

Dor Central e Acidente Vascular Cerebral: Uma Breve Revisão Narrativa

Central Pain and Stroke: A Short Narrative Review

Maria Sofia Ramos¹ (<https://orcid.org/0000-0003-1281-6595>), Paulo Reis-Pina^{2,3} (<https://orcid.org/0000-0002-4665-585X>)

Resumo:

Introdução: A dor pode ser uma sequela de um acidente vascular cerebral (AVC), sendo frequentemente subvalorizada, limitando a qualidade de vida do doente. Este trabalho teve como objetivo fazer uma revisão narrativa sobre a dor central (DC) pós-AVC, incluindo a sua definição, prevalência, apresentação clínica, diagnóstico, fisiopatologia e tratamento.

Métodos: Realizou-se uma pesquisa na PubMed® procurando artigos em Português ou Inglês, com texto completo, relatando investigação humana em adultos, utilizando os termos “central AND pain AND post stroke”. Foram incluídos 33 artigos nesta revisão narrativa.

Discussão: A DC pós-AVC é uma síndrome dolorosa neuropática consequente da agressão ao sistema nervoso central, caracterizada por dor e alterações sensitivas (como alodínia e hiperalgesia). Tem uma prevalência variável de 5% a 50% (no AVC talâmico), sendo frequentemente subdiagnosticada e subtratada. O seu tratamento inclui fármacos como antidepressivos e anticonvulsivantes, assim como uma abordagem não farmacológica adjuvante. A abordagem cirúrgica destina-se a casos refratários.

Conclusão: O tratamento da DC pós-AVC é desafiante e implica uma abordagem individualizada. Estudos futuros poderão esclarecer a fisiopatologia da DC, definir critérios de diagnóstico e reunir evidência que permita um tratamento mais eficaz.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral; Dor Neuropática; Hiperalgesia; Percepção da Dor; Sensibilização do Sistema Nervoso Central.

Abstract:

Introduction: Pain can be a sequel of a stroke, and is often undervalued, limiting the patient's quality of life. This study aimed to make a narrative review on central post stroke pain (CPSP) including its definition, prevalence, clinical presentation, diagnosis, pathophysiology, and treatment.

Methods: A search was performed on PubMed® looking for articles in Portuguese or English, with full text, about human research, in adults, using the terms “central” and “pain” and

“post stroke”. Thirty-three articles were included in this narrative review.

Discussion: CPSP is a neuropathic pain syndrome resulting from an insult to the central nervous system. It is characterized by pain and sensory abnormalities, such as allodynia and hyperalgesia. Prevalence varies from 5% to 50% (thalamic stroke) and it is often underdiagnosed and undertreated. Treatment includes mainly antidepressants and anticonvulsants, and a non-pharmacological approach. The surgical approach is intended for refractory cases.

Conclusion: Management of CPSP is challenging and requires an individualized approach. Future studies may clarify CPSP's pathophysiology, define clear diagnostic criteria, and collect evidence that allows a more effective treatment.

Keywords: Central Nervous System Sensitization; Hyperalgesia; Neuralgia; Pain Perception; Stroke.

Introdução

O acidente vascular cerebral (AVC) é caracterizado por um défice neurológico decorrente de uma lesão aguda, de causa vascular, do sistema nervoso central (SNC).¹

A dor é uma sequela frequentemente subvalorizada, existindo em aproximadamente 38% dos doentes no momento do AVC, mas em 46% dos casos surge seis meses depois do evento agudo.² A dor pós-AVC pode ser categorizada em dois tipos: i) dor desencadeada por mecanismos periféricos, como a dor secundária a espasticidade, a omalgia e outros quadros de dor musculoesquelética; e ii) dor central (DC), sobre a qual se debruça esta revisão.³⁻⁵

Processo de revisão da literatura

Foram pesquisados artigos na PubMed® publicados de dezembro 2009 a dezembro 2019, em Português ou Inglês, com texto completo, relatando investigação humana em adultos, utilizando os termos “central AND pain AND post stroke”. Foram identificados 73 artigos, sendo excluídos cinco. Dos 68 escrutinados, foram excluídos 19. Dos 49 elegíveis, foram excluídos 15. Foram incluídos 33 artigos nesta revisão narrativa (Fig. 1).

Definição de Dor Central após Acidente Vascular Cerebral

A DC pós-AVC é uma síndrome dolorosa neuropática que ocorre como consequência direta de uma lesão isquêmica do SNC, afetando a área corporal correspondente à lesão

¹Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

²Unidade de Cuidados Paliativos, Casa de Saúde da Idanha, Sintra, Portugal.

³Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

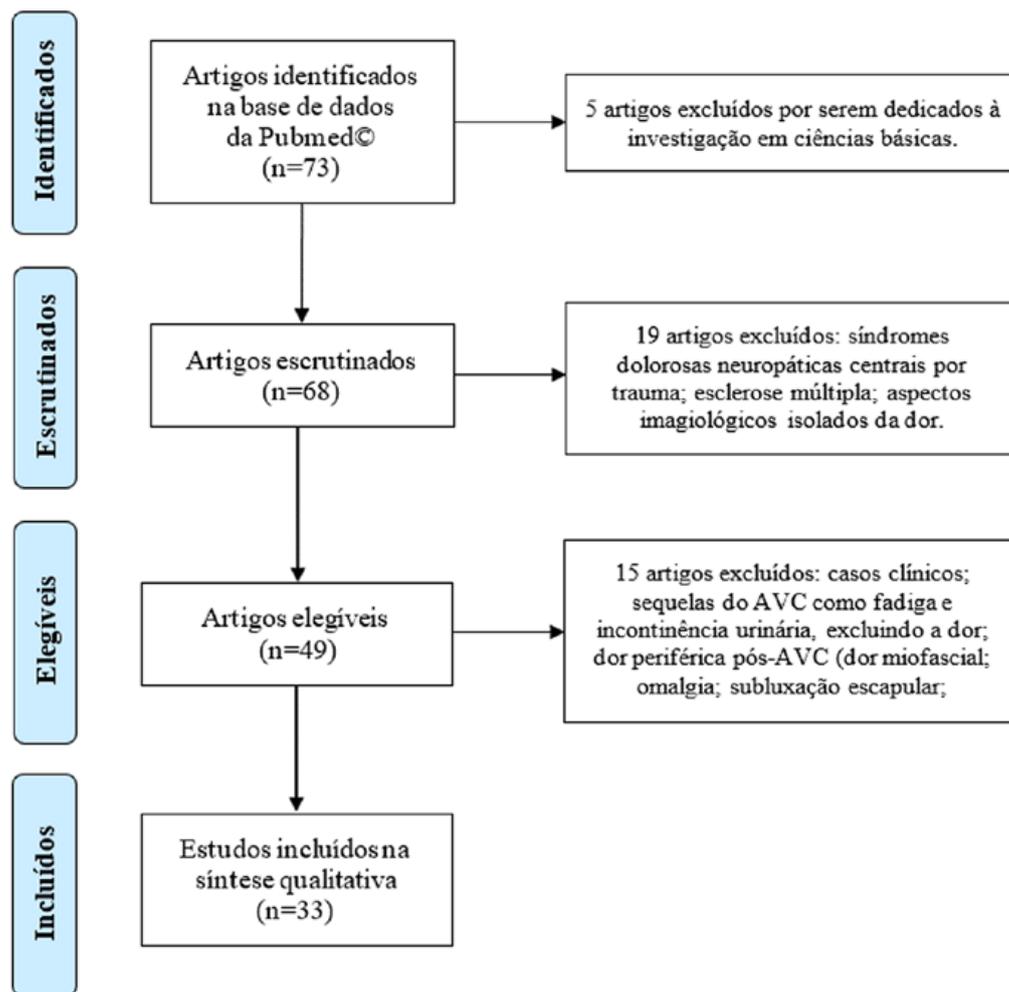


Figura 1: Fluxograma do processo de revisão da literatura.

cerebrovascular.^{1,6} A DC é caracterizada por dor e alterações sensitivas como alodínia e hiperalgesia. Como se pode verificar adiante, tratando-se de um diagnóstico de exclusão, outras causas de dor neuropática periférica, nociceptiva ou psicogénica devem ser excluídas.⁷

Prevalência da Dor Central após Acidente Vascular Cerebral

O maior estudo de prevalência de DC pós-AVC, o PRO-FESS (*Prevention Regimen for Effectively avoiding Second Stroke*) – um estudo aleatorizado e controlado que incluiu 695 centros, 35 países e 20 332 doentes, dos quais 15 754 elegíveis, – mostrou que 10,6% doentes desenvolveu DC pós-AVC.⁶ Outras investigações revelaram que a DC ocorre em aproximadamente 5%-11% dos doentes que sofreram um AVC, aumentando esta prevalência para 18% nos casos com deficiência sensitiva, até 50% nos doentes com AVC talâmico.^{2,8} Não existem diferenças de prevalência em doentes que sofreram AVC isquémicos ou hemorrágicos (associados a hemorragia intracerebral ou subaracnoideia).³ Outros estudos encontraram prevalências de DC pós-AVC mais elevadas,

variando entre 25% a 42%.⁹ Em Portugal existem poucos estudos sobre a prevalência da DC pós-AVC.

Os doentes mais jovens (idade média de 60 anos), do sexo feminino (62% dos casos de DC pós-AVC), fumadores, com antecedentes de depressão e com AVC de maior gravidade, parecem ter uma maior predisposição para o desenvolvimento de DC.^{2,6,10,11}

Apresentação Clínica da Dor Central após Acidente Vascular Cerebral

É consensual que a DC pós-AVC é uma síndrome que pode passar despercebida, a menos que os sintomas sejam ativamente questionados pelo médico assistente.¹² Note-se que as alterações neurológicas concomitantes (como afasia, síndrome de negligência ou demência) podem dificultar a identificação e caracterização da DC pós-AVC.⁴

A DC pós-AVC não tem sinais ou sintomas patognómicos.⁷ A dor tem características semelhantes às que costumam existir nas síndromes dolorosas neuropáticas periféricas, sendo geralmente descrita como uma sensação de queimadura, facada, picada, aperto ou, menos comumente, como

um choque elétrico, frio doloroso ou prurido (considerado equivalente à dor).^{1,2,13} A DC distribui-se mais frequentemente nas extremidades superiores, podendo atingir ainda as extremidades inferiores, a face, ou o hemicorpo completo; localizando-se sempre no lado afetado pelo AVC.^{2,13}

Além das características acima descritas, a DC acompanha-se, em aproximadamente 85% dos doentes, de alodínia (sensação de dor em resposta a um estímulo não doloroso) e/ou hiperalgesia (sensação de dor exagerada em resposta a um estímulo doloroso de reduzida intensidade).¹⁴

A intensidade da dor é variável, agravando com estímulos externos ou internos, como movimento, toque, frio ou *stress* emocional, aliviando com o repouso e as atividades distrativas.¹ A DC pode apresentar-se como: i) contínua ou paroxística, com episódios curtos sem dor, durando apenas algumas horas; ii) espontânea ou evocada; ou iii) uma combinação daquelas.^{2,11,13} A dor espontânea aparece em 85% dos doentes; quando evocada é precipitada por movimentos, frio ou contato com água.^{2,4}

A DC pós-AVC, sobretudo se subtratada ou refratária ao tratamento, está ainda associada a um maior declínio cognitivo e funcional¹¹; a alterações de humor (em 87% dos doentes), ao aumento do risco de depressão grave e suicídio⁴; e a perturbações do sono (em 50% dos doentes).³ Tem, portanto, um impacto negativo na qualidade de vida destes doentes, prejudicando ainda a sua adesão e o seu desempenho nos programas de reabilitação.¹⁵

Diagnóstico da Dor Central após Acidente Vascular Cerebral

A história clínica e exame objetivo, com especial enfoque na completa avaliação da sensibilidade dolorosa, revelam-se essenciais para o diagnóstico de DC. Os exames complementares, como a ressonância magnética nuclear, auxiliam na confirmação e localização da lesão do SNC. Outros exames, como a eletroneuromiografia, podem ajudar no diagnóstico diferencial com a dor neuropática de origem periférica.⁷

Recentemente, o grupo de estudo de taxonomia da dor da “American Pain Society” descreveu seis critérios cumulativos que devem estar presentes para estabelecer o diagnóstico de DC pós-AVC, a saber:¹⁶

- 1) história clínica fortemente sugestiva de AVC (com presença de déficit neurológico de causa cerebrovascular que persistiu >24 horas) ou existência de exames complementares documentando um AVC;
- 2) dor contínua ou recorrente após um AVC, com início da dor após o evento agudo ou no período até aos 12 meses pós-AVC;
- 3) duração da dor de três meses, pelo menos;
- 4) a dor é descrita na área do corpo afetada pela lesão do AVC;
- 5) a dor está associada a alterações sensoriais, com uma distribuição plausível do ponto de vista neuroanatômico,

com presença de, pelo menos, um sinal sensorial positivo (por exemplo, alodínia dinâmica mecânica ou evocada pelo frio) ou um sinal sensorial negativo (por exemplo, limiares aumentados perante o frio ou o calor, ou sensação diminuída ao toque, picada ou estímulo térmico);

- 6) não há outro diagnóstico que possa explicar melhor a presença de dor.

Fisiopatologia da Dor Central após Acidente Vascular Cerebral

A DC pós-AVC foi inicialmente designada como síndrome de Dejerine-Roussy, em honra dos neurologistas franceses que descreveram, inicialmente, o quadro de DC decorrente de AVC talâmicos. Por este motivo, esta DC é também denominada de dor talâmica.³ O tálamo desempenha um papel substancial em alguns doentes com DC, seja como gerador de dor, seja pelo processamento anormal da via de dor ascendente.⁷ A excitabilidade aumentada dos núcleos talâmicos pode significar uma adaptação inadequada da plasticidade homeostática devido à perda de aferências ascendentes do feixe espinhotalâmico.⁷ A desafereciação, a perda de neurónios inibidores gabaérgicos e a ativação microglial foram sugeridas como contribuintes das mudanças talâmicas ocorridas após uma lesão do SNC.⁷ Contudo, é hoje aceite que uma lesão em qualquer componente do feixe espinhotalamocortical pode causar DC pós-AVC, sendo o enfarte talâmico responsável por apenas 25%-33% dos casos.^{3,4} Esta via é responsável pela transmissão dos estímulos de dor e temperatura, pelo que a ausência de alterações na sensação algica e/ou térmica praticamente exclui a DC.^{3,4} A perda sensitiva associada a lesões do feixe espinhotalamocortical não é suficiente para o surgimento de DC.^{3,4} Diversas teorias procuram explicar esta síndrome.

No SNC existe um equilíbrio entre os sistemas de facilitação e de inibição da dor, incluindo interações entre os núcleos do tronco cerebral (o núcleo ventromedial da medula e a substância cinzenta periaquedutal) e a medula espinhal e os circuitos supraspinais talamocorticais.⁷ A “teoria da desinibição” defende que uma lesão ao nível do feixe espinhotalâmico lateral pode causar uma desinibição do espinhotalâmico medial, ao interromper a sinalização inibitória entre estas duas vias, dependente do ácido gama-aminobutírico, com consequente dor.^{3,10} Após um AVC, as alterações plásticas das vias somatossensoriais e de dor ocorrem possivelmente no sistema lateral “discriminatório” da dor.⁷

A “teoria da hipersensibilidade” defende que a deservação dos axónios do feixe espinhotalâmico, na sequência de um AVC, resulta na facilitação da ativação neuronal, causando dor.³ Uma lesão do SNC origina alterações anatómicas, neuroquímicas, excitotóxicas e inflamatórias que podem desencadear um aumento da excitabilidade neuronal.⁷ Combinada com uma perda de inibição e maior facilitação, esta excitabilidade aumentada pode implicar uma sensibilização central

que pode explicar a cronicidade da dor.⁷ Este mecanismo é apoiado pelo fato de muitos fármacos disponíveis para o tratamento da DC, em parte, diminuírem a hiperexcitabilidade neuronal.^{12,17} A dor espontânea que ocorre na dor pós-AVC pode estar associada à hiperexcitabilidade ou a descargas espontâneas em neurónios desafiados localizados no tálamo ou no córtex.⁷

Outra hipótese aventada para a dor pós-AVC reside nas alterações funcionais do feixe espinotalâmico. As perturbações das sensações dolorosa e térmica são habituais em doentes com DC pós-AVC, estando normalmente associadas a uma lesão do feixe espinotalâmico.⁷ As hipersensibilidades à picada e aos estímulos térmicos (o frio, particularmente) são comuns em doentes com dor pós-AVC, o que pode indicar uma hiperexcitabilidade e uma atividade contínua do feixe espinotalâmico.⁷

Em suma, um desequilíbrio entre os mecanismos facilitadores e inibidores das vias espinotalâmicas e talâmocorticais pode culminar no surgimento de DC.¹⁰ Porém, mais estudos são necessários para fortalecer a evidência dos fenómenos fisiopatológicos que sustentam a dor pós-AVC.¹

Tratamento da Dor Central após Acidente Vascular Cerebral

A DC pós-AVC é difícil de tratar. Estima-se que menos de 25% dos doentes recebe um tratamento adequado.⁹

Na prática clínica, o tratamento implica frequentemente um processo de tentativa-erro até que o alívio sintomático seja atingido, com recurso a combinações de diferentes fármacos e a medidas não farmacológicas.

O controlo completo da dor é, contudo, raramente obtido.⁷ Torna-se, portanto, de elevada importância informar o doente que o alívio sintomático poderá ser alcançado gradualmente, consoante o ajuste posológico dos fármacos. É também fundamental alertar o doente que o intuito do tratamento é reduzir a dor e o seu impacto na qualidade de vida, podendo não ser possível erradicar completamente os sintomas.¹⁷ Efetivamente, uma ligeira redução na intensidade da dor (dois pontos ou 30% numa escala de autoavaliação numérica de 0-10) está relacionada com uma melhoria clinicamente significativa, independentemente da intensidade inicial da dor.¹⁸

A abordagem destes doentes deve incluir o tratamento dos sintomas e comorbilidades associados à DC, como as perturbações do humor e do sono.¹⁷ Uma intervenção psicossocial pode ser considerada junto destes doentes, estando associada ao desenvolvimento de competências para lidar com a dor, à reversão de comportamentos perniciosos (como a inatividade) e a uma melhor adesão ao tratamento analgésico.³

Farmacoterapia

1. ANTIDEPRESSIVOS

A amitriptilina, um antidepressivo tricíclico, é considerada

um fármaco de primeira linha no tratamento da DC, com a necessidade de uma titulação lenta até, pelo menos, 75 mg/dia. Os efeitos adversos anticolinérgicos são frequentemente pouco tolerados pelos doentes mais idosos.^{18,19} Entre os efeitos adversos destacam-se a xerostomia, a retenção urinária e a obstipação; mas devem ser considerados outros efeitos potencialmente mais graves, tais como a hipotensão ortostática e as alterações do ritmo cardíaco.^{19,20}

Uma possível alternativa reside nos inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina, tais como a duloxetine, que apesar de não terem ainda a sua eficácia estabelecida na DC, poderão ser uma opção mais segura no contexto de doença cardíaca associada.⁷

Os inibidores seletivos de recaptação da serotonina, de uma forma geral, não parecem ser eficazes no alívio da DC.³ Excecionalmente, um estudo revela uma eficácia moderada associada à fluvoxamina (125 mg/dia), caso seja iniciada no ano precedente ao AVC.²¹

2. ANTICONVULSIVANTES

Nesta classe farmacológica incluem-se diferentes fármacos que são adjuvantes do tratamento da dor e que atuam através de vários mecanismos, mormente a redução da hiperexcitabilidade neuronal.²²

O papel da pregabalina não é consensual, sendo os resultados escassos ou conflituosos.^{18,21,23} Num estudo multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo e paralelo, de 13 semanas, com doentes com DC pós-AVC, foram administradas doses de 150-600 mg/dia de pregabalina e constatou-se que as reduções da dor não diferiram significativamente entre os grupos.²⁴ A pregabalina estava associada a uma melhoria do sono e da ansiedade, existindo uma impressão clínica global de melhoria com este anticonvulsivante.²⁴

O uso de lamotrigina é controverso. Por um lado, há estudos que associam a lamotrigina a uma melhoria clinicamente significativa da DC, em doses de 200-400 mg/dia, sendo geralmente bem tolerada pelos doentes.¹⁸ Por outro lado, numa revisão Cochrane da literatura que incluiu 11 estudos e 1511 participantes, mas apenas com um estudo sobre DC pós-AVC, o papel da lamotrigina foi considerado pouco significativo no tratamento da dor neuropática.²⁵

O papel do levetiracetam também não é unânime.^{17,26} Numa revisão Cochrane que incluiu seis estudos, com 344 doentes com diferentes tipos de dor neuropática, incluindo a DC pós-AVC, o levetiracetam (2000-3000 mg/dia) não foi superior ao placebo no tratamento da dor, durante 4-14 semanas de seguimento. O levetiracetam esteve associado a um aumento dos efeitos adversos e à suspensão do fármaco devido a efeitos intoleráveis.²⁷

A carbamazepina não é eficaz na DC pós-AVC quando comparada com a amitriptilina ou o placebo.^{17,26} Da mesma forma, o topiramato não revelou ser eficaz no alívio

sintomático da DC.^{17,26} A gabapentina, que é amplamente utilizada com eficácia noutras síndromes neuropáticas, carece de mais investigação no âmbito da DC.^{19,21} O mesmo se aplica a outros anticonvulsivantes, como a fenitoína ou a zonisamida, para os quais a evidência é escassa ou conflitua.^{18,21}

3. OUTROS FÁRMACOS

Os anti-inflamatórios não-esteroides e os analgésicos não opioides não parecem ser eficazes no alívio da DC.^{3,7,17} Apesar de os opioides também serem considerados ineficazes no tratamento da DC, os estudos revelam que a morfina poderá ser útil no alívio da alodínia e das alterações de percepção térmica associadas à DC; todavia, nem sempre o tratamento com morfina é bem tolerado pelos doentes.^{3,7,17}

Relativamente à corticoterapia, apenas um pequeno estudo retrospectivo relatou uma redução da DC com um curso de metilprednisolona (24 mg no primeiro dia, decrescendo 4 mg/dia subsequentemente); contudo, não existem estudos prospetivos que apoiem este dado.^{11,21}

A lidocaína intravenosa e a cetamina poderão também ser eficazes no alívio agudo da DC; todavia, apenas alguns casos pontuais suportam esta evidência, sendo necessários mais estudos para concluir a sua eficácia na DC.¹¹

Adicionalmente, note-se que não existe atualmente evidência que favoreça a profilaxia farmacológica da DC pós-AVC.¹¹

Tratamento Não Farmacológico

1. CIRURGIA

Dada a refratariedade da DC, vários procedimentos cirúrgicos ou radiocirúrgicos foram propostos na tentativa de interromper a sinalização nociceptiva patológica, nomeadamente: rizotomia, simpatectomia, talamotomia, lobotomia frontal, cingulotomia, entre outros.^{17,18} A eficácia destes procedimentos na DC pós-AVC não foi demonstrada, estando associados quer a uma recidiva da dor ao fim de meses a anos, quer a uma morbimortalidade significativa, pelo que a sua utilização não é atualmente recomendada.^{17,18}

2. NEUROESTIMULAÇÃO

Várias terapias de neuroestimulação foram avaliadas para o tratamento de casos resistentes de DC pós-AVC.

A estimulação cerebral profunda é um método de neuromodulação invasivo que, com a implantação de elétrodos no tálamo ventral posterior (sensorial), na cápsula interna ou na substância cinzenta periventricular, permite aliviar a DC em 25% a 70% dos doentes.^{3,7,17} Os resultados são, contudo, bastante variáveis entre os doentes e menos satisfatórios do que na dor de origem periférica.^{3,7,17,28}

A estimulação da medula espinhal é um método de neuromodulação invasivo que pode reduzir a DC, sobretudo em doentes jovens e em casos de AVC não-talâmico,

sendo que o alívio da dor pode permanecer por mais de 12 meses.²⁹

A estimulação do córtex motor é também um método invasivo, com eficácia reportada de cerca de 50% na DC, aumentando para 77% se os potenciais evocados somatossensoriais forem utilizados para confirmar a correta colocação dos elétrodos.¹¹ Noutros estudos, com seguimentos variando de doze meses a seis anos, mais de metade dos doentes (54%) teve uma redução da dor de 50%-80%, sendo os resultados superiores nas síndromes talâmicas.³⁰

A estimulação do córtex somatossensitivo (giro pós-central) não está associada a um alívio da DC.¹⁴

A estimulação supraespinhal, apesar da sua indicação para a DC e para a nevralgia do trigêmeo em quadros refratários, carece de mais estudos para documentar a sua utilização.²⁸ Os mecanismos subjacentes a este efeito benéfico não estão totalmente esclarecidos, podendo estar relacionados com um aumento do fluxo sanguíneo e/ou um aumento da libertação de opioides endógenos em várias áreas cerebrais, incluindo o tálamo, a ínsula, o sistema límbico, entre outros.^{1,7,31} Estes são responsáveis pela percepção da dor e pelos aspetos emocionais associados.

Considerando o benefício e os riscos, todos os métodos invasivos atrás mencionados não estão atualmente recomendados, devendo ser reservados para a última linha de tratamento, em casos selecionados e efetuados em centros especializados.¹⁷

Em alternativa, são propostos os métodos não invasivos e mais seguros, tais como a estimulação transcraniana por corrente contínua e a estimulação transcraniana magnética. Estas, quando dirigidas ao córtex motor primário, estão associadas a uma melhoria clinicamente significativa da DC, por curto a médio prazo.^{32,33} Adicionalmente, alguns autores sugerem que o resultado da terapia com estimulação transcraniana magnética do córtex motor pode ser usado como preditor da eficácia da estimulação (invasiva) do córtex motor.^{7,31} Note-se que mais estudos são necessários para determinar a viabilidade clínica destas técnicas e para estabelecer os seus modos de execução, que são muito variáveis entre os estudos publicados, nomeadamente o local exato de estimulação, a frequência e a duração do estímulo, a frequência das sessões, entre outros.³³

Conclusão

A DC é uma possível sequela do AVC e tem um impacto importante na qualidade de vida dos doentes. A DC pós-AVC é frequentemente subdiagnosticada e de difícil tratamento, implicando uma abordagem flexível e individualizada, combinando métodos farmacológicos e não farmacológicos. É necessária mais evidência científica de modo a clarificar a fisiopatologia subjacente, melhor definir os critérios de diagnóstico, e permitir um adequado controlo sintomático e tratamento da DC pós-AVC. ■

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Paulo Reis Pina – paulopina@medicina.ulisboa.pt

Internista, Casa de Saúde da Idanha, Sintra, Portugal

Rua Bento Menni, nº 8, 2605-077, Belas

Received / Recebido: 07/07/2021

Accepted / Aceite: 19/10/2021

Publicado / Published: 18 de junho de 2021

REFERENCES

- Akyuz G, Kuru P. Central post stroke pain: what is happening in the central nervous system? *Am J Phys Med Rehabil.* 2016;95:618-27.
- Hansen AP, Marcussen NS, Klit H, Andersen G, Finnerup NB, Jensen TS. Pain following stroke: a prospective study. *Eur J Pain.* 2012;16:1128-36.
- Oh H, Seo W. Central post-stroke pain. *Pain Manag Nurs.* 2015;16:804-18.
- Delpont B, Blanc C, Osseyby GV, Hervieu-Begue M, Giroud M, Bejot Y. Pain after stroke: A review. *Rev Neurol.* 2018;174:671-4.
- Seifert CL, Mallar Chakravarty M, Sprenger T. The complexities of pain after stroke – a review with a focus on central post-stroke pain. *Pain Pract.* 2013;55:1-10.
- O'Donnell MJ, Diener HC, Sacco RL, Panju AA, Vinisko R, Yusuf S. Chronic pain syndromes after ischemic stroke: PRoFESS trial. *Stroke.* 2013;44:1238-43.
- Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol.* 2009;8:857-68.
- Klit H, Finnerup NB, Overvad K, Andersen G, Jensen TS. Pain following stroke: a population-based follow-up study. *PLoS One.* 2011;6:e27607. doi: 10.1371/journal.pone.0027607.
- Paolucci S, Iosa M, Toni D, Barbanti P, Bovi P, Cavallini A, et al. Prevalence and time course of post-stroke pain: a multicenter prospective hospital-based study. *Pain Med.* 2016;17:924-30.
- Osama A, Abo Hagar A, Elkholy S, Negm M, Abd El-Razek R, Orabi M. Central post-stroke pain: predictors and relationship with magnetic resonance imaging and somatosensory evoked potentials. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.* 2018;54:40.
- Harno H, Haapaniemi E, Putaala J, Haanpaa M, Makela JP, Kalso E, et al. Central poststroke pain in young ischemic stroke survivors in the Helsinki Young Stroke Registry. *Neurology.* 2014;83:1147-54.
- Harrison RA, Field TS. Post stroke pain: identification, assessment, and therapy. *Cerebrovasc Dis.* 2015;39:190-201.
- Bashir AH, Abdullahi A, Abba MA, Mukhtar NB. Central poststroke pain: its profile among stroke survivors in Kano, Nigeria. *Behav Neurol.* 2017;2017:9318597.
- Singer J, Conigliaro A, Spina E, Law SW, Levine SR. Central poststroke pain: A systematic review. *Int J Stroke.* 2017;12:343-55.
- Sahin-Onat S, Unsal-Delialioğlu S, Kulaklı F, Ozel S. The effects of central post-stroke pain on quality of life and depression in patients with stroke. *J Phys Ther Sci.* 2016;28:96-101.
- Widerström-Noga E, Loeser JD, Jensen TS, Finnerup NB. AAPT diagnostic criteria for central neuropathic pain. *J Pain.* 2017;18:1417-26.
- Kim JS. Pharmacological management of central post-stroke pain: a practical guide. *CNS Drugs.* 2014;28:787-97.
- Watson JC, Sandroni P. Central neuropathic pain syndromes. *Mayo Clin Proc.* 2016;91:372-85.
- Flaster M, Meresh E, Rao M, Biller J. Central poststroke pain: current diagnosis and treatment. *Top Stroke Rehabil.* 2013;20:116-23.
- Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015:CD008242.
- Treister AK, Hatch MN, Cramer SC, Chang EY. Demystifying Poststroke Pain: From Etiology to Treatment. *PM R.* 2017;9:63-75.
- Siniscalchi A, Gallelli L, De Sarro G, Malferrari G, Santangelo E. Antiepileptic drugs for central post-stroke pain management. *Pharmacol Res.* 2012;65:171-5.
- Attal N. Is pregabalin ineffective in poststroke pain? *Pain.* 2011;152:969-70.
- Kim JS, Bashford G, Murphy TK, Martin A, Dror V, Cheung R. Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain. *Pain.* 2011;152:1018-23.
- Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Lamotrigine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;CD006044.
- Jungehulsing GJ, Israel H, Safar N, Taskin B, Nolte CH, Brunecker P, et al. Levetiracetam in patients with central neuropathic post-stroke pain - a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Neurol.* 2013;20:331-7.
- Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Lunn MP. Levetiracetam for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014:CD010943.
- Parmar VK, Gee L, Smith H, Piltits JG. Spinal stimulation for treatment of refractory pain. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014;123:155-63.
- Tanei T, Kajita Y, Takebayashi S, Aoki K, Nakahara N, Wakabayashi T. Predictive factors associated with pain relief of spinal cord stimulation for central post-stroke pain. *Neurol Med Chir.* 2019;59:213-21.
- Sokal P, Harat M, Zielinski P, Furtak J, Paczkowski D, Rusinek M. Motor cortex stimulation in patients with chronic central pain. *Adv Clin Exp Med.* 2015;24:289-96.
- Zhang X, Zhu H, Tao W, Li Y, Hu Y. Motor cortex stimulation therapy for relief of central post-stroke pain: a retrospective study with neuropathic pain symptom inventory. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2018;96:239-43.
- Bae SH, Kim GD, Kim KY. Analgesic effect of transcranial direct current stimulation on central post-stroke pain. *Tohoku J Exp Med.* 2014;234:189-95.
- Ramger BC, Bader KA, Davies SP, Stewart DA, Ledbetter LS. Effects of Non-Invasive Brain Stimulation on Clinical Pain Intensity and Experimental Pain Sensitivity Among Individuals with Central Post-Stroke Pain: A Systematic Review. *J Pain Res.* 2019;12:3319-29.