da perda sensoriomotora com mecanismos de adaptação visual para manter função e integridade corporal⁸².

As modalidades terapêuticas para a abordagem da dor no membro fantasma carecem de evidências científicas e clinicamente são classificadas como insatisfatórias. Pacientes autoavaliam suas experiências terapêuticas e atribuem taxa sucesso aos tratamentos recebidos. As abordagens farmacológicas variam de 67 a 21%, opioides a esteroides respectivamente. Tratamentos intervencionistas variam de 58% para bomba subaracnóide de opioide até 20% para anestesia contralateral. Dentre as opções terapêuticas não farmacológicas o relaxamento está associado a um sucesso de 41%, TENS com 28% e a hipnose tem a menor taxa de sucesso com 19%⁷⁷. Novas abordagens terapêuticas fundamentadas sobre conceitos neurofisiológicos recorrem a treinamento sensorio discriminativo⁸³, exercícios mentais virtuais⁸⁴ e

uso de projeção de imagem espelho⁸⁵ renovam a esperança de pacientes e profissionais de saúde.

A terapia do espelho em pacientes com dor no membro fantasma destaca a importância de estabelecer-se uma ilusão do membro fantasma na projeção do membro íntegro no espelho. Amputados bilaterais não podem ser submetidos a esta opção terapêutica. O efeito do tratamento depende desta sensação virtual de “ter de volta seu membro amputado” na projeção do espelho. Enquanto o paciente olha para o espelho e visualiza seu segmento fantasma e por meio de comandos motores para ambos os segmentos realiza movimentos simétricos e percebe que seu membro fantasma “obedece” aos seus comandos, permitindo desta forma reconstrução da imagem corporal e em alguns casos redução parcial da dor⁸⁵. A terapia consiste em desenvolver habilidade voluntária de movimentos no membro fantasma e vários protocolos são descritos, desde movimentos leves a movimentos complexos, realizados lentamente ou de forma rápida, associação de estímulos tácteis ao movimento, exercícios supervisionados ou não. Pacientes devem ser orientados a parar a atividade em casos de efeitos adversos, como tonturas e desconforto emocional pela sensação visual do membro fantasma até incremento na intensidade da dor. Alguns pacientes descrevem câmbiras ao “realizar movimento voluntário de membro fantasma” (confirmado pela projeção no espelho), visto o risco ao incremento da dor, alguns fisioterapeutas optam por evoluir para movimentos voluntários apenas após atingir amplitude de movimento sem dor na projeção da imagem do membro fantasma^{86,87}. Este fenômeno também foi descrito com pacientes com SDRC⁸⁸. Comparando efeito da terapia com espelho à aplicação de TENS, Tilak et al.⁸⁹ demonstram que ambas as terapias apresentam redução significativa na intensidade da dor, sem diferença estatística ou clínica entre os efeitos proporcionados por cada um dos métodos aplicados ao longo de quatro semanas.

A projeção da imagem mental é descrita por ativar córtex sensorial e motor cujo sua prática regular poderia promover estímulos suficientes para reorganizar neurônios corticais e potencialmente reorganizar as dores fantasmas^{84,90}. Desta forma recorre-se a abordagens de visualização e de observação de movimentos com segmentos fantasmas associadas, ou não a meditação e relaxamento. Ao final de seis semanas, com frequência semanal, com relaxamento, percepção corporal, imaginarem movimentos, Maclver et al.⁸⁴ observaram redução na intensidade de dor constante correlacionada com reorganização cortical por meio de imagens de ressonância magnética funcional. Métodos equivalentes a este são utilizados em pacientes com amputação bilateral de membros inferiores. Tung et al.⁹¹ compararam o efeito entre observar e visualizar mentalmente o movimento dos segmentos amputados. Os pacientes que observaram visualmente o movimento apresentaram redução na intensidade da dor, ao contrário do outro grupo que não apresentou diferenças. Estes resultados são promissores por destacarem a importância do estímulo motor-visual como facilitador a esta reorganização cortical. A combinação de modalidades terapêuticas com treinamento progressivo de relaxamento muscular, imagética mental e exercícios para membro amputado apresenta melhora clínica e significativa na intensidade da dor quando comparado a grupo controle ao final de quatro semanas com frequência bissemanal⁹².

Síndrome de dor regional complexa

Similar as abordagens para a dor fantasma, aplicam-se estratégias de terapia do espelho, imagética mental, e treinamento sensorio discriminativo nos pacientes com SDRC. Efeitos questionáveis, variados entre os estudos, porém promissores. Ao contrário destas abordagens inovadoras no tratamento destas dores de difícil manuseio, na prática clínica são utilizadas mobilizações passivas indutoras de dor lancinante e banhos de contraste. Ambas as técnicas são questionáveis quando confrontadas aos mecanismos de plasticidade e metaplasticidade das vias nociceptivas e de dor. A somação espacial e temporal da dor seria fator de risco a estes mecanismos, tornando quadro clínico mais complexo e de difícil manuseio.

Embora questionáveis por seus efeitos neurofisiológicos, 70% dos profissionais relatam usar esta abordagem em sua prática clínica⁹³. Os banhos de contraste são descritos como modalidade terapêutica em que são empregados dois banhos, quente e frio, de forma alternada, sendo classicamente utilizada no tratamento de extremidades devida a facilidade de imersão destes segmentos⁹⁴. Apesar de serem descritos como alternativas de tratamento em dores neuropáticas, mãos reumatoides e pés diabéticos, não existem evidências científicas que ofereçam suporte ao seu uso clínico. Hipoteticamente, seus efeitos foram fundamentados sob a vasodilatação e vasoconstrição provocadas pela alternância de temperaturas, onde se visava mimetizar os efeitos de uma contração muscular voluntária, reduzindo edema, rigidez e, conseqüentemente, a dor. Reconhecem-se na clínica os riscos desta modalidade em pacientes com perda ou alteração na sensibilidade, como nas neuropatias diabéticas, porém esta popularização dos riscos não parece ser largamente aplicada na abordagem clínica do paciente com SDRC.

Poucos estudos avaliaram a modulação do córtex motor primário por meio de técnicas de estimulação cerebral não invasiva como uma forma de tratamento da SDRC. Pleger et al.⁹⁵ demonstraram um efeito transitório durante a aplicação de EMT repetitiva nesta condição. Picarelli et al.⁹⁶ usaram estimulação magnética transcraniana de alta frequência aplicada sobre esta região em pacientes com SDRC tipo I e demonstraram redução da dor durante um período de 10 sessões seguidas, com melhoras em componentes afetivos da dor.

Já a estimulação periférica por meio de eletrodos de superfície (TENS) pareceu ser mais eficaz, quando associada a um programa de exercícios⁹⁷. Entretanto, os tratamentos físicos incluindo exercícios, treino de simulação mental de movimentos (imagética motora), terapia de espelho, drenagem linfática manual, treino de discriminação sensitiva, bloqueio do gânglio estrelado com ultrassom de baixa intensidade ou uso de campos eletromagnéticos pulsados não demonstraram efeitos clinicamente importantes nestes pacientes⁹⁸.

CONCLUSÃO

Teorias de mecanismos da DN complementam-se entre si. Optar por apenas uma hipótese induz profissionais da saúde e pesquisadores a perda de potencial de ação para reverter o quadro clínico ou proporcionar alívio. Há várias opções terapêuticas para a abordagem das dores neuropáticas periféricas e centrais. Destacam-se abordagens antigas que permanecem com bom grau de evidência com a TENS. Assim como alguns métodos antigos não se mantêm no âmbito da pesquisa, porém persistem na realidade clínica. Por exemplo, os banhos de contraste. Além do questionável efeito neuro e/ou fisiológico, esta modalidade apresenta um risco potencial em casos de déficit de sensibilidade, ou seja, sobretudo a população com DN. Assim como nas dores crônicas percebe-se uma tendência a aperfeiçoar abordagens ativas, aquelas que exigem esforço físico e mental dos pacientes, como por exemplo: exercícios, imagética, discriminação tátil, terapia do espelho. Avanços tecnológicos, como o uso de correntes EMTr e ETCC, também ganham espaço na abordagem terapêutica dessa população, embora careçam de mais estudos. A reabilitação pode e deve ser incluída como coadjuvante no tratamento de pacientes com DN. Com a reabilitação proporciona-se maior autonomia e funcionalidade no cotidiano desta população, e estes serem – em alguns casos – os objetivos motivacionais dos pacientes, estando acima do alívio da dor.

REFERÊNCIAS

- Langley PC, Van Litsenburg C, Cappelleri JC, Carroll D. The burden associated with neuropathic pain in Western Europe. *J Med Econ.* 2013;16(1):85-95.
- Ifkhar M, Hussain A, Rizvi A. Frequency of peripheral neuropathy in patients with diabetes mellitus. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2014;26(4):584-6.
- Hadley GR, Gayle JA, Ripoll J, Jones MR, Argoff CE, Kaye RJ, et al. Post-herpetic neuralgia: a review. *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20(3):17. Erratum in *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20(4):28.
- Garcia JB, Rodrigues DP, Leite DR, do Nascimento Câmara SN, da Silva Martins S, de Moraes EB. Clinical evaluation of the post-lamectomy syndrome in public hospitals in the city of São Luís, Brazil. *BMC Res Notes.* 2015;8:451.
- Derakhshanrad N, Yekaninejad MS, Vosoughi F, Sadeghi Fazel F, Saberi H. Epidemiological study of traumatic spinal cord injuries: experience from a specialized spine center in Iran. *Spinal Cord.* 2016 doi: 10.1038/sc.2016.10. [Epub ahead of print].
- National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. Clinical guideline, 20 November 2013. nice.org.uk/guidance/cg173
- Finnerup NB, Attal N. Pharmacotherapy of neuropathic pain: time to rewrite the rulebook? *Pain Manag.* 2016;6(1):1-3.
- GMMMG Greater Manchester Medicines Management Group. Neuropathic Pain Guideline March 2014. <http://gmmmg.nhs.uk/html/guidance.html> (Abril 2016)
- Multidisciplinary Association of spinal Cord Injury Professionals. Guidelines for the Management of Neuropathic Pain in Adults following Spinal Cord Injury, 2nd ed. 2008. <http://www.mascip.co.uk/best-practice/mascip-best-practice/> (Abril/2016)
- Dobson JL, McMillan J, Li L. Benefits of exercise intervention in reducing neuropathic pain. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:102.
- Barbosa JH, Oliveira SL, Seara LT. [The role of advanced glycation end-products (AGEs) in the development of vascular diabetic complications]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(6):940-50. Portuguese.
- Clark RL, Bowling FL, Jepsen F, Rajbhandari S. Phantom limb pain after amputation in diabetic patients does not differ from that after amputation in nondiabetic patients. *Pain.* 2013;154(5):729-32.
- Yang Z, Scott CA, Mao C, Tang J, Farmer AJ. Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2014;44(4):1487-99.
- Kluding PM, Pasnoor M, Singh R, Jernigan S, Farmer K, Rucker J, et al. The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications.* 2012;26(5):424-9.
- Yoo M, D'Silva LJ, Martin K, Sharma NK, Pasnoor M, LeMaster JW, et al. Pilot study of exercise therapy on painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Med.* 2015;16(8):1482-9.
- Brod M, Pohlman B, Blum SI, Ramasamy A, Carson R. Burden of illness of diabetic peripheral neuropathic pain: a qualitative study. *Patient.* 2015;8(4):339-48.
- Sullivan M, Ballantyne JC. Must we reduce pain intensity to treat chronic pain? *Pain.* 2016;157(1):65-9.
- Kluding PM, Pasnoor M, Singh R, D'Silva LJ, Yoo M, Billinger SA, et al. Safety of aerobic exercise in people with diabetic peripheral neuropathy: single-group clinical trial. *Phys Ther.* 2015;95(2):223-34.
- Kessler NJ, Hong J. Whole body vibration therapy for painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. *J Bodyw Mov Ther.* 2013;17(4):518-22.
- Kord Yoosefnejad A, Shadmehr A, Olyaei G, Talebian S, Bagheri H. The effectiveness of a single session of Whole-Body Vibration in improving the balance and the strength in type 2 diabetic patients with mild

- to moderate degree of peripheral neuropathy: a pilot study. *J Bodyw Mov Ther.* 2014;18(1):82-6.
21. Akyuz G, Kenis O. Physical therapy modalities and rehabilitation techniques in the management of neuropathic pain. *Am J Phys Med Rehabil.* 2014;93(3):253-9.
 22. Jin DM, Xu Y, Geng DF, Yan TB. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;89(1):10-5.
 23. Mima T, Oga T, Rothwell J, Satow T, Yamamoto J, Toma K, et al. Short-term high frequency transcutaneous electrical nerve stimulation decreases human motor cortex excitability. *Neurosci Lett.* 2004;355(1-2):85-8.
 24. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol.* 2003;2(3):145-56.
 25. Fregni F, Freedman S, Pascual-Leone A. Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *Lancet Neurol.* 2007;6(2):188-91.
 26. Jensen M, Hakimian S, Sherlin LH, Fregni F. New insights into neuromodulatory approaches for the treatment of pain. *J Pain.* 2008;9(3):193-9.
 27. Kim YJ, Ku J, Kim HJ, IM DJ, Lee HS, Han KA, Kang YJ. Randomized, sham controlled trial of transcranial direct current stimulation for painful diabetic polyneuropathy. *Ann Rehabil Med.* 2013;37(6):766-76.
 28. Mohomad AS, Mohammad R, Chusid E, Trepal M, Battaglia F. Severe chronic heel pain in a diabetic patient with plantar fasciitis successfully treated through transcranial direct current stimulation. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2015;105(2):173-6.
 29. Onesti E, Gabriele M, Cambieri C, Ceccanti M, Raccach R, Di Stefano G, et al. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for pain relief in patients with diabetic neuropathy. *Eur J Pain.* 2013;17(9):1347-56.
 30. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJ, Wagner T, Rigonatti SP, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain.* 2006;122(1-2):197-209.
 31. Boldt I, Eriks-Hoogland I, Brinkhof MW, de Bie R, Jogg D, von Elm E. Non-pharmacological interventions for chronic pain in people with spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;11:CD009177.
 32. Mehta S, McIntyre A, Guy S, Teasell RW, Loh E. Effectiveness of transcranial direct current stimulation for the management of neuropathic pain after spinal cord injury: a meta-analysis. *Spinal Cord.* 2015;53(11):780-5.
 33. Mori F, Codeca C, Kusayanagi H, Monteleone F, Buttari F, Fiore S, et al. Effects of anodal transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Pain.* 2010;11(5):436-42.
 34. Yilmaz B, Kesikburun S, Yasar E, Tan AK. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on refractory neuropathic pain in spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2014;37(4):397-400.
 35. Jette F, Cote J, Meziane HB, Mercier C. Effect of single-session repetitive transcranial magnetic stimulation applied over the hand versus leg motor area on pain after spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair.* 2013;27(7):636-43.
 36. Kang BS, Shin HI, Bang MS. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the hand motor cortical area on central pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009;90(10):1766-71.
 37. Defrin R, Grunhaus L, Zamir D, Zeilig G. The effect of a series of repetitive transcranial magnetic stimulations of the motor cortex on central pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007;88(12):1574-80.
 38. Celik EC, Erhan B, Gunduz B, Lakse E. The effect of low-frequency TENS in the treatment of neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2013;51(4):334-7.
 39. Bi X, Lv H, Chen BL, Li X, Wang XQ. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain in patients with spinal cord injury: a randomized controlled trial. *J Phys Ther Sci.* 2015;27(1):23-5.
 40. Eugene AR. Trigeminal neuralgia and radiofrequency lesioning. *Brain.* 2015;6(1-2):91-6.
 41. Jia DZ, Li G. Bioresonance hypothesis: a new mechanism on the pathogenesis of trigeminal neuralgia. *Med Hypotheses.* 2010;74(3):505-7.
 42. Abhinav K, Love S, Kalantzis G, Coakham HB, Patel NK. Clinicopathological review of patients with and without multiple sclerosis treated by partial sensory rhizotomy for medically refractory trigeminal neuralgia: a 12-year retrospective study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012;114(4):361-5.
 43. Phan K, Rao PJ, Dexter M. Microvascular decompression for elderly patients with trigeminal neuralgia. *J Clin Neurosci.* 2016;29:7-14.
 44. Jones RD 3rd, Lawson E, Backonja M. Managing neuropathic pain. *Med Clin North Am.* 2016;100(1):151-67.
 45. Singla S, Prabhakar V, Singla RK. Role of transcutaneous electric nerve stimulation in the management of trigeminal neuralgia. *J Neurosci Rural Pract.* 2011;2(2):150-2.
 46. Yameen F, Shahbaz NN, Hasan Y, Fauz R, Abdullah M. Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation and its different modes in patients with trigeminal neuralgia. *J Pak Med Assoc.* 2011;61(5):437-9.
 47. Hagenacker T, Bude V, Naegel S, Holle D, Katsarava Z, Diener HC, et al. Patient-conducted anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex alleviates pain in trigeminal neuralgia. *J Headache Pain.* 2014;15:78.
 48. Boyles R, Toy P, Mellon J Jr, Hayes M, Hammer B. Effectiveness of manual physical therapy in the treatment of cervical radiculopathy: a systematic review. *J Man Manip Ther.* 2011;19(3):135-42.
 49. Cleland JA, Whitman JM, Fritz JM, Palmer JA. Manual physical therapy, cervical traction, and strengthening exercises in patients with cervical radiculopathy: a case series. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2005;35(12):802-11.
 50. Miller J, Gross A, D'Sylva J, Burnie J, Goldsmith CH, Graham N, et al. Manual therapy and exercise for neck pain: a systematic review. *Man Ther.* 2010;15(4):334-54.
 51. Bukhari SR, Shakil-Ur-Rehman S, Ahmad S, Naeem A. Comparison between effectiveness of Mechanical and Manual Traction combined with mobilization and exercise therapy in patients with cervical radiculopathy. *Pak J Med Sci.* 2016;32(1):31-4.
 52. Cheng CH, Tsai LC, Chung HC, Hsu WL, Wang SF, Wang JL, et al. Exercise training for non-operative and post-operative patient with cervical radiculopathy: a literature review. *J Phys Ther Sci.* 2015;27(9):3011-8.
 53. Ragonese J. A randomized trial comparing manual physical therapy to therapeutic exercises, to a combination of therapies, for the treatment of cervical radiculopathy. *Orthop Prac* 2009;21(3):71-7.
 54. Zhao P, Feng TY. The biomechanical significance of herniated lumbar intervertebral disk: a clinical comparison analysis of 22 multiple and 39 single segments in patients with lumbar intervertebral disk herniation. *J Manipulative Physiol Ther.* 1996;19(6):391-7.
 55. Ernst E. Adverse effects of spinal manipulation: a systematic review. *J R Soc Med.* 2007;100(7):330-8.
 56. Tuchin P. A replication of the study 'Adverse effects of spinal manipulation: a systematic review'. *Chiropr Man Therap.* 2012;20(1):30.
 57. Assendelft WJ, Morton SC, Yu EI, Suttrop MJ, Shekelle PG. WITHDRAWN: Spinal manipulative therapy for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;31:1:CD000447.
 58. Lopez-Alvarez VM, Modol L, Navarro X, Cobianchi S. Early increasing-intensity treadmill exercise reduces neuropathic pain by preventing nociceptor collateral sprouting and disruption of chloride cotransporters homeostasis after peripheral nerve injury. *Pain.* 2015;156(9):1812-25.
 59. Cobianchi S, Marinelli S, Florenzano F, Pavone F, Luvisetto S. Short- but not long-lasting treadmill running reduces allodynia and improves functional recovery after peripheral nerve injury. *Neuroscience.* 2010;168(1):273-87.
 60. Bobinski F, Ferreira TA, Cordova MM, Dombrowski PA, da Cunha C, Santo CC, et al. Role of brainstem serotonin in analgesia produced by low-intensity exercise on neuropathic pain after sciatic nerve injury in mice. *Pain.* 2015;156(12):2595-606.
 61. Armada-da-Silva PA, Pereira C, Amado S, Veloso AP. Role of physical exercise for improving posttraumatic nerve regeneration. *Int Rev Neurobiol.* 2013;109:125-49.
 62. Efsthathiou MA, Stefanakis M, Sava C, Giakas G. Effectiveness of neural mobilization in patients with spinal radiculopathy: a critical review. *J Bodyw Mov Ther.* 2015;19(2):205-12.
 63. Attal N, Ayache SS, Ciampi de Andrade D, Mhalla A, Baudic S, Jazat F, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct-current stimulation in neuropathic pain due to radiculopathy: a randomized sham-controlled comparative study. *Pain.* 2016;157(6):1224-31.
 64. Kuijper B, Tans JT, Beelen A, Nolle F, de Visser M. Cervical collar or physiotherapy versus wait and see policy for recent onset cervical radiculopathy: randomised trial. *BMJ.* 2009;339:b3883.
 65. Zarghooni K, Beyer F, Siewe J, Eysel P. The orthotic treatment of acute and chronic disease of the cervical and lumbar spine. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(44):737-42.
 66. Janssen RG, Schwartz DA, Velleman PE. A randomized controlled study of contrast baths on patients with carpal tunnel syndrome. *J Hand Ther.* 2009;22(3):200-7.
 67. Ferguson JS, Franco J, Pollack J, Rumbolo P, Smock M. Compression neuropathy: a late finding in the post burn population: a four-year institutional review. *J Burn Care Res.* 2010;31(3):458-61.
 68. Taman Y, Taman C, Taman B, Ustundag M, Orak M, Tasdemir N. Peripheral neuropathy after burn injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(Suppl 1):107-11.
 69. Piotrowski A, Fillet AM, Perez P, Walkowiak P, Simon D, Corniere MJ, et al. Outcome of occupational electrical injuries among French electric company workers: A retrospective report of 311 cases, 1996-2005. *Burns.* 2014;40(3):480-8.
 70. Tavernier T, Prince J. Acute neuropathic pain assessment in burn injured patients: a retrospective review. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2016;43(1):51-5.
 71. Wu C, Calvert CT, Cairns BA, Hultman CS. Lower extremity nerve decompression in burn patients. *Ann Plast Surg.* 2013;70(5):563-7.
 72. Rrecaj S, Hysenaj H, Martinaj M, Murtezani A, Ibrahim-Kacuri D, Haxhiu B, et al. Outcome of physical therapy and splinting in hand burns injury. Our last four years' experience. *Mater Sociomed.* 2015;27(6):380-2.
 73. Parry I, Painting L, Bagley A, Kawada J, Molitor F, Sen S, et al. A pilot prospective randomized control trial comparing exercises using videogame therapy to standard physical therapy: 6 months follow-up. *J Burn Care Res.* 2015;36(5):534-44.
 74. Cuinet O, Pirlot A, Ortiz S, Rose T. The effects of electroacupuncture on analgesia and peripheral sensory thresholds in patients with burn scar pain. *Burns.* 2015;41(6):1298-305.
 75. Nedelec B, Calva V, Chouinard A, Couture MA, Godbout E, de Oliveira A, et al. Somatosensory rehabilitation for neuropathic pain in burn survivors: a case series. *J Burn Care Res.* 2016;37(1):e37-46.
 76. Portilla AS, Bravo GL, Miraval FK, Villamar MF, Schneider JC, Ryan CM, et al. A feasibility study assessing cortical plasticity in chronic neuropathic pain following burn injury. *J Burn Care Res.* 2013;34(1):e48-52.
 77. Kern U, Busch V, Muller R, Kohl M, Birklein F. Phantom limb pain in daily practice--still a lot of work to do! *Pain Med.* 2012;13(12):1611-26.
 78. Nikolajsen L. Postamputation pain: studies on mechanisms. *Dan Med J.* 2012;59(10):B4527.
 79. Hsu E, Cohen SP. Postamputation pain: epidemiology, mechanisms, and treatment. *J Pain Res.* 2013;6:121-36.
 80. Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, et al. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature.* 1995;375(6531):482-4.
 81. Giunnamara MJ, Moseley GL. Phantom limb pain and bodily awareness: current concepts and future directions. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011;24(5):524-31.
 82. Preissler S, Feiler J, Dietrich C, Hofmann GO, Miltner WH, Weiss T. Gray matter changes following limb amputation with high and low intensities of phantom limb pain. *Cereb Cortex.* 2013;23(5):1038-48.
 83. Flor H, Denke C, Schaefer M, Grusser S. Effect of sensory discrimination training on cortical reorganization and phantom limb pain. *Lancet.* 2001;357(9270):1763-4.
 84. MacIver K, Lloyd DM, Kelly S, Roberts N, Nurmiikko T. Phantom limb pain, cortical reorganization and the therapeutic effect of mental imagery. *Brain.* 2008;131(Pt 8):2181-91.
 85. Ramachandran VS, Altschuler EL. The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. *Brain.* 2009;132(Pt 7):1693-710.
 86. McCabe C. Mirror visual feedback therapy. A practical approach. *J Hand Ther.* 2011;24(2):170-8.
 87. Rothgangel A, Braun S, de Witte L, Beurskens A, Smeets R. Development of a clinical framework for mirror therapy in patients with phantom limb pain: an evidence-based practice approach. *Pain Pract.* 2016;16(4):422-34.
 88. Moseley GL, Zalucki N, Birklein F, Marinus J, van Hilten JJ, Luomajoki H. Thinking about movement hurts: the effect of motor imagery on pain and swelling in people with chronic arm pain. *Arthritis Rheum.* 2008;59(5):623-31.
 89. Tilak M, Isaac SA, Fletcher J, Vasanthan LT, Subbiah RS, Babu A, et al. Mirror therapy and transcutaneous electrical nerve stimulation for management of phantom limb pain in amputees - a single blinded randomized controlled trial. *Physiother Res Int.* 2015;21(2):109-15.
 90. Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(11):873-81.
 91. Tung ML, Murphy IC, Griffin SC, Alphonso AL, Hussey-Anderson L, Hughes KE, et al. Observation of limb movements reduces phantom limb pain in bilateral amputees. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014;1(9):633-8.
 92. Brunelli S, Morone G, Iosa M, Ciotti C, De Giorgi R, Foti C, et al. Efficacy of progressive muscle relaxation, mental imagery, and phantom exercise training on phantom limb: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96(2):181-7.
 93. Breger Stanton D, Lazaro R, Macdermid JC. A systematic review of the effectiveness of contrast baths. *J Hand Ther.* 2009;22(1):57-70.
 94. Basford JF. Agentes Fisicos. In: DeLiza JA, Gans BM. Tratado de Medicina Fisica e Reabilitaao, 3^a ed. Sao Paulo: Editora Manole; 2002. 510p.
 95. Pleger B, Janssen F, Schwenkreis P, Volker B, Maier C, Tegenthoff M. Repetitive Transcranial magnetic stimulation of the motor cortex attenuates pain perception in complex regional pain syndrome type I. *Neurosci Lett.* 2004;356(2):87-90.
 96. Picarelli H, Teixeira MJ, de Andrade DC, Myczkowski ML, Luvisotto TB, Yeng LT, et al. Repetitive Transcranial magnetic stimulation is efficacious as an add-on to pharmacological therapy in complex regional pain syndrome (CRPS) type I. *J Pain.* 2010;11(11):1203-10.
 97. Biglili A, akir T, Dogan SK, Ercalik T, Filiz MB, Toraman F. The effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation in the management of patients with complex regional pain syndrome: a randomized, double-blinded, placebo-controlled prospective study. *J Back Musculoskeletal Rehabil.* 2016;16 [Epub ahead of print].
 98. Smart KM, Wand BM, O'Connell NE. Physiotherapy for pain and disability in adults with complex regional pain syndrome (CRPS) types I and II. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD010853.