

A contribuição dos potenciais evocados por eletrodo concêntrico e reflexo de retirada nociceptiva para a avaliação neurofisiológica de rotina da dor neuropática
estudo observacional transversal

Nunes, Lucas Martins de Exel; Kubota, Gabriel Taricani; Fernandes, Ana Mércia; Chung, Tae Mo; Andrade, Daniel Ciampi de

Published in:
Brazilian Journal Of Pain

DOI (link to publication from Publisher):
[10.5935/2595-0118.20230067-pt](https://doi.org/10.5935/2595-0118.20230067-pt)

Creative Commons License
CC BY 4.0

Publication date:
2023

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication from Aalborg University](#)

Citation for published version (APA):

Nunes, L. M. D. E., Kubota, G. T., Fernandes, A. M., Chung, T. M., & Andrade, D. C. D. (2023). A contribuição dos potenciais evocados por eletrodo concêntrico e reflexo de retirada nociceptiva para a avaliação neurofisiológica de rotina da dor neuropática: estudo observacional transversal. *Brazilian Journal Of Pain*, 6(3), 237-243. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20230067-pt>

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal -

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at vbn@aub.aau.dk providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

A contribuição dos potenciais evocados por eletrodo concêntrico e reflexo de retirada nociceptiva para a avaliação neurofisiológica de rotina da dor neuropática: estudo observacional transversal

The contribution of concentric electrode-evoked potentials and nociceptive withdrawal reflex to the routine neurophysiological assessment of neuropathic pain: cross-sectional study

Lucas Martins de Exel Nunes^{1,2}, Gabriel Taricani Kubota^{1,3}, Ana Mércia Fernandes², Tae Mo Chung², Daniel Ciampi de Andrade⁴

DOI 10.5935/2595-0118.20230067-pt

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Estudos convencionais de eletrodiagnóstico (EDX) são frequentemente usados para apoiar o diagnóstico de dor neuropática periférica. No entanto, o EDX de rotina tem baixo rendimento diagnóstico para identificar neuropatia de pequenas fibras. O objetivo deste estudo foi avaliar o ganho no rendimento diagnóstico pela adição de avaliações de potenciais evocados relacionados à dor com eletrodo concêntrico (CN-PREP) e reflexo de retirada nociceptiva (NWR) ao EDX.

MÉTODOS: Estudo de precisão observacional transversal que incluiu pacientes encaminhados para EDX de rotina com dor neuropática crônica em membros inferiores. Além do EDX de rotina, os indivíduos foram submetidos às avaliações CN-PREP e NWR. O rendimento diagnóstico e a tolerabilidade foram examinados e comparados entre os estudos de teste.

RESULTADOS: O estudo envolveu 100 pacientes (54% mulheres), com 57 ± 12 anos. O EDX estava alterado em 47%. A adição de CN-PREP sozinho e NWR combinado com CN-PREP aumentou o rendimento diagnóstico para 69% e 72%, respectivamente. O CN-PREP provou ser bem tolerável, enquanto o NWR foi associado a maior intensidade de dor relacionada ao teste e taxa de descontinuação (9% vs. 0%). Considerando o EDX como teste de referência, a sensibilidade do CN-PREP foi de 85,1% e a especificidade de 58,5%.

CONCLUSÃO: A combinação do CN-PREP com o EDX de rotina para pacientes com dor neuropática é viável e resulta em maior rendimento diagnóstico. Já a adição de NWR aos testes mencionados fornece pouca melhora nesse rendimento e é menos tolerável para o paciente. Mais estudos são necessários para determinar a real sensibilidade e especificidade do CN-PREP quando comparado ao padrão-ouro para diagnóstico de neuropatia de pequenas fibras, ou seja, a avaliação da densidade de fibras nervosas intraepidérmicas.

Descritores: Dor crônica, Eletrodos, Neuralgia, Polineuropatias, Potenciais evocados.

Lucas Martins de Exel Nunes – <https://orcid.org/0000-0002-5265-0908>;
Gabriel Taricani Kubota – <https://orcid.org/0000-0001-7790-8111>;
Ana Mércia Fernandes – <https://orcid.org/0000-0002-8689-2219>;
Daniel Ciampi de Andrade – <https://orcid.org/0000-0003-3411-632X>.

1. Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Centro da Dor, LIM-62, Departamento de Neurologia, São Paulo, SP, Brasil.
2. Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Instituto de Medicina Física e Reabilitação, São Paulo, SP, Brasil.
3. Centro de Tratamento da Dor, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
4. Centro de Neuroplasticidade e Dor, Faculdade de Medicina, Universidade de Aalborg, Departamento de Ciências e Tecnologia da Saúde, Aalborg, Jutlândia do Norte, Dinamarca.

Apresentado em 25 de Janeiro de 2023.

Aceito para publicação em 29 de julho de 2023.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: Este trabalho foi apoiado pelo Centro de Dor do HC-FMUSP, CNPq (bolsa de produção científica MJT, DCA), pelo Centro de Neuroplasticidade e Dor (CNAP) e pela Fundação Nacional de Pesquisa da Dinamarca (DNRF121, Novo Nordisk Grant NNF21OC0072828).

DESTAQUES

- Os potenciais evocados relacionados à dor com teste de eletrodos concêntricos são viáveis e bem tolerados para a avaliação neurofisiológica de rotina da dor neuropática periférica em um ambiente real.
- A adição de potenciais evocados relacionados à dor com teste de eletrodos concêntricos aos estudos eletrodiagnósticos de rotina pode aumentar o rendimento diagnóstico da avaliação neurofisiológica da dor neuropática periférica.
- A associação da avaliação do reflexo de retirada nociceptiva com potenciais evocados relacionados à dor com eletrodo concêntrico e estudos eletrodiagnósticos de rotina acrescenta pouco ao rendimento do diagnóstico e é menos tolerável pelos pacientes.

Correspondência para:

Gabriel Taricani Kubota

E-mail: gabriel.kubota@hc.fm.usp.br

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Conventional electrodiagnostic studies (EDX) are frequently used to support the diagnosis of peripheral neuropathic pain. However, routine EDX has poor diagnostic yield for identifying small fiber neuropathy, which may be cause of neuropathic pain in some patients. This study aimed to assess the gain in diagnostic yield brought by adding pain-related evoked potentials with concentric electrode (CN-PREP) and nociceptive withdrawal reflex (NWR) assessments to EDX.

METHODS: Transversal observational accuracy study which included patients referred to routine EDX in a tertiary-care hospital who reported chronic neuropathic pain in their lower limbs. Besides routine EDX, subjects underwent CN-PREP and NWR assessments. Diagnostic yield and tolerability were examined and compared between test studies.

RESULTS: The study enrolled 100 patients (54% female), with 57 ± 12 years. EDX was altered in 47% of all patients. The addition of CN-PREP alone, and NWR combined with CN-PREP increased diagnostic yield to 69% and 72%, respectively. CN-PREP proved to be well tolerable, while NWR was associated

with higher test-related pain intensity and discontinuation rate (9% vs. 0%). Considering EDX as the reference test, CN-PREP sensitivity was 85.1% and specificity 58.5%.

CONCLUSION: Combining CN-PREP with the routine EDX for patients with neuropathic pain is feasible and results in increased diagnostic yield. Conversely, the addition of NWR to the aforementioned tests provides little improvement to this yield and is less tolerable to the patient. Further studies are needed to determine the actual sensitivity and specificity of CN-PREP when compared to the gold-standard for small fiber neuropathy diagnosis, i.e. intraepidermal nerve fiber density assessment.

Keywords: Chronic pain, Electrodes, Neuralgia, Polyneuropathies, Somatosensory evoked potentials.

INTRODUÇÃO

A dor crônica afeta de 16% a 28% da população geral^{1,2} e tem um impacto inquestionável na qualidade de vida, além de consequências financeiras diretas³. Por outro lado, 7% da população em geral sofre de dor neuropática (DN), o que também resulta em um grande ônus para os pacientes e suas famílias. De acordo com a Associação Internacional para o Estudo da Dor (*International Association for the Study of Pain* - IASP), a dor neuropática é definida como “dor que surge como consequência direta de uma lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial (SSS) e sua localização específica no sistema nervoso”. Seu diagnóstico deve se basear na história, no exame físico, em questionários específicos e em exames complementares que possam apoiar a identificação da lesão no SSS e sua localização específica no sistema nervoso. Os testes eletrofisiológicos são frequentemente utilizados para esse fim em casos de DN periférica^{4,5}. De fato, os estudos convencionais de eletrodiagnóstico (EDX) são os exames complementares mais usados para o diagnóstico de neuropatias periféricas^{6,7}. Os EDX fornecem dados valiosos que podem ajudar a determinar a etiologia, a gravidade e o prognóstico dessas condições⁸. No entanto, como esses testes avaliam predominantemente fibras grandes e mielinizadas (A-β), sua sensibilidade é significativamente prejudicada ao avaliar pacientes com neuropatia de pequenas fibras ou em casos em que há envolvimento de fibras pequenas e grandes. Dessa maneira, o objetivo deste estudo foi investigar a viabilidade e a contribuição da adição ao EDX de rotina de dois testes neurofisiológicos capazes de avaliar a função de fibras nervosas pequenas, a saber: potenciais relacionados à dor com eletrodos concêntricos (CN-PREP) e reflexos nociceptivos de flexão de retirada (NWR), em termos de melhora do rendimento do diagnóstico de lesão do SSS entre pacientes com provável DN nos membros inferiores.

MÉTODOS

Estudo observacional transversal de precisão com amostra de conveniência, aprovado pelo Comitê de Ética local (#36978214.1.0000.0068). A amostra consecutiva foi formada por pacientes adultos (>18 anos de idade) encaminhados por seus médicos ao Instituto de Medicina Física e Reabilitação (IMREA) para a realização de EDX. Os pacientes foram incluídos de acordo com os seguintes critérios: i. relato de dor crônica nos membros inferiores; ii. pontuação ≥ 4 no questionário *Douleur Neuropathique 4* (DN4);

iii. achados no exame físico que permitiram o preenchimento dos critérios atuais da IASP para provável dor neuropática⁹.

Os critérios de exclusão foram: incapacidade física e intelectual de responder aos questionários, incapacidade física ou psicológica de se submeter a testes eletrofisiológicos, contraindicações clínicas aos testes do estudo, ou falta de vontade de participar. As inscrições ocorreram entre janeiro de 2018 e dezembro de 2019. Todos os indivíduos incluídos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes de serem inscritos. Este trabalho seguiu as diretrizes do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) para relato de estudos transversais.

Todos os participantes foram avaliados por meio de uma entrevista estruturada e questionários, que investigaram dados demográficos gerais, características clínicas e fardo de dor crônica. Além dessa avaliação clínica, esses pacientes foram submetidos a estudos eletrofisiológicos com EDX convencional, CN-PREP e registro de NWR (Figura 1).

Escalas e questionários de dor

Na prática clínica, atualmente, o uso de escalas para avaliação da dor é mais frequente do que qualquer exame complementar.

Os questionários a seguir foram utilizados para avaliar as características e o fardo da dor crônica dos pacientes:

(a) Escala Numérica Verbal (ENV): escala de 11 pontos autorreferida que mede a intensidade da dor de zero (sem dor) a 10 (dor intensa).

(b) *Short-form McGill Pain Questionnaire* (SF-MPQ): examina os descritores de dor divididos em três dimensões: sensorial (oito itens), afetiva (cinco itens) e avaliativa (dois itens)¹⁰. Os escores total e espe-

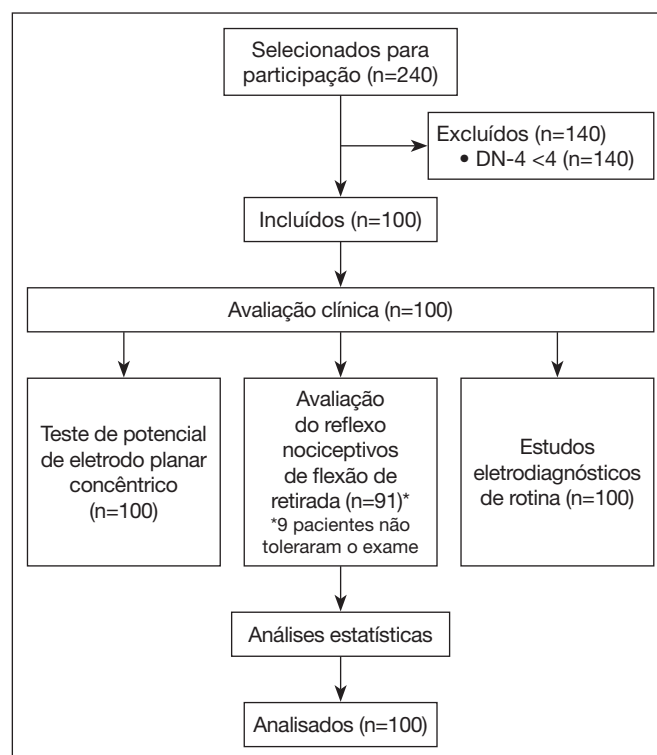


Figura 1. Fluxograma de seleção e avaliação de pacientes

cífico da dimensão são obtidos pela contagem das palavras escolhidas pelo paciente^{10,11}.

(c) Inventário Breve da Dor (IBD): Mede a menor, média e pior intensidade da dor nas últimas 24 horas, bem como a intensidade da dor atual com uma ENV. Ele também mede a interferência da dor na atividade geral, no humor, na capacidade de caminhar, no trabalho normal, no relacionamento com outras pessoas, no sono e no prazer de viver. A pontuação total de interferência varia de zero a 70 e pontuações mais altas significam maior interferência de dor^{12,13}.

(d) *Douleur Neuropathique Questionnaire-4* (DN-4): Um teste de triagem para DN composto por 10 itens. Varia de zero a 10 e é considerado positivo quando ≥ 4 ^{14,15}.

(e) *Neuropathic Pain Symptoms Inventory* (NPSI): Um inventário qualitativo e quantitativo de sintomas de DN que permite a identificação de diferentes fenótipos clínicos de dor por meio da discriminação e quantificação de cinco dimensões distintas e relevantes da DN: dor espontânea com sensação de queimação (superficial), dor espontânea com sensação de pressão (profunda), dor paroxística, dor evocada e parestesia/disestesia. Sua pontuação total varia de zero a 100, e a pontuação de cada dimensão varia de zero a 10, com as pontuações mais altas indicando sintomas mais intensos¹⁶.

Testes neurofisiológicos

As avaliações foram realizadas em uma única sessão. Todos os testes foram realizados com o paciente em decúbito horizontal, em uma temperatura ambiente entre 21°C e 23°C. A temperatura das extremidades do paciente foi mantida acima de 34°C e a impedância de todos os testes abaixo de 5Ω, conforme recomendado pela literatura^{17,18}. O médico que realizou o exame não tinha conhecimento dos resultados de outros testes. Um dispositivo Neuropack de quatro canais (número de registro na ANVISA: 10263610036) foi usado para realizar o EDX, e um NeuroMep Micro de dois canais (número de registro na ANVISA: 80969869005) para testar CN-PREP e NWR.

Estudos eletrodiagnósticos convencionais (EDX)

O EDX foi composto por dois componentes: estudos de condução nervosa (NCS) e eletromiografia de agulha (EMG). A NCS é uma ferramenta essencial na avaliação do sistema nervoso periférico. O potencial de ação do nervo sensorial (sensory nerve action potential - SNAP) fornece informações sobre o axônio do nervo sensorial e seu caminho desde os receptores distais na pele até os gânglios da raiz dorsal, enquanto o potencial de ação do músculo composto (CMAP) é uma avaliação das fibras nervosas motoras desde suas origens na célula do corno anterior até sua terminação ao longo das fibras musculares. Vários parâmetros das formas de onda do SNAP e do CMAP foram usados para determinar o número de fibras nervosas em funcionamento e a velocidade de condução. No segundo estágio (EMG), a assepsia foi realizada primeiro no local das mordidas. O exame incluiu os músculos proximais e distais dos membros inferiores. Com a colaboração do paciente, foi analisada a atividade elétrica muscular em repouso e em contração, o que permitiu a detecção de possíveis lesões ao axônio motor.

Esses testes podem avaliar o padrão e o grau de envolvimento do nervo, a doença subjacente do nervo e do músculo, além de contribuir para a caracterização de distúrbios do nervo periférico¹⁹.

Potencial evocado relacionado à dor por agulha concêntrica (CN-PREP)

Os potenciais relacionados à dor foram testados com estimulação elétrica induzida por um eletrodo planar concêntrico (Figura 2). Esse eletrodo foi projetado para excitar as fibras nociceptivas na camada superficial da derme e era idêntico ao descrito em estudos anteriores^{20,21}. Cada estímulo consistia em um trem de três pulsos (duração do pulso: 0,5 ms, intervalo de pulso: 5 ms).

Os estímulos foram aplicados na região dorsal das mãos e dos pés e no local da dor relatada pelo paciente. O eletrodo foi ligeiramente movido durante o registro das curvas para evitar a habituação. O potencial obtido consiste em um complexo de ondas negativas e positivas, com picos denominados N2 e P2 (Figura 3A e 3B). A distância pico a pico foi utilizada para calcular a amplitude do potencial. O componente N2-P2 foi registrado por meio de eletrodos montados de acordo com o sistema internacional 10-20²¹⁻²³, com eletrodos de agulha subcutâneos colocados em Cz-A^{22,24}.

Reflexo de retirada nociceptiva

De acordo com estudos publicados^{21,25,26}, o NWR foi avaliado com estimulação elétrica regular do nervo sural no tornozelo. Foram apli-

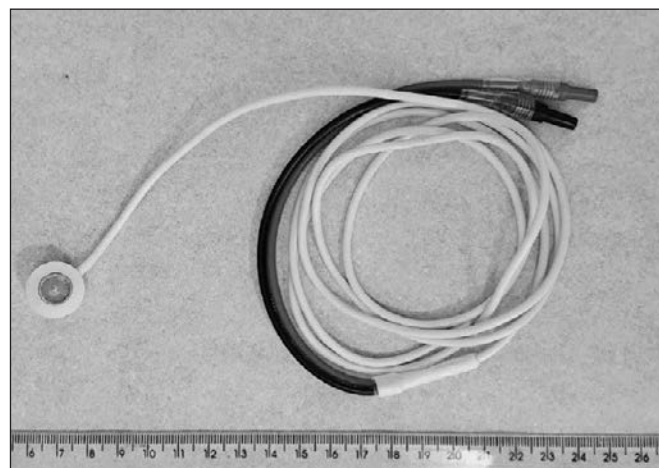


Figura 2. Eletrodo planar concêntrico desenvolvido e patenteado no Brasil pelo Centro de Dor do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo

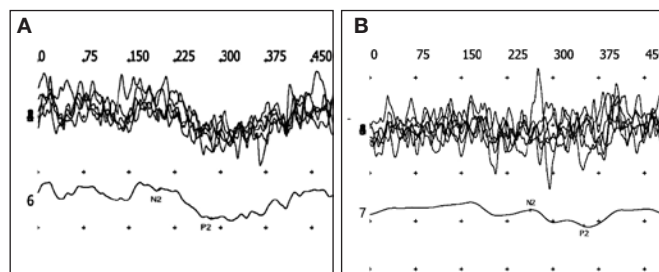


Figura 3. CN-PREP no pé de indivíduos com e sem dor neuropática e neuropatia periférica.

Esta figura apresenta as leituras dos eletrodos do couro cabeludo, posicionados nas regiões Cz e A1 do sistema internacional 10-20, após a estimulação do pé com um eletrodo planar concêntrico, em um indivíduo saudável (A) e em um paciente com dor neuropática e neuropatia periférica (B). Os potenciais N2-P2 são indicados em cada imagem e podem ser vistos como maiores em A do que em B. A amplitude é apresentada em uma escala de 40μV e o tempo em uma escala de 75 ms.

cados trens de cinco estímulos consecutivos (duração de 1 ms, frequência de 500 Hz) no nervo sural, com intensidades variando de zero a 50 mA. Os reflexos flexores foram registrados por eletrodos de superfície aplicados no músculo bíceps femoral ipsilateral. As respostas foram analisadas em uma janela de 50 a 250 ms e amplificadas com uma banda passante de 30 a 1500 Hz. As respostas foram consideradas abolidas se ausentes após dois estímulos consecutivos de 50 mA. Os reflexos nociceptivos de flexão de retirada foram identificados com base em critérios estabelecidos de latência e morfologia: forma polifásica e latência precoce entre 80 e 130 ms^{21,27}.

Análises estatísticas

As variáveis contínuas foram descritas como média e desvio padrão (DP), e as categóricas como frequências absolutas e relativas. A inspeção visual por meio de histogramas e gráficos de quantis-quantis e o teste de Shapiro-Wilk foram realizados para avaliar se as variáveis contínuas seguiam uma distribuição normal.

A precisão dos testes CN-PREP e NWR foi avaliada tomando-se os EDX como referência. Foram calculados a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo (VPP) e o valor preditivo negativo (VPN). Foi verificada a existência de associações entre as avaliações das escalas de DN e os resultados do CN-PREP e dos EDX. Para analisar associações entre variáveis qualitativas, foi usado o teste Qui-quadrado. Para comparar as médias das variáveis quantitativas não paramétricas de acordo com as variáveis dicotômicas, foi usado o teste U de Mann-Whitney. A correção de Bonferroni foi realizada para confirmar diferenças estatisticamente significativas. O nível de significância foi definido como $p < 0,050$. O teste de Shapiro-Wilk foi realizado para verificar a aderência das variáveis quantitativas à distribuição normal, determinando os tipos de testes estatísticos a serem usados posteriormente.

Por fim, foi testada a hipótese de associação entre as avaliações subjetivas da dor neuropática (Neuropathic Pain Symptoms Inventory - NPSI) e os resultados de latência e amplitude do CN-PREP. Para isso, as correlações entre as variáveis quantitativas foram analisadas usando o coeficiente de correlação de Spearman. Com uma correlação estatisticamente significativa, foi realizada a correção de Bonferroni. Foi adotado o nível descritivo $p < 0,050$.

Nos casos em que o potencial elétrico avaliado foi considerado abolido, o valor 500 foi imputado para a latência e o valor zero para as variáveis de amplitude. As análises de dados foram realizadas com o *software* IBM SPSS Statistics for Windows, versão 20.0 (Armonk, Nova York).

RESULTADOS

A pesquisa incluiu 100 pacientes com características neuropáticas (54 mulheres e 46 homens), com idade variando de 30 a 92 anos ($57 \pm 12,21$). A maioria dos participantes era do sexo feminino (54,0%) e tinha mais de 50 anos de idade (76,0%). Suas características demográficas gerais estão apresentadas na tabela 1.

Avaliação da dor

A intensidade da dor crônica foi de $5,99 \pm 2,46$ em média, e de $4,87 \pm 3,15$ no momento da avaliação. Os resultados mostraram

Tabela 1. Estatística descritiva dos resultados dos testes eletrofisiológicos entre os pacientes com provável dor neuropática nos membros inferiores

Resultados	n	%
EDX		
Normal	53	53,0
Neuropatia	11	11,0
Polineuropatia	26	26,0
Radiculopatia	10	10,0
CN-PREP		
Normal	38	38,0
Alterado	62	62,0
NWR		
Presente	85	85,0
Abolido	15	15,0
Total	100	100,0

EDX = estudos eletrodiagnósticos convencionais; CN-PREP = potencial evocado de eletrodos de agulha concêntricos; NWR = reflexos nociceptivos de flexão de retirada, o componente RIII foi considerado e medido. O CN-PREP foi considerado anormal quando a latência estava acima de 212 ms e/ou a amplitude estava abaixo de 8,8 μV e/ou a amplitude de N2/P2 estava deprimida em pelo menos 30% e/ou as respostas de latência estavam atrasadas em pelo menos 30 ms, em comparação com o lado normal.

interferência geral moderada ($6,01 \pm 2,81$) na funcionalidade dos indivíduos. A interferência foi mais grave nas seguintes dimensões: capacidade de caminhar ($6,63 \pm 3,04$), trabalho ($6,59 \pm 3,01$) e atividades gerais ($6,52 \pm 2,99$) (Tabela 2). Os escores médios do DN-4 e do NPSI foram $5,97 \pm 1,74$ e $31,45 \pm 23,56$, respectivamente. As dimensões do NPSI com escores médios mais altos foram “dor espontânea superficial” ($4,08 \pm 3,88$) e “parestesia/disestesia” ($4,50 \pm 3,00$, tabela 2). Os descritores de DN mais comuns foram formigamento (91%), dormência (89%) e queimação (70%).

A pontuação média geral do SF-MPQ foi de $10,11 \pm 3,53$, sendo $5,47 \pm 2,29$ para as dimensões sensoriais, $3,17 \pm 1,40$ para as afetivas e $1,46 \pm 0,58$ para as avaliativas. Os descritores de dor relatados com

Tabela 2. Estatística descritiva dos resultados dos testes eletrofisiológicos e dor relacionada ao teste entre pacientes com dor neuropática nos membros inferiores

Avaliação	n	Média (\pm DP)	Valor de p
CN-PREP – latência			
Normal	38	$187,95 \pm 22,77$	$p < 0,001$
Alterado	62	$347,65 \pm 146,18$	
CN-PREP – amplitude			
Normal	38	$37,42 \pm 14,39$	$p < 0,001$
Alterado	62	$10,87 \pm 14,01$	
CN-PREP – dor			
ENV	100	$5,14 \pm 1,18$	
NWR- dor			
ENV	100	$8,88 \pm 1,69$	

DP = desvio padrão; EDX = estudos eletrodiagnósticos convencionais; CN-PREP = potencial evocado de eletrodos de agulha concêntricos; NWR = reflexos nociceptivos de flexão de retirada, o componente RIII foi considerado e medido; ENV = Escala Numérica Verbal; CN-PREP-pain = dor relatada durante a avaliação CN-PREP; NWR-pain = dor relatada durante a avaliação NWR.

mais frequência foram incômoda (95,0%), dolorida (85,0%), persistente (84,0%), cansativa/exaustiva (82,0%), enjoativa (74,0%), espalhada (73,0%) e pungente (73,0%).

Testes eletrofisiológicos

Quarenta e sete por cento dos pacientes apresentaram EDX alterados, e o diagnóstico mais comum foi polineuropatia, seguido por neuropatia do nervo troncular e radiculopatia. O CN-PREP estava anormal em 62% da amostra (Tabela 1). Comparando os indivíduos com resultados normais e alterados de CN-PREP, a latência média da resposta N2P2 foi maior ($187,95 \pm 22,77$ ms vs. $347,65 \pm 146,18$ ms $p < 0,001$), enquanto as amplitudes foram menores ($37,42 \pm 14,39$ μ V vs. $10,87 \pm 14,01$ μ V $p < 0,001$) no último grupo (Tabela 2).

Contribuição de CN-PREP e NWR para EDX

As EDX de rotina estavam alteradas em 47% dos indivíduos com provável DN. Quando combinadas com o CN-PREP, o rendimento do diagnóstico aumentou para 69%. No entanto, ao adicionar o teste NWR, a taxa de diagnóstico positivo só aumentou para 72% (Tabela 3). Por outro lado, a intensidade da dor relatada durante o teste foi maior durante a avaliação com NWR do que com CN-PREP ($8,88 \pm 1,69$ vs. $5,14 \pm 1,18$). Além disso, enquanto nove (9%) indivíduos não toleraram essa dor e interromperam o teste, o CN-PREP foi bem tolerado por todos. Os testes não concluídos devido à intolerância do paciente foram considerados inexistentes ou abolidos porque os pesquisadores atingiram intensidades muito altas e não encontraram resposta.

Tomando os EDX como referência, a sensibilidade da CN-PREP isolada foi de 85,1% (IC 95% 71,7% a 93,8%) e sua especificidade

foi de 58,5% (IC 95% 44,1% a 71,9%). O VPP foi de 64,5% (IC 95% 51,3% a 76,3%) e o VPN foi de 81,6% (IC 95% 65,7% a 92,3%). Embora a adição do NWR ao CN-PREP (ou seja, sendo considerado um diagnóstico positivo quando o primeiro ou o segundo estavam alterados) não tenha melhorado significativamente a sensibilidade nem a especificidade, quando o NWR e o CN-PREP estavam alterados, a especificidade aumentou para 92,5% (IC 95% 81,8% a 97,9%, tabela 4).

Escalas de dor e associações de testes eletrofisiológicos

Os escores DN4 tenderam a ser mais altos entre os pacientes com EDX alterados ($p = 0,05$). Além disso, os escores de NPSI para as dimensões “dor paroxística” ($0 = 0,046$) e “dor evocada” ($p = 0,031$) foram significativamente mais altos entre aqueles com EDX alterados. Não foi observada nenhuma outra associação estatisticamente significativa entre a escala de dor e os resultados dos testes neurofisiológicos (Tabela 3).

DISCUSSÃO

O presente estudo constatou que a adição do CN-PREP aos testes de rotina atuais dos EDX, ao examinar indivíduos com provável dor neuropática em um cenário do mundo real, proporcionou maior porcentagem de resultados alterados em comparação com os EDX isolados. A adição do NWR aumentou ligeiramente o rendimento diagnóstico, mas ao custo de quase 10% dos pacientes não tolerarem o exame. A avaliação de CN-PREP demonstrou ser viável e tolerável²².

Embora a biópsia de pele com determinação da densidade de fibras nervosas intraepidérmicas e os potenciais evocados a laser sejam atualmente os padrões-ouro para a avaliação de pequenas fibras nervosas na dor neuropática periférica, restrições práticas podem limitar esses testes, especialmente em cenários economicamente restritos. Por outro lado, estudos publicados anteriormente demonstraram a utilidade do exame de potenciais evocados com eletrodo planar concêntrico para investigar a função de pequenas fibras nervosas e suas vantagens práticas para uma série de doenças^{22,28}. A maioria dessas pesquisas aplicou essa avaliação em contextos de doença controlados, restritos a algumas doenças ou apenas a voluntários saudáveis^{24,29-31}. Poucos estudos, no entanto, realizaram essa avaliação em um contexto ambulatorial com uma grande diversidade de doenças tendo como ponto comum a presença de dor neuropática.

O CN-PREP é uma ferramenta fácil de usar, barata e que pode ser acoplada a qualquer aparelho de eletroneuromiografia. Esses recursos tornam o CN-PREP uma adição potencialmente valiosa aos EDX de rotina, aumentando sua contribuição para a avaliação

Tabela 3. Rendimento diagnóstico do potencial evocado relacionado à dor com eletrodos de agulha concêntricos, estudos eletrodiagnósticos convencionais e avaliação dos reflexos nociceptivos de flexão de retirada de pacientes com suspeita de dor neuropática nos membros inferiores

Testes	n	%
Somente PREP	62	62,0
PREP + EDX	69	69,0
PREP + EDX + NWR	72	72,0
Todos os testes normais	28	28,0
Total	100	100,0

EDX = estudos eletrodiagnósticos convencionais; CN-PREP = potencial evocado relacionado à dor com eletrodos de agulha concêntricos; NWR = reflexos nociceptivos de flexão de retirada.

Exames normais = pacientes sem diagnóstico confirmado de neuropatia dos membros inferiores nos três testes.

Tabela 4. Potencial evocado relacionado à dor com eletrodos de agulha concêntricos e precisão do reflexo nociceptivo de flexão de retirada, tomando como referência os estudos eletrodiagnósticos convencionais na avaliação de pacientes com suspeita de dor neuropática.

Parâmetros	Sensibilidade % (IC 95%)	Especificidade % (IC 95%)	VPP % (IC 95%)	VPN % (IC 95%)
CN-PREP	85.1 (71,7 – 93,8)	58,5 (44,1 – 71,9)	64,5 (51,3 – 76,3)	81.6 (65.7 – 92.3)
NWR	17.0 (7,6 – 30,8)	86,8 (44,1 – 71,9)	53,3 (26,6 – 78,7)	54.1(43.0 – 65.0)
CN-PREP ou NWR	85.1 (71,7 – 93,8)	52,8 (38,6 – 66,7)	61,5 (48,6 – 73,3)	80.0(63.1 – 91.6)
CN-PREP e NWR	17.0 (7,6 – 30,8)	92,5 (81,8 – 97,9)	66,7 (34,9 – 90,1)	55.7(44.7 – 66.3)

EDX = estudos eletrodiagnósticos convencionais; CN-PREP = potencial evocado relacionado à dor com eletrodos de agulha concêntricos; NWR = reflexo de retirada nociceptiva, o componente RIII foi considerado e medido; VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo.

clínica de pacientes com suspeita de DN. O eletrodo planar concêntrico foi usado em vários estudos clínicos^{30,32-35} associado ou não a outras ferramentas de avaliação de fibras nervosas pequenas^{28,36,37}, mas, até onde os autores sabem, nenhum trabalho o comparou com o exame eletrofisiológico mais difundido em todo o mundo, a eletro-neuromiografia (EDX). Ainda é preciso determinar se os PREPs obtidos com esse tipo de estimulação são convenientes na prática diária da clínica neurofisiológica para avaliar a integridade do trato espinotalâmico. Mais estudos que abordem essa possibilidade são necessários²².

No entanto, é preciso reconhecer que o presente estudo teve algumas limitações. Foram utilizados valores normativos de referência e procedimentos de determinação de corte de diagnóstico que foram relatados anteriormente, mas que ainda não foram totalmente validados. Da mesma forma que os potenciais evocados a laser, os CN-PREPs não se beneficiam de dados normativos extensos e amplamente aceitos, como os disponíveis para EDX^{22,24,28,38}. A amostra foi de conveniência, pois nenhum dado disponível na literatura permitiria que os autores calculassem formalmente o tamanho da amostra em um cenário real de registro de pacientes que os autores estavam dispostos a aceitar. No entanto, os dados do presente estudo serão valiosos para permitir melhores estimativas dos requisitos de tamanho de amostra em estudos futuros que avaliem os CN-PREPs em ambientes reais. Embora o presente trabalho não possa ser considerado duplamente cego, os autores tiveram o cuidado de separar os pesquisadores que realizaram os EDX daqueles que realizaram os outros testes eletrofisiológicos. Isso pode ter contribuído para a confiabilidade e a validade interna dos resultados.

CONCLUSÃO

O estudo demonstrou que a adição de CN-PREPs aos estudos de EDX de rotina na avaliação clínica de pacientes com provável neuropatia é viável e pode aumentar o rendimento diagnóstico das avaliações neurofisiológicas de rotina em um cenário do mundo real. No entanto, o uso de NWR nesse contexto não parece proporcionar benefícios substanciais e pode ser menos viável devido à baixa tolerabilidade. O ganho real de sensibilidade e especificidade da combinação de CN-PREP com EDX ainda não foi determinado, pois ainda não foram realizadas comparações diretas dessa abordagem com métodos padrão-ouro utilizados para avaliar pequenas fibras nesse cenário específico em grandes amostras de pacientes.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos pacientes, aos funcionários do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo e ao IMREA, especialmente à Profa. Dra. Linamara Rizzo Batistella, por seu inestimável apoio no desenvolvimento desta pesquisa.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Lucas Martins de Exel Nunes

Análise Estatística, Coleta de Dados, Conceitualização, Gerenciamento de Recursos, Gerenciamento do Projeto, Investigação, Metodologia, Redação - Preparação do Original, Redação - Revisão e Edição

Gabriel Taricani Kubota

Redação - Revisão e Edição, Visualização

Tae Mo Chung

Investigação, Visualização

Daniel Ciampi de Andrade

Aquisição de Financiamento, Supervisão

REFERÊNCIAS

1. Sá KN, Moreira L, Baptista AF, Yeng LT, Teixeira MJ, Galhardoni R, de Andrade DC. Prevalence of chronic pain in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Pain Rep.* 2019;4(6):e779.
2. Leão Ferreira KA, Bastos TR, Andrade DC, Silva AM, Appolinario JC, Teixeira MJ, Latorre MD. Prevalence of chronic pain in a metropolitan area of a developing country: a population-based study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(12):990-8.
3. Meyer-Rosberg K, Kvarnström A, Kinnman E, Gordh T, Nordfors LO, Kristofferson A. Peripheral neuropathic pain--a multidimensional burden for patients. *Eur J Pain.* 2001;5(4):379-89.
4. England JD, Asbury AK. Peripheral neuropathy. *Lancet.* 2004;363(9427):2151-61.
5. Di Stefano G, La Cesa S, Leone C, Pepe A, Galosi E, Fiorelli M, Valeriani M, Lacerenza M, Pergolini M, Biasiotto A, Cruccu G, Truini A. Diagnostic accuracy of laser-evoked potentials in diabetic neuropathy. *Pain.* 2017;158(6):1100-7.
6. Barraza-Sandoval G, Casanova-Mollá J, Valls-Solé J. Neurophysiological assessment of painful neuropathies. *Expert Rev Neurother.* 2012;12(11):1297-309.
7. Ross MA. Electrodagnosis of peripheral neuropathy. *Neurol Clin.* 2012;30(2):529-49.
8. Novello BJ, Pobre T. Electrodiagnostic evaluation of peripheral neuropathy. *StatPearls.* 2022;3.
9. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DLH, Bouhassira D, Cruccu G, Freeman R, Hansson P, Nurmikko T, Raja SN, Rice ASC, Serra J, Smith BH, Treede RD, Jensen TS. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain.* 2016;157(8):1599-606.
10. Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain.* 1987;30(2):191-7.
11. Ferreira KASL, de Andrade DC, Teixeira MJ. Development and validation of a Brazilian version of the short-form McGill pain questionnaire (SF-MPQ). *Pain Manag Nurs.* 2013;14(4):210-9.
12. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singap.* 1994;23(2):129-38.
13. Ferreira KA, Teixeira MJ, Mendonza TR, Cleeland CS. Validation of brief pain inventory to Brazilian patients with pain. *Support Care Cancer.* 2011;19(4):505-11.
14. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schlup H, Lantéri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaute E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain.* 2005;114(1-2):29-36.
15. Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, Kaziyama VM, Ferreira KA, Souza I, Teixeira MJ, Bouhassira D, Baptista AF. Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. *J Pain.* 2010;11(5):484-90.
16. de Andrade DC, Ferreira KA, Nishimura CM, Yeng LT, Batista AF, de Sá K, Araujo J, Stump PR, Kaziyama HH, Galhardoni R, Fonoff ET, Ballester G, Zakka T, Bouhassira D, Teixeira MJ. Psychometric validation of the Portuguese version of the Neuropathic Pain Symptoms Inventory. *Health Qual Life Outcomes.* 2011;9:107.
17. Reid KJ, Harker J, Bala MM, Truysers C, Kellen E, Bekkering GE, Kleijnen J. Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(2):449-62.
18. Weber RJ, Reid KJ. Técnicas básicas de avaliação da condução nervosa. In: Pease WS, Lew HL, Johnson EW, editors. *Eletromiografia Prática*. Rio de Janeiro: Editora Dilivros; 2008. 31-68p.
19. Carneiro Filho A, Carneiro AP, Vaz C J N, Cruz MW, Coelho R, Scola RH. Eletro-neuromiografia e Potenciais Evocados. Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica e Sociedade Brasileira de Medicina Física e Reabilitação. 2008.
20. Brownell AA, Bromberg MB. Electrodiagnostic assessment of peripheral neuropathies. *Semin Neurol.* 2010;30(4):416-24.
21. Katsarava Z, Ayzenberg I, Sack F, Limmroth V, Diener HC, Kaube H. A novel method of eliciting pain-related potentials by transcutaneous electrical stimulation. *Headache.* 2006;46(10):1511-7.
22. Lefaucheur JP, Ahdab R, Ayache SS, Lefaucheur-Ménard I, Rouie D, Tebbal D, Neves DO, Ciampi de Andrade D. Pain-related evoked potentials: a comparative study between electrical stimulation using a concentric planar electrode and laser stimulation using a CO2 laser. *Neurophysiol Clin.* 2012;42(4):199-206.
23. Kaube H, Katsarava Z, Käufer T, Diener HC, Ellrich J. A new method to increase nociception specificity of the human blink reflex. *Clin Neurophysiol.* 2000;111(3):413-6.
24. Oh KJ, Kim SH, Lee YH, Kim JH, Jung HS, Park TJ, Park J, Shinn JM. Pain-related evoked potential in healthy adults. *Ann Rehabil Med.* 2015;39(1):108.

25. Willer JC. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain*. 1977;3(1):69-80.
26. García-Larrea L, Charles N, Sindou M, Mauguière F. Flexion reflexes following anterolateral cordotomy in man: dissociation between pain sensation and nociceptive reflex RIII. *Pain*. 1993;55(2):139-49.
27. García-Larrea L, Sindou M, Mauguière F. Nociceptive flexion reflexes during analgesic neurostimulation in man. *Pain*. 1989;39(2):145-56.
28. Lefaucheur JP. Clinical neurophysiology of pain. *Handb Clin Neurol*. 2019;161:121-48.
29. Üçeyler N, Zeller D, Kahn AK, Kewenig S, Kittel-Schneider S, Schmid A, Casanova-Molla J, Reiners K, Sommer C. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain*. 2013;136(Pt 6):1857-67.
30. Obermann M, Yoon MS, Eise D, Maschke M, Kaube H, Diener HC, Katsarava Z. Impaired trigeminal nociceptive processing in patients with trigeminal neuralgia. *Neurology*. 2007;69(9):835-41.
31. Treede RD, Lorenz J, Baumgärtner U. Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiol Clin*. 2003;33(6):303-14.
32. Katsarava Z, Yaldizli Ö, Voulkoudis C, Diener HC, Kaube H, Maschke M. Pain related potentials by electrical stimulation of skin for detection of small-fiber neuropathy in HIV. *J Neurol*. 2006;253(12):1581-4.
33. Mueller D, Obermann M, Koeppen S, Kavuk I, Yoon MS, Sack F, Diener HC, Kaube H, Katsarava Z. Electrically evoked nociceptive potentials for early detection of diabetic small-fiber neuropathy. *Eur J Neurol*. 2010;17(6):834-41.
34. Obermann M, Katsarava Z, Esser S, Sommer C, He L, Selter L, Yoon MS, Kaube H, Diener HC, Maschke M. Correlation of epidermal nerve fiber density with pain-related evoked potentials in HIV neuropathy. *Pain*. 2008;138(1):79-86.
35. Yoon MS, Obermann M, Dockweiler C, Assert R, Canbay A, Haag S, Gerken G, Diener HC, Katsarava Z. Sensory neuropathy in patients with cryoglobulin negative hepatitis-C infection. *J Neurol*. 2011 Jan;258(1):80-8.
36. Beissner F, Brandau A, Henke C, Felden L, Baumgärtner U, Treede RD, Oertel BG, Lötsch J. Quick discrimination of A(delta) and C fiber mediated pain based on three verbal descriptors. *PLoS One*. 2010;5(9).
37. Hansen N, Kahn AK, Zeller D, Katsarava Z, Sommer C, Üçeyler N. Amplitudes of pain-related evoked potentials are useful to detect small fiber involvement in painful mixed fiber neuropathies in addition to quantitative sensory testing - an electrophysiological study. *Front Neurol*. 2015;6:244.
38. Vartiainen N, Perchet C, Magnin M, Creac'h C, Convers P, Nighoghossian N, Mauguière F, Peyron R, Garcia-Larrea L. Thalamic pain: anatomical and physiological indices of prediction. *Brain*. 2016;139(Pt 3):708-22.