



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Sofia Seabra Gomes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Stem Cells: A Novel Therapy for Neuropathic Pain” referentes à Unidade Estágio Curricular, sob a orientação do Dr. Nuno Silvério, da Dra. Andreia Mouro da Fonseca, da Dra. Maria do Carmo Moço e da Professora Doutora Alexandrina Ferreira Mendes, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Sofia Seabra Gomes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Stem Cells: A Novel Therapy for Neuropathic Pain” referentes à Unidade Estágio Curricular, sob a orientação do Dr. Nuno Silvério, da Dra. Andreia Mouro da Fonseca, da Dra. Maria do Carmo Moço e da Professora Doutora Alexandrina Ferreira Mendes apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2020

Eu, Sofia Seabra Gomes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2015238323 declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Stem Cells: a Novel Therapy for Neuropathic Pain” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 1 de setembro de 2020.

Sofia Seabra Gomes

(Sofia Seabra Gomes)

Agradecimentos

Findo este percurso de crescimento e desenvolvimento pessoal e profissional, não poderia deixar de agradecer a todos os que dele fizeram parte de uma forma ou outra e por, assim, tornarem possível o culminar desta etapa.

A toda a minha família. À minha Mãe e ao meu Pai, por serem sempre o meu maior apoio e por acreditarem sempre em mim, obrigada por todo o amor, carinho e paciência, foi graças a vocês que o sonho de ser farmacêutica se tornou realidade. Ao meu irmão, por ser o meu melhor amigo, estando sempre incondicionalmente ao meu lado.

Aos meus amigos com os quais partilho as melhores memórias destes anos, que vão certamente deixar saudades, obrigada por todo o companheirismo e apoio.

À Professora Doutora Alexandrina Ferreira Mendes o meu mais profundo agradecimento por todo o apoio, orientação e dedicação que tornaram possível esta monografia.

A toda a equipa da Farmácia Moço, obrigado por toda a disponibilidade, paciência e ensinamentos que me transmitiram ao longo deste estágio, com um agradecimento especial à Dra. Maria do Carmo Moço não só pelos conhecimentos que me transmitiu, tornando-me uma melhor futura farmacêutica, mas também por toda a confiança que depositou em mim.

A toda a equipa da Merck S.A., obrigado por todo o carinho com que fui recebida, agradecendo especialmente aos meus orientadores Dr. Nuno Silvério e Dra. Andreia Mouro da Fonseca pelos conhecimentos que me transmitiram e pelo apoio que sempre me deram.

Por fim, quero agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e a todos os seus docentes pela formação académica de excelência que me deram, e a todos os não-docentes por todo o carinho e disponibilidade que sempre demonstraram ao longo destes anos.

A todos, o meu mais sincero obrigado.

Índice

Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas.....	7
1. Introdução.....	8
2. Plano de Estágio.....	9
3. Análise SWOT.....	11
3.1 Pontos Fortes.....	11
3.1.1 Equipa Técnica.....	11
3.1.2 Aconselhamento Farmacêutico	11
3.1.3 Dermocosmética, Suplementos alimentares, Fitoterapia, Meias de Compressão Elástica	11
3.2 Pontos Fracos	12
3.2.1 Receitas médicas manuais	12
3.2.2 Alterações de preço e das embalagens dos medicamentos.....	12
3.2.3 Adaptação da Farmácia à Pandemia Mundial da Covid-19.....	13
3.3 Oportunidades.....	13
3.3.1 Formações.....	13
3.3.2 Medicamentos Manipulados.....	14
3.4 Ameaças	14
3.4.1 Medicamentos Esgotados e Rateados.....	14
3.4.2 Espaços de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM).....	15
4. Casos Clínicos.....	15
5. Conclusão.....	17
6. Bibliografia	19

Parte II - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de Abreviaturas	22
1. Introdução	23
2. Merck Group.....	23
3. Market Access and Governmental Affairs Department	24
4. Plano de Estágio.....	28
4.1 Submissão do pedido de comparticipação de uma nova forma farmacêutica de um medicamento compartilhado	28
4.2 Atualização da tabela de preço dos medicamentos na plataforma interna de preços	29
4.3 Estudo comparativo dos custos de screening, monitorização, administração e preço de um medicamento	29
4.4 Alternativas de acordo de Risk-Sharing de um medicamento.....	29
4.5 Análise do Documento de Suporte ao pedido de Avaliação Prévia de um medicamento.....	29

4.6 Estudo dos Custos Associados aos Eventos Adversos de um medicamento	30
5. Análise SWOT.....	30
5.1 Pontos Fortes	30
5.1.1 Aprendizagem das diferentes vertentes de Market Access	30
5.2 Pontos Fracos.....	31
5.2.1 Necessidade de mais Formação sobre Market Access.....	31
5.2.2 Reduzido tempo de Estágio.....	31
5.3 Oportunidades	31
5.3.1 Visão Abrangente da Indústria Farmacêutica.....	31
5.3.2 Eyeforpharma Barcelona Virtual.....	32
5.4 Ameaças	32
5.4.1 Dificil Empregabilidade na Área de Market Access.....	32
6. Conclusão.....	32
7. Bibliografia.....	34

Parte III - Stem Cells: A Novel Therapy for Neuropathic Pain

List of Acronyms	36
Abstract	37
Resumo.....	38
1. Introduction	39
2. Classification of Neuropathic Pain	40
3. Epidemiology of Neuropathic Pain.....	42
4. Pathophysiology of Neuropathic Pain	43
5. Diagnosis and Assessment of Neuropathic Pain.....	48
6. Therapies for Neuropathic Pain.....	50
6.1 Pharmacological Therapies for Neuropathic Pain	50
6.2 Combination Therapies for Neuropathic Pain	51
6.3 Interventional Therapies for Neuropathic Pain.....	52
6.4 Multidisciplinary Approach to Treat Neuropathic Pain.....	53
6.5 Stem Cells: A Potential Novel Therapy for Neuropathic Pain.....	54
6.5.1 Types and Applications of Stem Cells in Animals.....	55
6.5.2 Stem Cell Therapy in Humans	59
7. Conclusion.....	61
8. Bibliography.....	63
9. Appendices.....	71

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária Farmácia Moço

Estágio orientado pela Dra. Maria do Carmo Moço

Lista de Abreviaturas

- ANF:** Associação Nacional das Farmácias
- MNSRM:** Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
- SPMS:** Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
- SWOT:** *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

I. Introdução

No âmbito do Estágio Curricular, unidade inserida no quinto ano do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, realizei o meu estágio na Farmácia Moço, entre os dias 4 de maio e 14 de agosto de 2020, sob a orientação da Dra. Maria do Carmo Moço.

O estágio em Farmácia Comunitária tem um papel preponderante na nossa formação enquanto futuros farmacêuticos, permitindo-nos integrar os conhecimentos que adquirimos ao longo dos 5 anos de curso, conseguindo aprofundá-los e aplicá-los a casos reais. Foi com esta vontade de crescer enquanto futura farmacêutica que iniciei o meu estágio na Farmácia Moço.

A farmácia está localizada na Avenida Fernando Namora, número 252, em Coimbra, estando numa localização privilegiada, atende uma população muito variada, quer em termos etários, como também ao nível de classes sociais e profissionais. Esta diversidade de utentes que a farmácia tem, permitiu-me contactar com uma maior variedade de casos, tornando a minha experiência mais completa.

É uma farmácia que se destaca pela sua dinâmica e espírito inovador. Preocupando-se bastante com o ambiente, a Farmácia colabora no projeto *Valormed*, recolhendo medicamentos fora de prazo de validade e ainda cartonagens, blisters e folhetos informativos, para que se faça um desperdício correto dos mesmos. Faz ainda a recolha de radiografias não só com este propósito, mas também com o intuito de ajudar a AMI. É uma farmácia acolhedora, não só em termos de espaços físicos, pois conta com instalações modernas e pensadas por forma a dar o maior conforto aos seus utentes, como também de recursos humanos, tendo uma equipa empenhada em dar o melhor aconselhamento e atendimento aos seus utentes. Neste sentido, a Farmácia trabalha com um horário alargado, conseguindo dar um maior apoio aos doentes, visto que é, por norma, o primeiro contacto com o sistema de saúde que a população tem, e é parte de um importante processo de triagem evitando idas desnecessárias aos centros de saúde e hospitais ou encaminhando para os mesmos, quando necessário. A farmácia tomou um papel crucial durante o período da pandemia e no subsequente período de desconfinamento. Durante este período foi solicitado à farmácia a integração em mais um projeto, a Operação *Luz Verde*, que consiste na dispensa de medicamentos hospitalares, ao qual a Farmácia Moço aderiu de imediato.

A Farmácia Moço coloca à disposição dos seus utentes os mais variados serviços, como aconselhamento farmacêutico, aconselhamento dermocosmético, aconselhamento do viajante, preparação individualizada de medicação e de medicamentos manipulados, administração de vacinas e injetáveis, determinação de parâmetros analíticos, entrega de medicamentos ao domicílio, consultas de nutrição, podologia e rastreios, entre outros. Com esta panóplia de serviços a Farmácia consegue aproximar-se da população que atende. O atendimento é feito com o Sifarma 2000®, auxiliando o *staff* da farmácia a dar um serviço personalizado, coerente e consistente aos seus clientes.

Do meu tempo enquanto estagiária na Farmácia Moço resultou o presente relatório de estágio, no qual elaborei uma Análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*) abaixo apresentada por forma a melhor avaliar a minha experiência. Uma análise SWOT avalia de forma crítica o Estágio Curricular, demonstrando ainda as mais variadas valências assimiladas (Dyson, 2004). Para além desta análise, destaco ainda alguns dos casos práticos com que me deparei ao longo do meu estágio.

2. Plano de Estágio

Enquanto estagiária na Farmácia Moço, fui muito bem recebida pelos meus colegas, que sempre fizeram por me tratar como um membro da equipa, deixando-me acompanhá-los nas suas tarefas quotidianas, para que pudesse experienciar por mim qual a realidade de trabalhar numa farmácia comunitária.

A minha orientadora, a Dra. Maria do Carmo Moço, estruturou um plano de estágio para mim, para que a minha experiência na farmácia fosse o mais completa possível, complementando ao máximo a minha formação académica. Inicialmente as minhas tarefas passavam maioritariamente por trabalho de *back-office*, fazendo receção de encomendas e gestão e controlo de *stocks* e prazos de validade, para que pudesse inteirar-me dos produtos que a farmácia tem para oferecer e de como esta está organizada. Numa segunda fase do meu estágio, o meu trabalho passou também por preparar pedidos para os domicílios para que me pudesse familiarizar com o atendimento no Sifarma 2000® com calma e sem ter um cliente à minha frente. À medida que fui ficando confortável com o sistema informático, a Dra. considerou que eu devia fazer atendimentos e aconselhamentos aos clientes da farmácia, sendo que com o passar do tempo fazia mais atendimentos e aconselhamentos e fui conhecendo os utentes frequentes, conseguindo fazer um acompanhamento dos mesmos.

Falando mais detalhadamente das minhas tarefas enquanto estagiária, desde muito cedo aprendi a fazer receção de encomendas, uma tarefa essencial da farmácia comunitária, pois permite uma organização de todos os produtos armazenados e vendidos na farmácia, esta tarefa permitiu familiarizar-me com as marcas dos medicamentos e outros produtos farmacêuticos cujas substâncias ativas havia aprendido ao longo do curso. No mesmo âmbito, fiz gestão e controlo de *stocks* e prazos de validade, respeitando sempre a regra do *first one in, first one out*, que nos diz que os produtos que estão na farmácia há mais tempo devem ser os primeiros a serem vendidos. Realizei ainda devoluções de produtos a fornecedores e armazéns e do *Valormed*, como parte da campanha que referi anteriormente.

Como complemento à minha aprendizagem, assisti a formações nas mais variadas áreas, como dermocosmética, fitoterapia, suplementação e veterinária, que me permitiram familiarizar-me com as diversas marcas e produtos que a farmácia tem à disposição dos seus utentes, de modo a entender em que situações devem ser utilizadas. Atendi e aconselhei os utentes que precisavam de conselhos a nível farmacêutico, dermocosmético ou de meias de compressão elástica.

Tive a oportunidade de preparar alguns manipulados, quando necessário. Acompanhei o fecho da faturação mensal e posterior despacho para os Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS) e Associação Nacional das Farmácias (ANF) para envio das respetivas participações. Assisti à realização do controlo de temperatura e humidade da farmácia, por forma a garantir a estabilidade dos produtos. Determinei parâmetros analíticos de alguns utentes, como a pressão arterial, o colesterol, os triglicéridos e a glicémia, que são parâmetros que devem ser medidos com regularidade a doentes com patologias com eles relacionadas.

Fui parte ativa na preparação de pedidos para os domicílios, sendo que considero este um importante serviço prestado pela farmácia à população com dificuldades em deslocação à mesma, tomando um papel ainda mais preponderante aquando do início da pandemia mundial, evitando que grupos de risco para a Covid-19 tenham que sair de casa, e assim diminuir exposições desnecessárias a potenciais fontes de contaminação. Como referido anteriormente, a farmácia integrou a operação *Luz Verde*, o que me possibilitou entrar em contacto com a medicação hospitalar e fazer a gestão e dispensa da mesma aos doentes aos quais se destinam.

3. Análise SWOT

3.1 Pontos Fortes

3.1.1 Equipa Técnica

Ao falar dos pontos fortes do meu estágio na Farmácia Moço é inevitável falar da sua equipa técnica. Foi, para mim, o ponto mais forte do meu estágio, pois os meus colegas da farmácia receberam-me e integraram-me na sua equipa como se dela fizesse parte. É imensa a dedicação que a equipa técnica tem, não só perante os seus utentes, criando um ambiente acolhedor, familiar e confortável, mas também perante os estagiários que acolhe calorosamente. Ao longo do meu estágio os meus colegas sempre tiveram paciência para me ouvir e esclarecer as minhas dúvidas e depositaram em mim confiança. Fui ganhando autonomia à medida que o estágio progredia, o que me permitiu consolidar e otimizar processos que até então não me eram familiares, mas que passaram a ser parte do meu quotidiano.

3.1.2 Aconselhamento Farmacêutico

Outro ponto forte do meu estágio foi indubitavelmente o aconselhamento farmacêutico. Foi a vertente do meu estágio na qual eu senti que mais progredi. Foi ao balcão com os utentes que eu pude por em prática os conhecimentos que havia adquirido ao longo da minha formação universitária. Os meus colegas ajudaram-me a transformar conceitos teóricos em conselhos práticos para dar aos doentes que precisavam da minha ajuda. Aqui, consegui assimilar, melhorar e aprofundar muitos conhecimentos quer em termos de medicamentos, quer em termos de outros produtos que são vendidos na farmácia. Esta aprendizagem permitiu-me agilizar o meu raciocínio entre os sintomas que me eram relatados e os conhecimentos teóricos que tão bem me foram transmitidos ao longo do curso. A aprendizagem feita ao balcão de uma farmácia é de extrema importância para um futuro farmacêutico, pois experienciamos uma aprendizagem prática com casos reais, aprendendo a interpretar a linguagem verbal e não verbal de doentes que estão à nossa frente.

3.1.3 Dermocosmética, Suplementos alimentares, Fitoterapia, Meias de Compressão Elástica

Depois do meu tempo na Farmácia Moço, considero um ponto forte do meu estágio as vendas de outros produtos farmacêuticos. Esta vertente do aconselhamento dos mais diversos produtos era algo no qual me sentia insegura aquando do início do meu estágio, pois sentia que não sabia o suficiente para poder fazer um aconselhamento aos utentes. A Farmácia Moço

é muito rica em termos de Dermocosmética, que foi uma área que tinha gostado muito de estudar no curso e sobre a qual consegui aprender imenso na farmácia, foram-me ensinados quais os produtos mais indicados para as necessidades de cada utente, tendo em atenção o seu tipo de pele e as condições da mesma; sinto que é uma área sobre a qual os utentes depositam muito a sua confiança e consegui aprender a fazer aconselhamentos para as mais variadas situações. Para além da dermocosmética, desenvolvi capacidades de fazer aconselhamentos para as mais diversas condições com os mais distintos recursos, sejam eles produtos fitoterápicos ou suplementos alimentares. Outra área muito explorada na farmácia é a venda de meias de contenção elástica, na qual aprendi a aconselhar os diferentes graus de compressão mais indicados para cada utente e como ceder o tamanho correto.

3.2 Pontos Fracos

3.2.1 Receitas médicas manuais

Hoje em dia, é menos comum que antigamente surgirem receitas manuais, sendo geralmente utilizadas quando há falência do sistema informático, inadaptação fundamentada do médico prescriptor, confirmada e validada anualmente pela Ordem dos Médicos ou quando a prescrição é feita ao domicílio (Ministério da Saúde, Portaria n.º. 390/2019, de 29 de outubro). Quando comecei a fazer atendimentos, as receitas que surgiam mais frequentemente eram as receitas eletrónicas, no entanto, para as exceções em que o doente trazia uma receita manual, o atendimento tornava-se mais complicado e demorado. Na maioria dos casos, as receitas são muito difíceis de ler e oferecem menos segurança em termos de dispensa da medicação. Por estar pouco familiarizada com os nomes comerciais, no início era difícil para mim entender o que é que tinha sido prescrito, tendo de recorrer aos meus colegas para esclarecimentos. À medida que fui fazendo mais atendimentos, fui ficando mais à vontade com esta questão, no entanto, considero um ponto fraco, pois leva a mais erros na dispensa de medicamentos.

3.2.2 Alterações de preço e das embalagens dos medicamentos

Um dos pontos fracos que aponto relativamente ao meu estágio é a alteração constante dos preços dos medicamentos. Esta problemática implica uma atenção redobrada aquando da receção de encomendas, para que os valores possam ser alterados no sistema informático, evitando assim confusões ao balcão à frente dos utentes. No entanto, exige também uma atenção redobrada aos preços dos medicamentos quando estamos a fazer o atendimento, pois a alteração de preço pode não ter sido registada no sistema informático e corremos o risco de cobrar o valor errado ao utente. Aliada a esta alteração constante de preços, considero

importante referir que as alterações frequentes a embalagens de medicamentos se tornam confusas para os seus utilizadores habituais, que muitas vezes se auxiliam no reconhecimento da embalagem secundária do medicamento para a sua toma correta.

3.2.3 Adaptação da Farmácia à Pandemia Mundial da Covid-19

Quando eu iniciei o meu estágio, aquando do desconfinamento da pandemia mundial que se instaurou em Portugal em 2020, a Farmácia Moço já tinha procedido a adaptações para garantir a segurança de todos os seus colaboradores e utentes, incluindo a colocação de vidros nos balcões, diminuindo o contacto entre estes, fazendo por manter a distância de segurança entre os seus utentes, e higienizando sempre os balcões e material após cada atendimento. Adicionalmente era obrigatório o uso de equipamento de proteção individual (máscara ou viseira) para todos na farmácia. Embora considere estas medidas muito positivas, por vezes o vidro e o equipamento de proteção individual tornavam a comunicação com os utentes muito difícil, sendo mais complicado ajudá-los, pois por vezes a comunicação não era a melhor.

3.3 Oportunidades

3.3.1 Formações

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de assistir às mais variadas formações para poder compreender melhor certos produtos e a quem se destinam. Estas formações foram realizadas *on-line*, devido à pandemia mundial da Covid-19 com o objetivo de garantir a segurança de todos os envolvidos. Vi estas formações como uma grande mais-valia à minha formação na farmácia, pois considero que durante esta fase de aprendizagem contínua, este tipo de formações sobre produtos que nos são desconhecidos ou pouco conhecidos são de extrema importância para o aconselhamento ao balcão.

De entre as várias empresas e marcas que nos apresentaram os seus produtos tenho a destacar o Espaço Animal, que nos deu formação sobre os medicamentos a utilizar para os animais domésticos, algo que até então eu não tinha tido muito contacto. Salientar também a Aboca, que é um laboratório que produz medicamentos fitoterápicos para as mais diversas patologias, com inúmeros ensaios clínicos que validam a eficácia dos seus produtos. A PharmaNord deu também uma formação extremamente interessante e pertinente para os dias que correm sobre a importância do Selénio e da Vitamina D para a prevenção de infeções virais e de outros suplementos que devem complementar a nossa dieta. Uma das minhas formações favoritas foi da MartiDerm sobre o poder da água termal para termos uma pele equilibrada e saudável. Ainda sobre dermocosmética, assisti a uma formação da Heliocare sobre

os seus produtos solares inovadores que protegem os seus utilizadores de todos os raios solares e dos seus comprimidos que concedem aos utentes uma proteção solar adicional. Por fim, salientar ainda a formação da SilFarma sobre os seus produtos de suplementação para as mais diversas patologias, que têm demonstrado ser altamente eficazes para a maioria dos utentes que atendi.

3.3.2 Medicamentos Manipulados

Um medicamento manipulado, é “qualquer forma magistral ou preparado oficial e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” (INFARMED, Portaria n.º. 594/2004, de 2 de junho). A preparação galénica de medicamentos foi algo que me despertou muito interesse enquanto estudei, e pude aplicar os conhecimentos que havia adquirido na unidade curricular de Farmácia Galénica a contextos reais de doentes que precisavam de medicação personalizada. Ao longo do meu tempo de estágio pude preparar medicamentos manipulados, bem como preencher a ficha de produção e calcular o preço do preparado. Saliento a preparação de uma Solução Alcoólica de Ácido Bórico à saturação utilizado para o tratamento tópico de otites externas, devido à ação bacteriostática do ácido bórico e de vaselina salicilada a 10% para aplicar topicamente tirando partido das propriedades queratolíticas do ácido salicílico, promovendo a dissolução de formações queratínicas (Formulário Galénico Português, 2001).

3.4 Ameaças

3.4.1 Medicamentos Esgotados e Rateados

A escassez de medicamentos no mercado é cada vez mais a realidade portuguesa. Quando não existem medicamentos em quantidades necessárias para suprimir as necessidades da população, estes medicamentos passam a ser designados de medicamentos rateados. A aquisição destes medicamentos é racionalizada pelos laboratórios de produção de medicamentos e pelos armazéns de distribuição grossista, para tentar que não falem a ninguém que deles necessitem. Quando a escassez dos medicamentos rateados é muita, são criadas linhas SOS para que as farmácias contactem diretamente os laboratórios para que não falem aos utentes que deles necessitam. Apesar destas estratégias, quando os medicamentos estão esgotados ou são descontinuados, alguns doentes ficam sem as suas necessidades terapêuticas atendidas. Assim sendo, é preciso que os farmacêuticos esclareçam estas situações com os utentes prejudicados por estas falhas, para que eles entendam que a culpa não é da farmácia, mas sim de graves falhas no mercado farmacêutico.

3.4.2 Espaços de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)

Segundo o Decreto-Lei nº. 134/2005, de 16 de agosto, do Ministério da Saúde, está autorizada a comercialização de MNSRM fora de farmácias. A venda destes produtos feita por outros espaços de venda tem afetado negativamente as farmácias, pois as primeiras conseguem comprar grandes quantidades de produtos, uma vez que pertencem frequentemente a grandes cadeias de estabelecimentos, conseguindo melhores margens e por conseguinte, conseguindo oferecer preços mais competitivos aos seus utentes, ou quando não o fazem, aplicam frequentemente descontos sobre os seus produtos que se torna aliciante para o comprador. Estas comparações feitas entre preços de diferentes estabelecimentos são notórias e as farmácias devem fazer por marcar a diferença através de um aconselhamento diferenciado por um farmacêutico experiente, no entanto, por vezes, os utentes ouvem os nossos conselhos e decidem ir na mesma a esses espaços de venda devido aos seus preços mais aliciantes.

4. Casos Clínicos

Caso I: Um utente de 44 anos, dirige-se à Farmácia e solicita-me Dulcolax[®]. O senhor refere, após ser questionado, que tem obstipação recorrentemente e queixa-se ainda de um maior volume abdominal.

Aconselhamento: O utente solicitava-me Dulcolax[®], cujo princípio ativo é o Bisacodilo, um laxante de ação local, pertencente ao grupo do difenilmenamato. Sendo um laxante de contacto, estimula os movimentos peristálticos a nível do cólon, conduzindo à acumulação de água e eletrólitos a nível intestinal, que leva a uma estimulação da defecação, redução do tempo de trânsito e amolecimento das fezes (INFARMED, Dulcolax[®] RCM). Tendo em conta o seu mecanismo de ação, não é um medicamento de uso continuado, pois pode provocar um desequilíbrio eletrolítico e hipocaliémia. Assim sendo, questionei o senhor relativamente à frequência do uso deste medicamento para o tratamento da obstipação, que me respondeu que tomava o medicamento regularmente. Tomando o supracitado em consideração, aconselhei-o a tomar Trânsito Intestinal da Apoteca Natura, um xarope fitoterápico com Tamarindo e Ameixa que proporcionam uma ação osmótica e Ruibarbo com uma ação estimulante, com o objetivo de fazer uma “reeducação” da flora intestinal (Apoteca Natura, 2020). O senhor aceitou a minha sugestão, e regressou à farmácia 3 semanas depois a dizer que tinha sido uma mudança francamente melhor, indo à casa de banho com regularidade.

Caso 2: Dirige-se uma senhora de 51 anos à farmácia a pedir-me ajuda para dormir, pois desde que entrou na menopausa, tem muitos afrontamentos que não lhe permitem ter um sono descansado ou reparador.

Aconselhamento: Como percebi qual era a causa por detrás das insónias, fiz um duplo aconselhamento. Primeiramente, para melhor controlar os seus afrontamentos, recomendei um suplemento com isoflavonas de soja, o Estrofito® Forte (Cantabria Labs, 2020), depois de confirmar que a utente não fazia nada em termos de terapêutica hormonal de substituição. De seguida recomendei Aquilea Sono®, um suplemento inovador com duas camadas. A primeira camada é de libertação rápida com 1,95 mg de melatonina responsável pela indução do sono. A segunda camada contém extratos de Valeriana, Passiflora que ajudam a conciliar o sono e Papoila da Califórnia que diminui os despertares noturnos para a ajudar a manter o sono durante toda a noite (Aquilea, 2020). A utente mostrou-se muito satisfeita com as minhas sugestões dizendo que está muito mais tranquila e descansada, e mesmo ao longo do dia sofre muito menos com os afrontamentos.

Caso 3: Nestes tempos incomuns em que vivemos uma pandemia mundial, em que o uso de máscaras e viseiras é recorrente, a pele pode sofrer alterações do seu estado normal, podendo tornar-se mais oleosa, no caso de peles normais, mistas ou oleosas e mais secas no caso de peles secas. Para além destas alterações constatadas, surgiram recorrentemente na farmácia profissionais de saúde com dermoabrasões no nariz, no ponto de pressão da máscara.

Aconselhamento: Para utentes que apresentavam este tipo de lesões, recomendei o Cicalfate. Este creme apresenta-se inovadoramente com uma formulação reparadora e protetora, muito bem tolerada nas mais variadas condições de pele. O creme tem cobre, que é um reparador pós-biótico, promovendo a reparação da lesão; combina sucralfato de cobre e sulfato de zinco, por forma a diminuir o risco de proliferação bacteriana; e é rico em água termal d'Avène, aliviado a pele que se encontra fragilizada (Eau Thermale Avène, 2020). Os efeitos positivos deste creme são altamente visíveis, sendo empregue nas mais diversas condições.

Caso 4: Uma senhora dirige-se à farmácia aflita, pois o seu pai, de 80 anos, está com diarreia há já algumas horas, referindo que se sente muito fraco e debilitado.

Aconselhamento: Depois de ter perguntado sobre medicação que o doente fazia e depois da utente me confirmar que o seu pai não tinha febre, fiz um aconselhamento triplo. Para parar

a diarreia aconselhei Imodium Rapid[®], que contém 2 mg de cloridrato de loperamida por comprimido. A loperamida liga-se aos recetores opiáceos da parede intestinal, levando à inibição da libertação da acetilcolina e prostaglandinas, reduzindo o peristaltismo propulsivo e aumentando o tempo do trânsito intestinal. Sendo que a dose num estado de diarreia crónica num adulto é, inicialmente, de 2 comprimidos (4 mg) para os adultos seguida de 1 comprimido (2 mg) após cada dejeção diarreica, sendo que o doente pode tomar até 6 comprimidos por dia (INFARMED, Imodium Rapid[®] RCM). No entanto, avisei que se houvesse febre, a toma deste medicamento deveria ser imediatamente interrompida devido ao risco do doente ter uma infeção. Devido às suas queixas de fraqueza, recomendei a utilização de Dioralyte[®], que contém cloreto de potássio, glucose, cloreto de sódio e hidrogenocitrato dissódico hidratado, para fazer uma reposição de eletrólitos, referindo ainda que devia beber água abundantemente, diluindo uma a duas saquetas após dejeção em água (INFARMED, Dioralyte[®] RCM). Por fim, aconselhei Biofast[®], que contém Bifidolactus[™], um complexo com 10 estirpes bacterianas selecionadas, fruto-oligossacáridos, vitamina B6 (piridoxina), vitamina B12 (cobalamina), vitamina B1 (tiamina) e vitamina B2 (riboflavina), um suplemento completo para fazer uma “reeducação” da flora do trato intestinal, fazendo uma saqueta por dia até ao fim da embalagem (8 dias) (Silfarma Plus, 2020).

5. Conclusão

O estágio em farmácia comunitária é, como referi anteriormente, extremamente importante no que concerne a formação de futuros farmacêuticos. É uma unidade curricular de extrema importância, pois a sua extensão permite uma formação em contexto real, sendo uma aprendizagem muito mais completa, profunda e prática. Depois de quatro semestres e meio a estudar a teoria associada a medicamentos, este estágio permitiu-me consolidar os meus conhecimentos e tornar-me uma melhor futura profissional.

Sendo a farmácia, geralmente, o primeiro contacto que as pessoas estabelecem com profissionais de saúde quando têm um problema de saúde, é importante haver uma relação estreita entre a farmácia, ou seja, os seus farmacêuticos e os utentes, para que haja confiança nos conselhos que são dados. Tendo isto em consideração, não poderia ter escolhido melhor farmácia para estagiar, pois os colaboradores da Farmácia Moço têm uma grande sensibilidade em relação aos seus utentes, sendo pessoas muito preocupadas com situações

socioeconómicas mais precárias de alguns utentes, compreensivos e tentando arranjar soluções para pessoas que precisam de medicamentos, mas não têm condições para os adquirir.

No que concerne a medicamentos não sujeitos a receita médica, percebi que o aconselhamento dado faz toda a diferença e permite que o utente fique satisfeito com o serviço prestado e volte novamente. Quando damos conselhos adequados, personalizados e as pessoas confiam em nós, não se importam de pagar um pouco mais para poderem adquirir o que o farmacêutico refere que é mais adequado para a situação em causa.

Por todos os motivos supracitados, o farmacêutico apresenta, nos dias que correm, um papel preponderante no bem-estar geral da sociedade, não só enquanto profissionais do medicamento, mas também como um agente importante na manutenção da saúde pública.

Finda esta experiência tão positivamente marcante na minha vida, agradeço a toda a equipa da Farmácia Moço pela disponibilidade que sempre apresentaram em esclarecer as minhas dúvidas, pela ajuda e ensinamentos que me transmitiram ao longo dos meses de estágio e, por fim, pela confiança que sempre depositaram em mim; embora fosse estagiária na farmácia, a equipa sempre me fez sentir como um membro da mesma. Por tudo isto, o meu mais sincero obrigado.

6. Bibliografia

APOTECA NATURA - Trânsito Intestinal – Xarope. 2020. [retrieved on 02/08/2020]. Available online: <https://www.apotecanatura.pt/produtos/tr%C3%A2nsito-intestinal-xarope/>

AQUILEA - Aquilea Sueño Compact Duerme bien y despierta como nuevo. 2020. [retrieved on 02/08/2020]. Available online: <https://www.aquilea.com/productos/descanso/aquilea-sueno/>

CANTABRIA LABS - Estrofito® Forte. 2020. [retrieved on 02/08/2020]. Available online: <https://www.cantabrialabs.pt/produtos-dermatologicos/ginecologia/estrofito-forte/>

DYSON, R. - Strategic development and SWOT analysis at the University of Warwick. European Journal of Operational Research. 6.Vol. 152:3 (2004) 631-640.

EAU THERMALE AVÈNE - Cicalfate+ Creme Reparador Protetor. 2020 [retrieved on 02/08/2020]. Available online: <https://www.eau-thermale-avene.pt/corpo/cuidado-especifico/cicalfate-cuidado-reparador/cicalfate-creme-reparador-protetor>

FORMULÁRIO GALÉNICO PORTUGUÊS - Pomadas Saliciladas a 1%, 2%, 5%, 10% ou 20%. (FGP A.I.I.). Lisboa: Centro Tecnológico do Medicamento da Associação Nacional das Farmácias (2001) 4-5.

INFARMED - Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados. Portaria n.º. 594/2004, de 2 de Junho.

INFARMED - Dulcolax® 5 mg comprimido revestido: Resumo das Características do Medicamento. 2014. [retrieved on 02/08/2020]. Available online: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

INFARMED - Imodium Rapid® 2 mg comprimido orodispersível: Resumo das Características do Medicamento. 2016. [retrieved on 02/08/2020]. Available online: <https://farmacia24.eu/content/MNSRM/2438489.pdf>

INFARMED - Dioralyte®, pó para solução oral: Resumo das Características do Medicamento. 2004. [retrieved on 02/08/2020]. Available online: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei n.º. 134/2005 de 16 de agosto. Diário da República, Série I-A. n.º. 156/2005 (2005), p. 4763-4765.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - Portaria nº. 390/2019 de de 29 de outubro. Diário da República nº. 208/2019, Série I de (2019), p. 6-7.

SILFARMA PLUS - Biofast. 2020. [retrieved on 02/08/2020]. Available online: <https://silfarmaplus.pt/produto/biofast/>

Parte II

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica Merck S.A.

Estágio orientado pelo Dr. Nuno Silvério e pela Dra. Andreia Mouro da Fonseca

Lista de Abreviaturas

AIM:	Autorização de Introdução no Mercado
CATS:	Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde
CFT:	Comissão de Farmácia e Terapêutica
EMA:	Agência Europeia de Medicamentos
INFARMED:	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IVA:	Imposto sobre o Valor Acrescentado
PVA:	Preço de Venda ao Armazenista
PVH:	Preço de Venda ao Hospital
PVP:	Preço de Venda ao Público
SIATS:	Sistema de Informação para Avaliação das Tecnologias de Saúde
SiNATS:	Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde
SNS:	Serviço Nacional de Saúde
SWOT:	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>
UE:	União Europeia
VTA:	Valor Terapêutico Acrescentado

I. Introdução

No âmbito do Estágio Curricular, unidade inserida no quinto ano do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, realizei o meu estágio na Indústria Farmacêutica Merck S.A., entre os dias 13 de janeiro e 30 de abril de 2020, sob a orientação do Dr. Nuno Silvério e da Dra. Andreia Mouro da Fonseca.

O estágio curricular em Indústria Farmacêutica é uma grande mais-valia para os Estudantes de Ciências Farmacêuticas, tendo um papel preponderante na preparação de futuros Farmacêuticos. Considero um estágio neste setor uma grande vantagem para nós, permitindo a aquisição de novos conhecimentos sobre a nossa indústria, pois ainda que esta seja uma saída profissional muito procurada, temos um reduzido contacto com a mesma ao longo do curso.

Tendo em consideração o quão enriquecedora uma experiência neste setor seria para mim, enquanto futura Farmacêutica, propus-me a um estágio numa empresa multinacional, que é referência em diversas áreas terapêuticas. Foi-me, então, dada a oportunidade de estagiar no departamento de *Market Access and Governmental Affairs* da Merck S.A., uma Indústria Farmacêutica cuja filial portuguesa tem sede na Alameda Fernão Lopes em Miraflores, Algés, Lisboa. Do meu tempo enquanto estagiária da Merck S.A. resultou o presente relatório de estágio, no qual elaborei uma Análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*) de forma a melhor avaliar a minha experiência.

2. Merck Group

A Merck KGaA é a empresa farmacêutica e química mais antiga do mundo. A sua origem remonta a 1668, quando Friedrich Merck adquiriu uma farmácia em Darmstadt na Alemanha, a que chamou *Engel-Apotheke* (Farmácia do Anjo). Este negócio passou a ser parte do legado familiar e, a partir de 1827, Emanuel Merck, farmacêutico e herdeiro da Farmácia do Anjo, mostrou particular interesse no estudo químico de produtos naturais obtidos de plantas. No seguimento desta curiosidade de Emanuel, foi iniciado o desenvolvimento de produção das primeiras matérias-primas medicamentosas da Merck, na altura ainda Farmácia do Anjo (Oliveira, 2019).

A partir do século XX, assistiu-se a um enorme crescimento da Merck, tendo-se expandido pela Europa e para os Estados Unidos da América, sendo que no ano de 1934 foi sediada em Portugal. A parte da empresa nos Estados Unidos da América e Canadá veio a tornar-se independente da Merck, designando-se de MSD, sendo que nos dias de hoje o Merck Group é representado nos Estados Unidos da América e Canadá sob o nome de EMD Serono. No presente ano de 2020 o Merck Group celebrará o seu 352º aniversário, estando atualmente há 13 gerações na família Merck, continuando a família a ser a detentora maioritária da empresa. A Merck S.A. é a representante nacional do Merck Group, sendo a Titular de Autorização de Introdução no Mercado do maior número de medicamentos do grupo comercializados nacionalmente (Oliveira, 2019).

A Merck é uma empresa que se destaca pela sua forte presença nas áreas de ciência e tecnologia, focando-se predominantemente em três ramos *Healthcare*, *Life Sciences* e *Performance Materials*. O Merck Group conta, atualmente, com 56.000 colaboradores, em 66 países, que trabalham para melhorar o dia-a-dia de milhões de pessoas no mundo inteiro. A divisão *Healthcare* marca presença em diversas áreas da saúde como Cardiologia, Endocrinologia, Fertilidade, Imunologia, Neurologia e Oncologia. O fabrico dos medicamentos do grupo na Europa é feito em Aubonne na Suíça; Barcelona em Espanha; Bari em Itália; Darmstadt na Alemanha, onde é a atual sede do grupo Merck; e em Semoy na França (Oliveira, 2019).

3. Market Access and Governmental Affairs Department

O Market Access apresenta-se nos dias de hoje como um dos setores mais recentes da Indústria Farmacêutica. Esta área foi criada no seguimento de uma alteração do panorama do mercado farmacêutico no qual surgiu a necessidade de avaliar a componente farmacoeconómica, que pretende avaliar o real valor que os medicamentos trazem para os doentes que deles precisam.

A Diretiva (UE) 2015/2436 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de dezembro de 2015, tem como propósito a aproximação das legislações dos Estados-Membros em matéria de marcas, estabelecendo o regime jurídico de registo num Estado-Membro de uma marca. Esta diretiva é aplicada a matérias do mercado farmacêutico. No Espaço Económico Europeu, a patente é vigente durante 20 anos. Todavia, as etapas de desenvolvimento pré-clínico e clínico de um medicamento têm um tempo de duração médio de 10 a 12 anos, sendo que o

medicamento fica isoladamente no mercado menos de metade do tempo da vigência da sua patente. Este tempo pode aumentar no caso de serem obtidos novos dados clínicos: um ano se se obtiver aprovação para uma nova indicação farmacêutica e seis meses se se provar aplicável a populações pediátricas. O Titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) tem direito à exclusividade de dados durante 8 anos, finda esta janela temporal, poderão ser submetidos medicamentos genéricos ou medicamentos biológicos similares. O medicamento genérico pode ser comercializado após 10 anos da introdução do medicamento de referência no mercado.

O departamento Market Access é parte integrante de todo o ciclo de vida de um medicamento. Ganhando um papel mais preponderante uma vez ultrapassados os ensaios pré-clínicos e clínicos; a avaliação da qualidade, segurança e eficácia das moléculas em estudo; e a concessão ao medicamento de uma AIM. Nesta etapa, é iniciado o processo de avaliação da tecnologia inovadora e do seu benefício para o doente.

Recentemente, em Portugal, houve a necessidade de criar o Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS), tendo sido implementado pelo Decreto-Lei nº. 97/2015, de 1 de junho. O SiNATS tem como principal finalidade avaliar todas as tecnologias da saúde existentes, incluindo medicamentos e dispositivos médicos. Este sistema propôs-se a maximizar os ganhos em saúde e a qualidade de vida dos cidadãos; contribuir para a sustentabilidade do Serviço Nacional de Saúde (SNS); garantir a utilização eficiente dos recursos públicos em saúde; monitorizar a utilização e a efetividade das tecnologias; reduzir desperdícios e ineficiências; promover e premiar o desenvolvimento de inovação relevante e promover o acesso equitativo às tecnologias da saúde aos seus cidadãos.

Como suporte ao SiNATS, surgiu o Sistema de Informação para Avaliação das Tecnologias de Saúde (SIATS), uma plataforma disponibilizada pelo INFARMED que permite a submissão de pedidos de financiamento e a consulta da informação considerada relevante para a avaliação das novas tecnologias de saúde.

A área de Market Access é responsável pela preparação e submissão dos pedidos de Comparticipação e de Avaliação Prévia Hospitalar, processualmente semelhantes, que têm como principal objetivo obter o financiamento dos medicamentos da empresa por parte do Estado. A Comparticipação é, na sua essência, o apoio que o Estado dá aos doentes quando estes adquirem medicamentos na farmácia comunitária. Por outro lado, a Avaliação Prévia Hospitalar determina se os medicamentos poderão ser utilizados pelos hospitais do Serviço Nacional de Saúde. Se esta Avaliação for positiva, é celebrado um contrato entre o Titular de

AIM, ou um representante legal do mesmo, e o INFARMED, ficando as condições de financiamento do medicamento estabelecidas neste contrato. Depois desta etapa, procede-se à decisão da sua adoção a nível hospitalar. Esta decisão é tomada pelas Comissões de Farmácia e Terapêutica (CFT) dos hospitais. A CFT propõe orientações terapêuticas para o uso dos medicamentos, sustentando-se em evidências científicas relativas ao valor terapêutico e económico do medicamento. A comissão é independente, pois ainda que o medicamento tenha sido deferido pelo INFARMED, esta faz recomendações relativas à aquisição ou não do medicamento (Alves *et al.*, 2004).

Após o deferimento da Avaliação Prévia e a comercialização do medicamento, ocorre periodicamente uma reavaliação do contrato celebrado pelo INFARMED e o Titular de AIM. Neste âmbito, os estudos de avaliação económica são importantes, pois permitem ajudar na tomada de decisões, promovendo uma gestão eficiente do financiamento dos medicamentos, tendo em conta a escassez e baixa disponibilidade de recursos (Fonseca, 2020).

Outra componente *major* do Market Access é a aprovação dos preços dos medicamentos. No capítulo II do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, estão contemplados critérios de determinação de preço de venda dos medicamentos ao público e aos hospitais. O Preço de Venda ao Público (PVP) dos medicamentos é determinado pelo Preço de Venda ao Armazenista (PVA), pela Margem de Comercialização do Armazém de distribuição, pela Margem de Comercialização da Farmácia, pela Taxa de Comercialização de Medicamentos e pelo Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA). Por outro lado, o Preço de Venda ao Hospital (PVH) dos medicamentos é composto pelo Preço de Venda ao Armazenista (PVA), pela taxa de comercialização, que deve ser calculada sobre o PVA, e pelo IVA.

Para determinar os preços dos medicamentos, existe um sistema de referenciação internacional, no qual os medicamentos em estudo são comparados com os medicamentos dos países de referência em vigor aquando da deliberação do preço. O Governo tem a responsabilidade de definir anualmente os países que servirão de referência para determinar o preço dos medicamentos nacionais. A informação acerca dos países de referência é comunicada publicamente até ao dia 15 de novembro, tendo as empresas que comunicar os preços decorrentes da revisão anual até ao dia 15 de dezembro, entrando estes em vigor no ano civil seguinte. Para realizar a comparação, são usados os mesmos medicamentos, ou na impossibilidade de o fazer por inexistência destes, é usado um medicamento essencialmente similar cujo preço esteja publicado nos países de referência. Estes países vigoram igualmente para a definição de novos preços que sejam submetidos durante o ano (Fonseca, 2020).

Existem diferenças relativamente aos cálculos de preço, consoante estejamos a considerar o PVP ou o PVH. Assim, o PVP dos medicamentos não pode exceder a média que resultar da comparação com os PVA em vigor nos países de referência e o PVH não pode exceder o PVA mais baixo em vigor no grupo de países de referência (Infarmed, 2015).

O INFARMED disponibiliza *online* os formulários de cálculo em formato Excel®; nestes formulários são inseridos os valores de PVA que são praticados nos países de referência, sendo, assim, obtidos os valores de PVA e PVP/PVH que devem ser praticados em Portugal. Aquando da submissão de preço, o valor estabelecido é o valor máximo praticável. O detentor de AIM pode baixar reversivelmente o preço, se assim o desejar, no entanto, não é permitida a prática de preços superiores ao valor estabelecido (Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho).

No capítulo III do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, encontram-se definidas as regras para o estabelecimento de comparticipações sobre o preço dos medicamentos, como e quais as condições de comparticipação sobre o preço dos medicamentos, e os respetivos critérios de inclusão e exclusão. Este Decreto-Lei refere ainda quais as obrigações dos Titulares de AIM relativamente ao INFARMED, relativos ao início, suspensão e cessação da comercialização de um medicamento comparticipado.

O processo de avaliação de um medicamento é constituído por várias etapas. Durante a fase de aprovação da AIM são avaliadas a qualidade, a segurança e a eficácia (no caso de ser um dispositivo médico são avaliados a qualidade, a segurança e o desempenho) e é definida a que classe pertencerão os medicamentos. Posteriormente, para que o medicamento seja financiado, é submetido um pedido de comparticipação ou avaliação prévia ao INFARMED. Estes processos ocorrem, geralmente, antes de o medicamento estar no mercado (avaliação *Ex-Ante*); neste passo há uma avaliação técnica (regulamentar), uma avaliação terapêutica (de efetividade relativa) e uma avaliação económica (por exemplo, custo-efetividade). Num período de negociação, é realizado um contrato para o medicamento (Fonseca, 2020).

A Deliberação n.º 662/2016, de 13 de abril, estabelece o regulamento d' A Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS), um órgão consultivo do INFARMED, é responsável pela elaboração de pareceres e recomendações relativas ao Valor Terapêutico Acrescentado (VTA) e relativas aos estudos de avaliação económica da terapêutica em estudo.

Os pedidos de financiamento devem ser submetidos de acordo com o previsto nas “Orientações Metodológicas Nacionais” quer para a avaliação farmacoterapêutica quer para a avaliação farmacoeconómica. Relativamente à avaliação farmacoterapêutica encontram-se em

vigor as orientações elaboradas pela CATS em 23 de novembro de 2016. No que diz respeito à avaliação farmacoeconómica, foram aprovadas recentemente as “Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Tecnologias de Saúde” que substituem as “Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Medicamentos” que estavam em vigor desde 1998 (Alves da Silva *et al.*, 2019; Perelman *et al.*, 2019).

A legislação contempla a realização de avaliações *Ex-Post* nas quais existe priorização de quais as tecnologias que devem ser submetidas a este processo, reavaliando as mesmas (repetindo as etapas da avaliação *Ex-Ante*) e permitindo uma monitorização da efetividade real da tecnologia (CATS, 2016).

Para além destas responsabilidades, o departamento de Market Access tem ainda sob sua alçada a definição e cálculo de estimativas de preços tendo em conta a informação acerca dos países de referência e a análise do mercado nacional, quer relativamente aos medicamentos da companhia, quer a alternativas terapêuticas (incluindo medicamentos genéricos ou biológicos similares) (Fonseca, 2020).

4. Plano de Estágio

Ao longo dos meus três meses de estágio na Merck S.A., tive a oportunidade de participar em diversas tarefas que fazem parte do quotidiano de um farmacêutico em Market Access. De todas as atividades das quais fiz parte, realço as inframencionadas, pois foram as que me possibilitaram aprender mais.

4.1 Submissão do pedido de participação de uma nova forma farmacêutica de um medicamento participado

Durante o estágio pude participar na preparação da submissão de um pedido de participação de uma nova forma farmacêutica de um medicamento participado. Ao longo deste processo tive a oportunidade de ler informação disponibilizada pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) relativa à aprovação do pedido de AIM do medicamento, o que me permitiu integrar-me deste processo. Posteriormente, tive que fazer pesquisa bibliográfica para preparar o pedido de participação, de modo a elaborar um racional que fundamentasse o nosso pedido.

4.2 Atualização da tabela de preço dos medicamentos na plataforma interna de preços

A divisão Biofarma da Merck Global dispõe de um sistema de gestão interna de preços. No início do ano os preços sofreram alterações que tiveram que ser submetidas na plataforma para aprovação por parte da equipa de *pricing* regional e, posteriormente, pela equipa de *pricing* global. Assim sendo, trabalhei na atualização da tabela de preço dos medicamentos, mais concretamente na atualização dos valores líquidos mínimos, dos preços de Referência e nos co-pagamentos do PVP participado para o Estado/Utente, quer para o Regime Normal quer para o Regime Especial. No fim desta atualização procedemos à inserção dos valores dos medicamentos no sistema interno.

4.3 Estudo comparativo dos custos de *screening*, monitorização, administração e preço de um medicamento

Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de participar na realização de um estudo comparativo dos custos de *screening*, monitorização, administração e preço do medicamento em si, em relação às alternativas terapêuticas, com o objetivo de perceber quais os custos incorridos pelos diferentes medicamentos. Para conseguir ter uma parte ativa no estudo, li bastante informação sobre a patologia para a qual o medicamento está indicado. Para fazer um resumo de toda a informação recolhida, recorreremos à elaboração de um Excel[®] no qual estão espelhados todos os custos do medicamento e dos comparadores utilizados.

4.4 Alternativas de acordo de *Risk-Sharing* de um medicamento

Uma tarefa na qual tive a oportunidade de participar, foi no desenvolvimento e estudo para a implementação de um possível programa de *Risk-Sharing*. Estes programas são de extrema importância, pois o seu objetivo primordial é a promoção do acesso da tecnologia aos doentes, oferecendo uma segurança económica aos hospitais que estão a adquirir terapêuticas inovadoras.

4.5 Análise do Documento de Suporte ao pedido de Avaliação Prévia de um medicamento

Tive a oportunidade de rever um documento de suporte a um pedido de Avaliação Prévia cujo objetivo era fornecer uma visão ampla do estado da arte no que concerne a epidemiologia, carga da doença e recomendações de tratamento de uma determinada

patologia. Neste documento constavam ainda os dados clínicos e de segurança que apoiaram a submissão do pedido de financiamento.

4.6 Estudo dos Custos Associados aos Eventos Adversos de um medicamento

Durante o meu estágio realizámos um estudo dos custos associados aos Eventos Adversos de um medicamento e dos seus comparadores. O objetivo deste estudo é perceber se os custos associados aos Eventos Adversos causados pelos medicamentos são significativamente diferentes. Para fazer um resumo da informação recolhida, recorreremos à elaboração de um Excel[®] que reflete os custos individuais de todos os procedimentos realizados decorrentes dos Eventos Adversos provocados pelos medicamentos em estudo.

5. Análise SWOT

A análise SWOT tem como propósito identificar os pontos fortes (*Strengths*) e fracos (*Weakness*) de uma organização bem como as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) no ambiente da mesma. Uma avaliação interna da organização é importante, pois permite a delimitação dos pontos fortes e fracos; por outro lado as oportunidades e ameaças são obtidas através de uma avaliação externa. Esta sistematização é feita com a finalidade de tirar proveito dos pontos fortes, eliminar as fraquezas, explorar as oportunidades e combater as ameaças. Consequentemente, a análise apresentada infra é baseada na minha experiência enquanto estagiária da Merck S.A. (Dyson, 2004).

5.1 Pontos Fortes

5.1.1 Aprendizagem das diferentes vertentes de Market Access

Durante os meus 3 meses de estágio no departamento de Market Access and Governamental Affairs tive a oportunidade de desenvolver diversas competências que me servirão como importantes ferramentas de trabalho enquanto futura Farmacêutica a trabalhar em Market Access. Entre as várias competências desenvolvidas destaco o cálculo de preços dos medicamentos; a avaliação Farmacoterapêutica e Farmacoeconómica no âmbito dos pedidos de Comparticipação e Avaliação Prévia de medicamentos; e a importância de Market Access nas equipas cross functional da Empresa.

5.2 Pontos Fracos

5.2.1 Necessidade de mais Formação sobre Market Access

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é a formação base dos Farmacêuticos. Nos dias de hoje, a Indústria Farmacêutica é uma saída profissional muito procurada por alunos de Ciências Farmacêuticas, todavia o contacto que temos com a indústria ao longo do curso não é tanto quanto desejável. A área de Market Access tem assumido um papel preponderante na indústria, absorvendo cada vez mais profissionais; no entanto, quando iniciei o meu estágio senti que as bases que tinha para o mesmo eram muito poucas. Deste modo, considero que aprofundar o ensino desta área no Plano de Estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas seria benéfico, não só para os alunos que decidissem ingressar nesta área, mas também para todos os futuros Farmacêuticos que venham a trabalhar na Indústria Farmacêutica e até para Farmacêuticos que venham a trabalhar em Farmácia Comunitária ou em Farmácia Hospitalar.

5.2.2 Reduzido tempo de Estágio

A Unidade Curricular Estágio Curricular, inserida no quinto ano do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, contempla a possibilidade de realizar um estágio em Indústria Farmacêutica. Eu considerei este contacto com a Indústria Farmacêutica uma curva de aprendizagem exponencial. Como supramencionado, o que aprendi em Market Access foi, na grande maioria, novidade para mim; assim sendo, sinto que tiraria mais proveito do meu estágio se pudesse ter estado mais tempo, aprofundando mais os meus conhecimentos.

5.3 Oportunidades

5.3.1 Visão Abrangente da Indústria Farmacêutica

Embora o meu estágio tenha sido na área de Market Access, durante o meu tempo como estagiária da Merck S.A., foi-me dada a oportunidade de conhecer os diferentes departamentos que constituem a Indústria Farmacêutica. Visitar os departamentos de Assuntos Regulamentares, Farmacovigilância e Comercial, permitiu-me entender o papel que cada departamento desempenha e quais os alicerces necessários para o bom funcionamento da empresa.

5.3.2 Eyeforpharma Barcelona Virtual

Durante o meu estágio na Merck S.A. assisti virtualmente à Eyeforpharma Barcelona Virtual. Nesta conferência, que teve a duração de 5 dias, tive a oportunidade de ouvir mais de 100 oradores de diferentes Indústrias Farmacêuticas que partilharam as suas opiniões e experiências sobre os mais diversos tópicos. Considerei esta experiência uma grande mais valia para mim, pois tive a oportunidade de ouvir pessoas com diferentes percursos na indústria e com muita experiência na área na qual espero vir a trabalhar.

5.4 Ameaças

5.4.1 Difícil Empregabilidade na Área de Market Access

Embora queira trabalhar na área de Market Access quando concluir o Mestrado, a dificuldade no acesso a um emprego na área é uma ameaça *major* para mim, enquanto futura farmacêutica. Ainda que esta área esteja em expansão, muitos profissionais com experiência noutras áreas da Indústria Farmacêutica estão a tentar envergar por Market Access, passando à frente de recém-Mestres, pois têm mais conhecimentos e experiência. Perante este cenário é possível que tenha que iniciar o meu percurso enquanto farmacêutica começando noutra área, mudando para Market Access quando tiver mais conhecimentos acerca da indústria.

6. Conclusão

Os estágios são importantes para a formação de futuros profissionais, sendo uma etapa crucial no processo de desenvolvimento destes. Estar a estagiar numa empresa é possibilitar ao aluno e futuro profissional uma aproximação ao mundo real a nível de ideias, estratégias e de todos os desafios que envolvem o mundo de trabalho. O principal objetivo do nosso estágio curricular é a preparação de um futuro farmacêutico para o mercado de trabalho, oferecendo-lhe as ferramentas práticas que este precisará para o seu futuro, ferramentas que o ensino teórico é incapaz de prover.

Embora este não tenha sido o meu primeiro contacto com a Indústria Farmacêutica, foi o meu primeiro contacto com a área de Market Access. Uma vez que esta é a área na qual quero trabalhar, este estágio foi fulcral para o meu futuro. Através deste consegui aproximar-me do exercício profissional de Market Access, conduzindo ao desenvolvimento das minhas competências socioprofissionais da área. O estágio foi-me essencial enquanto preparação para

uma futura inserção no mundo de trabalho. Neste estágio consegui concretizar algumas aprendizagens teóricas, que havia adquirido ao longo do curso, em situações reais do quotidiano. Este percurso foi também importante no que concerne à resolução de problemas em contexto real, ajudando-me a desenvolver um espírito crítico, dinâmico e flexível.

Este estágio possibilitou-me não só adquirir conhecimentos teóricos e práticos sobre Market Access, como também uma integração na dinâmica no mundo real de trabalho, dando-me um *know-how* sobre a organização empresarial, possibilitando-me uma mais fácil futura inserção na vida profissional. Ao promover a interação com profissionais experientes na área onde pretendemos trabalhar, conseguimos obter uma aprendizagem rica e capital, possibilitando-nos um enorme crescimento, ao contactar com pessoas que já estão na área há mais tempo, tendo muitos ensinamentos para nos oferecer.

Uma vertente relevante do estágio é o desenvolvimento de um espírito empreendedor. Devemos, ainda, aproveitar para trabalhar as nossas *soft-skills*, melhorando a nossa capacidade de comunicação, de trabalho em equipa, adaptabilidade e gestão de tempo. Tendo tudo isto em conta, considero o estágio, principalmente se for na área onde queremos trabalhar, uma grande mais-valia a todos os níveis para formar um bom futuro profissional.

O meu estágio foi abrangido por uma situação incomum devido à pandemia do CoVid-19. A Merck sempre zelou pela minha segurança, tendo começado a trabalhar a partir de casa. Durante essa altura tive a oportunidade de fazer parte de uma equipa virtual aprendendo a trabalhar com os meus colegas à distância.

Para concluir, gostava de acrescentar que o grande crescimento que senti nestes 3 meses foi maioritariamente graças às pessoas incríveis com as quais tive a oportunidade de trabalhar. Agradeço a todos os meus colegas da Merck S.A. a disponibilidade, a ajuda e a paciência que sempre tiveram comigo. Findo este estágio posso, com toda a certeza, dizer que foi das melhores experiências da minha vida, pois deu-me um rumo e uma direção acerca do que quero fazer no meu futuro. Quero sempre fazer por aproximar a população de terapêuticas inovadoras, possibilitando um acesso às melhores tecnologias da saúde existentes, lutando sempre por melhorar as suas vidas.

7. Bibliografia

ALVES, C.; MENDES, D.; MARQUES, F. B. - O papel da avaliação económica na seleção dos medicamentos. Boletim do Centro de Informação do Medicamento, Boletim Janeiro-Março (2019).

ALVES DA SILVA, E.; GOUVEIA PINTO, C.; SAMPAIO, C.; PEREIRA, J.A.; DRUMMOND, M.; TRINDADE, R. - Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Medicamentos. Infarmed (1998).

Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS). Metodologia para Avaliação Farmacoterapêutica. Infarmed 2.0 (2016).

Decreto-Lei n.º. 97/2015 de 1 de junho. Diário Da República n.º. 105/2015, Série I de 2015-06-01.

Deliberação n.º. 662/2016, de 13 de abril. Diário da República n.º. 72/2016, Série II de 2016-04-13.

Diretiva (UE) 2015/2436 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de dezembro de 2015.

DYSON, R. - Strategic development and SWOT analysis at the University of Warwick. European Journal of Operational Research 6 152 (3) (2004) 631-640.

FONSECA, A.M. - Formação Interna de *Pricing and Reimbursement*. Departamento de *Market Access and Governmental Affairs*, Merck S.A. (2020).

MARTINS, J.; RODRIGUES, J.; ANTUNES, M.; FERRADOR, F.; RAMOS, I.; RAMOS, R.; SANTOS, C.; CALDEIRA, S.; CASTRO, J.; ARRIEGAS, M.; DIAS ALMEIDA, P.; MOTA-FILIFE, H.; CASTRO ALVES, E. - Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde para Portugal (SiNATS) – Criar o futuro. INFARMED (2014).

MERCK S.A. - O Grupo Merck e a Merck Portugal: Uma Promessa de Futuro. 2020. [retrieved on 10/03/2020]. Available online: <https://www.merckgroup.com/pt-pt/company.html>

OLIVEIRA, J.P. - 350 anos: Breves História de 350 anos de Sucesso. Lisboa (2019).

PERELMAN, J.; SOARES, M.; MATEUS, C.; DUARTE, A.; FARIA, R.; FERREIRA, L.; SARAMAGO, P.; VEIGA, P.; FURTADO, C.; CALDEIRA, S.; TEIXEIRA, M.C.; SCULPHER, M. - Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica. INFARMED (2019).

Parte III

Monografia

Stem Cells: A Novel Therapy for Neuropathic Pain

Orientada pela Professora Doutora Alexandrina Ferreira Mendes

List of Acronyms

ADR:	Adverse Drug Reaction
ALS:	Amyotrophic Lateral Sclerosis
ADSC:	Adipose Derived Stem Cells
BMSC:	Bone Marrow Derived Stem Cells
BMMC:	Bone Marrow Mononuclear Cells
CCI:	Chronic Constriction Injury
CNP:	Central Neuropathic Pain
CNS:	Central Nervous System
CRPS:	Complex Regional Pain Syndrome
DRG:	Dorsal Root Ganglion
ESC:	Embryonic Stem Cells
GDNF:	Glial Derived Neurotrophic Factor
IASP:	The International Association for the Study of Pain
iPSC:	Induced Pluripotent Stem Cells
MSC:	Mesenchymal Stem Cells
NeuPSIG:	Special Interest Group on Neuropathic Pain
NGF:	Nerve Growth Factor
NP:	Neuropathic pain
NPC:	Neural Progenitor Cells
NSC:	Neural Stem Cells
OEC:	Olfactory Ensheathing Cells
PNI:	Peripheral Nerve Injury
PNP:	Peripheral Neuropathic Pain
PNS:	Peripheral Nervous System
PSC:	Pluripotent Stem Cells
SCI:	Spinal Cord Injury
SNI:	Spared Nerve Injury
SNL:	Spinal Nerve Ligation
UC-MSC:	Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells
UCB-MSC:	Umbilical Cord Blood Mesenchymal Stem Cells

Abstract

Neuropathic pain (NP) is part of the chronic pain spectrum caused by a lesion or disease affecting the somatosensory system and is described as spontaneous or evoked pain. NP is an important health concern because it causes intense pain, which impairs the quality of life and functioning of people that suffer from it, affecting both physical and psychological well-being, resulting in more visits to health care providers, increased drug prescription and greater cost of patient care. In addition, due to current lack of understanding regarding its aetiology and pathophysiology, NP is usually underassessed and undertreated. The incidence of NP appears to have increased in recent years and is likely to continue due to such factors as the rise of the ageing population, increased rates of diabetes mellitus and of post-chemotherapy survival for cancer patients. Current treatments for NP provide some amelioration of symptoms but the literature does not show significant improvement in the pain perception or the quality of the patients' lives. An emerging therapy in the treatment of NP is the use of stem cells. This monograph presents some of the main theoretical underpinnings of the classification, epidemiology, pathophysiology and diagnosis of NP and presents current pharmacological, combination, interventional and multidisciplinary therapies available. It then goes on to examine the research which has been carried out on animal and human models in the area of stem cell therapy and discusses the possible potential of this new therapy for the treatment of NP.

Keywords: chronic pain, neuropathic pain; pain management; stem cells; stem cell therapy.

Resumo

A dor neuropática é parte integrante do espectro de dor crónica, podendo ser causada por uma lesão ou patologia, afetando o sistema somatossensorial, sendo descrita como uma dor espontânea ou provocada. Esta condição é uma preocupação atual, uma vez que provoca dor intensa que leva a uma redução da qualidade de vida e limita a atividade normal das pessoas que dela sofrem, afetando o seu bem-estar físico e psicológico, resultando num maior número de visitas a profissionais de saúde, maior quantidade de medicação prescrita e aumento dos custos de cuidados de saúde. O pouco conhecimento existente sobre a etiologia e a fisiopatologia da dor neuropática faz com que esta seja frequentemente sub-avaliada e sub-tratada. A incidência da dor neuropática tem vindo a aumentar devido ao envelhecimento populacional e ao aumento da prevalência de doenças associadas, como a diabetes *mellitus*, bem como à maior sobrevivência pós-quimioterapia oncológica, também esta causa de dor neuropática. Os tratamentos disponíveis para esta condição providenciam algum alívio dos sintomas, todavia a literatura não demonstra melhorias significativas na perceção da dor ou na qualidade de vida dos doentes. Uma terapia emergente para o tratamento da dor neuropática é a utilização de células estaminais. Esta monografia descreve algumas das teorias que sustentam a classificação, epidemiologia, fisiopatologia e diagnóstico da dor neuropática e apresenta as terapias farmacológicas, combinadas, intervencionais e multi-disciplinares existentes. Posteriormente são analisadas as investigações feitas em modelos de animais e humanos com células estaminais e é apresentado o possível potencial desta nova terapia para o tratamento da dor neuropática.

Palavras-chave: dor crónica; dor neuropática; gestão da dor; células estaminais; terapia com células estaminais.

I. Introduction

Pain is characterised as a multidimensional and subjective sensory-perceptual phenomenon whose complex nature hinders the development of an accurate and comprehensive definition. The *International Association for the Study of Pain (IASP)* currently defines pain as “An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage.” (IASP, 2020). This definition is awaiting ratification by said association in order to take into account such factors as underlying social and psychological causes of pain, as well as the fact that pain does not necessarily stem from a stimulus or tissue damage. The proposed definition is “An aversive sensory and emotional experience typically caused by, or resembling that caused by, actual or potential tissue injury.” (IASP, 2020). As such, the experience of pain cannot be reduced to activity in sensory pathways because pain and nociception are different phenomena. Pain is a highly subjective experience which is influenced by biological, psychological and social factors and by the experience of each patient and can be separated into two broad categories: nociceptive and neuropathic pain (NP). Nociceptive pain can be classified as somatic or visceral pain, the former being a result of the stimulation of peripheral nociceptors in the skin, joints and muscles, and the latter due to the activation of nociceptors in thoracic, abdominal and pelvic organs. NP is generated by damage to the central or peripheral nervous system which can, in turn, be divided into two broad categories: peripheral neuropathic pain, which is associated with a lesion or disease in the peripheral nervous system (PNS) and includes, among others, postherpetic neuralgia, diabetic neuropathy, and Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) type 2; and central neuropathic pain, which is related to a lesion or disease in the central nervous system (CNS), such as thalamic, post-stroke and post-spinal cord injury pain. NP can also be classified as a stimulus-evoked pain, characterised by signs of hyperalgesia and allodynia, which result from mechanical, thermal or chemical stimulation; or a stimulus-independent disease, which usually results in spontaneous pain which may be persistent or paroxysmal, also known as a shooting, stabbing or burning pain (Baron, Binder & Wasner, 2010). Besides these, symptoms of NP also include tingling and numbness, a chronic sensation of feeling unpleasant or unwell, difficulty sleeping or resting and emotional issues which result directly from the pain or difficulty describing the pain itself.

The IASP first defined NP in 1994 as “pain initiated or caused by a primary lesion or dysfunction of the nervous system” (IASP, 2019). In 2008, due to criticism of this definition, a group within the IASP, the *Special Interest Group on Neuropathic Pain (NeuPSIG)* claimed that it

was important to distinguish NP from nociceptive pain which arises indirectly from neurological disorders, as well as pain conditions with secondary neuroplastic changes which occur in the nociceptive system. As a result, the IASP Taxonomy Committee put forward the definition of NP which is currently used in clinical settings: “pain caused by a lesion or disease of the somatosensory nervous system” (IASP, 2019), which omits the words dysfunction and primary and restricts the definition to the somatosensory nervous system. Due to the diagnostic challenges faced because of this new definition, the NeuSPiG also proposed a grading system which allows doctors to determine the different levels of certainty when it comes to the diagnosis of NP: *possible*, *probable* and *definite* NP (Treede *et al.*, 2008).

Current therapies for NP are based primarily on pharmacological treatments, although in recent years non-pharmacological or mixed approaches have been implemented, which are more personalised and may possibly complement each other. However, studies so far have not shown significant improvement in NP, leading to the need for more effective treatments. Recent studies using different types of stem cells have provided evidence which suggests that they may have greater success in the amelioration of the symptoms related to the condition and opens up the possibility of a novel and promising alternative for the treatment of NP.

2. Classification of Neuropathic Pain

NP can be described as spontaneous pain or pain which is evoked, either through increased sensitivity to painful stimulation, known as hyperalgesia, or increased sensitivity to usually non-painful stimulation, referred to as allodynia. The stimuli can be positively provoked, such as the case with paresthesias and dysesthesias, or negatively provoked, resulting in sensory deficits which are a result of neural damage (Cohen & Mao, 2014). NP differs from nociceptive pain because it does not result from the activation of nociceptors by potential or actual tissue damage. In general, pain is perceived as helpful because it warns the body of impending or actual injury so that the body does not suffer further damage. However, NP does not appear to be a sign of imminent danger or damage, so it does not have an apparent beneficial effect on the body and its link to a heterogeneous group of medical conditions which may be extremely disparate in their aetiology make it a difficult disorder to treat. After injury, there is usually inflammation in the area, followed by repair to the site (Costigan, Scholz & Woolf, 2009). This results in peripheral sensitisation and the continuous stimulation may lead to

persistent nociception which enables alterations to the primary afferent nerves to persist (Cohen, S.P & Mao, J., 2014, Scholz *et al.*, 2015) and ensuing pain to develop.

Current classification of NP is generally carried out in three different ways. The first is to divide it into central neuropathic pain (CNP) in the central nervous system (CNS), originating from damage to the brain or spinal cord, or peripheral neuropathic pain (PNP) in the peripheral nervous system (PNS), stemming from damage to the peripheral nerve, plexus or dorsal root ganglion (DRG) (Haanpää *et al.*, 2010). Another way of classifying NP is based on the symptoms which are associated with it and the underlying mechanisms which control it. It is not currently known why the same injury or disease can cause pain in some people yet be painless in others, making classification based on the mechanisms of NP very challenging. In addition to this, the severity and frequency of symptoms vary immensely from person to person, making the identification of the cause of the pain even more complicated. For example, CRPS can be divided into type 1 and type 2. In type 1, also known as reflex sympathetic dystrophy, it is believed that there is no nerve damage and the injury is apparently trivial. However, in type 2, previously referred to as causalgia, there is evidence of nerve damage, possibly leading to the development of NP in some cases. That said, there are some people with type 1 who have shown signs of nerve injury, leading to much debate about the distinction between both. As a result, the National Institute of Neurological Disorders and Stroke states that this dichotomy may soon be removed (Brazier, 2018). Classification is further complicated by the fact that a single mechanism may result in different symptoms or that the same symptoms may be caused by different mechanisms (Woolf & Mannion, 1999). Finally, NP can be classified according to the aetiology of the injury to the nervous system, which includes compressive (e.g. carpal tunnel syndrome), metabolic (e.g. hypothyroidism), infectious (e.g. HIV), ischaemic (e.g. diabetes), toxic (e.g. alcohol) and traumatic (e.g. spinal cord injury (SCI)) diseases (Kerstman *et al.*, 2013). Improvement in the classification and diagnosis of NP and a better understanding of its pathophysiology and mechanisms could lead to more effective treatments for the pathology, which may include pharmacological, interventional and combination therapies, may help to alleviate the symptoms of NP (Colloca *et al.*, 2017). More in-depth information about the classification of NP can be seen in Appendix I. Current therapies to treat NP rely mostly on the treatment and/or prevention of the disease underlying NP and/or the amelioration of the pain itself (Jongen *et al.*, 2014). Therefore, in order for treatments to be effective, it is necessary not only to increase clinicians' and researchers' understanding of the pain, but to identify the different injuries, diseases or conditions which

may cause NP (Schlereth 2020). The most frequent causes which have been put forward for the development of both CNP and PNP can be seen in Appendix II.

3. Epidemiology of Neuropathic Pain

The epidemiology of a disease is crucial to develop and evaluate procedures and strategies which contribute to the prevention of an illness and the amelioration of pain which is associated to it, either directly from the injury or disease or indirectly, as is the case with NP. It can also be used to create a set of guidelines which can be implemented to help patients manage an existing disease. Epidemiological studies are also useful to identify disease in populations or risk groups with a view to identifying the cause, transmission and surveillance of a disease.

People who suffer from NP generally have an injury or disease which decreases their quality of life on a number of levels and it is often under or misdiagnosed because therapies are targeted at the underlying medical condition rather than at the NP itself. As a result, it is a challenge to determine the incidence of NP because the standard epidemiological studies do not apply to the condition. Jongen *et al.* (2014) estimated that 1% to 5% of the general population suffered from NP. However, more recent studies which focus on the incidence of chronic pain, with or without neuropathic characteristics, have found that previous estimates may be misleading and that the number may be higher than initially anticipated, possibly reaching 8% (Bouhassira *et al.*, 2019).

One of the first systematic reviews of epidemiological studies of NP in the general population was carried out by van Hecke *et al.* (2014), who reviewed twenty-one articles from January 1966 to December 2012. The review divided incidence and prevalence rates into two types of pain. The results showed that chronic pain with neuropathic characteristics was present in 3% to 17% of the population. The second type of pain analysed was NP associated with specific disorders, such as postherpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, painful diabetic peripheral neuropathy and glossopharyngeal neuralgia, all of which showed a significant difference with regard to prevalence rates. Despite their findings, van Hecke *et al.* (2014) narrowed the estimate to between 6.9% and 10%. Other studies show similar discrepancies in the percentage of the population suffering from NP. In a study on the general German population, Ohayon & Stingl (2012) estimated that 6.5% of people suffered from NP and in Spain, Pérez *et al.* (2009) concluded that 11.8% of the patients in a study carried out in a primary care facility suffered

from NP. More recently, DiBonaventura *et al.* (2017) carried out a study into the prevalence of NP in the US population and concluded that of all the people who reported suffering from some form of pain, 15.7% had a neuropathic component to it. They also added that this figure does not take into account different ethnic groups, and suggest that the prevalence may vary according to the ethnic background of each individual. However, it is generally accepted that NP is more prevalent in women and older populations and affects mostly the lower back, upper and lower limbs and neck, with lumbar and cervical painful radiculopathies being the most frequent cause of chronic NP (Colloca *et al.*, 2017). Regardless of cause or prevalence, NP is an important health concern because it impairs quality of life and functioning of those that suffer from the condition.

4. Pathophysiology of Neuropathic Pain

NP arises as a result of an injury or a pathological change to the PNS and/or the CNS. The precise pathophysiology of NP has not been identified and an understanding of the underlying mechanisms still requires further research because of the current difficulties in accurately diagnosing and effectively treating the condition. These difficulties are due to a myriad of mechanisms, which can result in similar or multiple symptoms caused by different pain pathways (Woolf and Mannion, 1999). A lot of what is currently known about the pain mechanisms underlying NP stem mostly from *in vivo* and *in vitro* cellular and molecular studies in animals, although it is not always feasible to make connections between animal models and human findings which are limited. This makes it difficult to establish a distinction between acute injury-related conditions and the underlying pathology that leads to NP (Baron *et al.*, 2010). Research appears to show that there needs to be a lesion in afferent pathways for NP to develop, that several mechanisms may be responsible for the pain and that the same mechanism may be found in different diseases, including postherpetic neuralgia and in painful poly-neuropathy (Baron *et al.*, 2009, 2010). Jensen & Gottrup (2001) provide a summary of some of the symptoms of NP, their clinical presentation, stimulus and mechanisms (see Table 1).

Table 1: Symptoms and findings in neuropathic pain (from Jensen & Gottrup, 2001)

Symptom	Clinical presentation	Stimulus	Mechanism
Static hyperalgesia	Pain in area of injury	Gentle mechanical pressure	Sensitized C nociceptors
Punctate hyperalgesia	Pain in area of injury and outside	Pinprick	Sensitized A-delta nociceptors
Dynamic hyperalgesia	Pain in areas of injury and outside	Light brush	Central sensitization due to increased input and central sensitization due to loss of input
Cold hyperalgesia	Nerve injury, neuropathy, central pain	Cool object, acetone/alcohol	Central disinhibition because of loss of input
Heat hyperalgesia	Pain in area of injury	Radiating heat	Sensitized c nociceptors
Chemical hyperalgesia	Evoked pain/itch or vasodilation	Capsaicin or histamine	Sensitized mechanoinsensitive VRI/histamine receptors
Wind up like pain	Evoked pain by repetitive stimulation on and surrounding injury	Light brush or pinprick > 3 Hz	Central sensitization due to increased input
After sensations	Pain inside and outside injury	Any stimulus	Central sensitization
Sympathetically maintained	Swelling, temperature change, pain out of proportion	Sympathetic blockade or stimulation	Sympathetic hypersensitivity

Many mechanisms have been proposed as playing a role in the development of NP (Campbell & Meyer, 2006; Costigan, Scholz & Woolf, 2009), although much of the research is currently inconclusive. Within the scope of this monograph, it is not possible to provide an in-depth analysis of all the mechanisms thought to be involved, however an overview of the main theories which have drawn researchers' attention will be presented. Early analyses of the different mechanisms involved in NP were divided into peripheral and central mechanisms. Peripheral mechanisms can be subdivided into four sub-sections: ectopic discharges and ephaptic conduction, collateral sprouting, coupling between the sympathetic nervous system and the sensory nervous system and bradykinin. With regard to ectopic discharges and

ephaptic conduction, following a nerve injury, there is a significant increase in the level of spontaneous firing in the afferent neurons (Bridges, Thompson & Rice, 2001). Amir, Michaelis and Devor (1999) found membrane oscillations of A- and C-fibres which led to an increase in ectopic firing as oscillations increasingly reached threshold and subsequent cross-excitation of other neurons amplified this effect. In addition, many DRG neurons exhibited changes in their membrane potential following peripheral nerve injury, bringing them closer to their firing threshold (Bridges, Thompson & Rice, 2001). Kim & Chung (1992) showed a link between changes following spinal cord injury (SCI) and ectopic activity in A-fibres and C-fibre activity which occurred three to four weeks after axotomy and persisted for weeks after injury. There are also at least six different voltage-gated sodium channels expressed on the cell bodies of primary afferent neurons within the DRG, split into Tetrodotoxin-(TTX) sensitive and TTX-resistant subtypes and neurotrophin appears to be an important factor in Na⁺ channel expression in peripheral nerve injury (Bridges, Thompson & Rice, 2001). Calcium channels have also been shown to impact the development of hyperalgesia and allodynia and specific antagonists for neuronal N-type Ca²⁺ channels can reduce heat hyperalgesia and mechanical allodynia in chronic constriction injury (CCI) of the sciatic nerve when administered directly to the injury site (Xiao and Bennet, 1995). In sum, ectopic activity may be relevant in the development of hyperalgesia, allodynia and nerve-injury related pain.

The second mechanism is the possible sprouting of collateral fibres from sensory axons in the skin into denervated areas following nerve crush injuries and from the saphenous nerve in the CCI model. However, the sprouting was blocked by the administration of anti-nerve growth factor (anti-NGF) antibodies, which may indicate that a local release of NGF from within the skin is responsible for axon sprouting in these situations (Bridges, Thompson & Rice, 2001).

Coupling between the sympathetic nervous system and the sensory nervous system has been observed in some patients with NP. In these cases, the pain is partially dependent on activity in the sympathetic nervous system, sometimes referred to as 'sympathetically maintained pain' (Bridges, Thompson & Rice, 2001). Janig, Levine and Michaelis (1996) have claimed that abnormal contact develops between the sympathetic nervous system and the sensory nervous system after peripheral nerve injury (PNI), which may cause enhanced sensitivity to catecholamines. It appears that activity in the sympathetic nervous system initiates abnormal impulse traffic in sensory neurons which result in pain perception. Sites of coupling include direct chemical coupling within peripheral effector sites, ephaptic nerve coupling, indirect coupling through peripheral sensitising mechanisms and direct coupling between the sympathetic nervous system and the sensory nervous system in the DRG, possibly leading to

sympathetic sprouting (Bridges, Thompson & Rice, 2001). The terminals of sprouted neurons have been shown to be like functional synapse-like structures with cell bodies which are implicated in the formation and maintenance of abnormal excitation arising from the DRG.

Finally, bradykinin plays an important role in inflammatory hyperalgesia and expression of bradykinin binding sites within the DRG neurons after axotomy may be altered, suggesting that bradykinin antagonists may play a role in the treatment of NP, and in particular of hyperalgesia (Bridges, Thompson & Rice, 2001).

With regard to central mechanisms, possible hypotheses which have been put forward include anatomical reorganisation or hyperexcitability of the spinal cord and endogenous opioid or cannabinoid systems. With regard to anatomical reorganisation, the spinal cord undergoes considerable alterations as a result of PNI. A possible result of these changes may be that second order neurons within the spinal cord, which generally receive high-threshold sensory input, start to receive inputs from low-threshold mechanoreceptors and the misinterpretation of information within the spinal cord may result in low-threshold sensory information being interpreted as nociceptive (Bridges, Thompson & Rice, 2001). Campbell and Meyer (2006) take this theory a step further and propose a number of more specific mechanisms, such as presynaptic and postsynaptic mechanisms.

In relation to hyperexcitability of the spinal cord, afferent barrage associated with peripheral nerve injury is linked to hyperexcitability of the dorsal horn neurons, a process referred to as central sensitisation. This sensitisation is characterised by the appearance of 'wind-up', which is an increased response to repeated C-fibre volleys and which may play a role in hyperalgesia. It is hypothesised that a combination of increased activity in the excitatory system and a concomitant decrease of activity in the inhibitory system within the spinal cord may contribute to central sensitisation after peripheral nerve injury (Bridges, Thompson & Rice, 2001).

With regard to endogenous opioid and cannabinoid systems, opioid receptors in the spinal cord are located primarily on the pre-synaptic terminals of primary afferents in the superficial dorsal horn. However, a decrease in immunocytochemical receptor staining has been observed following peripheral axotomy, dorsal rhizotomy, neonatal C-fibre degradation. A decrease in μ -opioid receptor binding was also observed following CCI of the sciatic nerve and SNL in rats, possibly as a result of degeneration of primary afferent neurons (Bridges, Thompson & Rice, 2001).

Campbell and Meyer (2006) highlight the possible significance of such mechanisms as injury to the afferent nerves, intact nociceptors which survive injury and subsequently innervate the affected region and the possible role of the immune system because of its relevance in inflammatory pain. Finally, the authors discuss the role of growth factors as a mechanism for the development of pain. They propose that trophic factors affect sensory and motor fibres and nerve injury provokes alterations in growth-factor expression. The terms undertrophed and overtrophed have been put forward by Griffin (2006) to describe how growth factors may affect both injured and uninjured afferents, the former due to the loss of trophic influences and the latter due to overexpression in the intact fibres. As such, nerve growth factors (NGF) may cause overexpression and the absence of glial cell line derived neurotrophic factor may possibly create pain-signalling mechanisms in the injured spinal nerve.

More recently, Gilron *et al.* (2015) outlined the main pathways and mechanisms by which they believe pain is transmitted and modulated, where they demonstrate that sensory and affective components are generated in the ascending pathways and higher centres which have the ability to alter spinal function through changes in descending controls through top-down modulation. They also provide a summary of the major functional roles of the various neural components of the pathways, as well as alterations following tissue or nerve damage and the pharmacological agents which modulate pain. In addition, they postulate that the mechanisms underlying peripheral NP are more diverse but less common than central mechanisms. Appendix III provides more comprehensive information of the work carried out by these researchers.

Genetics may also play an important role in NP and some researchers argue that the chronic pain felt by a significant number of people has a genetic root (Zorina-Lichtenwalter *et al.*, 2016). Studies have gained momentum over the last two decades and helped to shed light on the molecular pathophysiology mechanisms of chronic pain, with varying degrees of consistent and true results due to the multifactorial pathologies and overlapping aetiologies. There are a number of genes which have been implicated in the development of NP, including those derived from rare familial mutations, such as the voltage-gated sodium channels, Na_v1.7 and Na_v1.9, and to a lesser extent Na_v1.8 (encoded by the SCN9A, SCN11A and SCN10A genes in humans respectively), GCHI, a regulator in the dopamine, serotonin and nitric oxide biosynthesis pathway, KCNS1, a voltage-gated potassium subunit, and OPRM1, an endogenous pain regulator in the body, have all been replicated and are implicated in dysregulation in pain processing. PTGS2 has been linked to cancer pain and genetic variants of inflammatory cytokines play a role in post-surgical pain (Zorina-Lichtenwalter *et al.*, 2016). Nevertheless,

despite progress in this area, more genetic studies are necessary in order to identify key molecular markers and develop drugs which target specific molecular pathways for each pathology (Caterina & Pang, 2016).

Taking all the mechanisms discussed into consideration, it is unlikely that a single unifying process will be identified as the cause of NP and the probability is that a number of inter-related mechanisms are involved in inducing pain in a given patient, with the intervention of peripheral, spinal and brain events possibly all playing a role.

5. Diagnosis and Assessment of Neuropathic Pain

The diagnosis of NP is dependent on a clinical assessment and it has been established that it is a condition which is usually underdiagnosed and undertreated (Haanpää *et al.*, 2009). As NP can coexist with nociceptive and idiopathic types of pain, clinicians should try to identify different pain components and treat each of them according to the best available evidence. Current NP diagnosis is mainly based on patient history and physical examination, which include onset, duration and location of the pain, history of trauma, progression and quality (e.g. burning, stabbing, dull, loss of sensation, increased sensation) of the pain, whether the pain is evoked or spontaneous, the radiation of the pain, and time/duration of a particular pain crisis/event. The most common symptoms of NP and their description are presented in Table 2 (from the IASP Task Force on Taxonomy *et al.*, 1994).

Table 2: Definitions of common features suggestive of neuropathic pain (from IASP Task Force on Taxonomy *et al.*, 1994)

Paresthesia	An abnormal sensation, whether spontaneous or evoked.
Dysesthesia	An unpleasant sensation, whether spontaneous or evoked.
Hypoesthesia	Decreased sensitivity to stimulation (tactile or thermal; both are frequent).
Hyperesthesia	Increased sensitivity to stimulation (tactile or thermal; both are rare).
Hypoalgesia	Diminished pain response to a normally painful stimulus.
Hyperalgesia	An increased response to a stimulus that is normally painful.
Allodynia	Pain due to a stimulus not normally activated in the nociceptive system.

Complementary diagnostic tests for peripheral neuropathies include complete blood count, sedimentation rate, basic metabolic panel, thyroid function tests, vitamin B12, folic acid, HgbA1c, fasting blood sugar, serum electrophoresis and immunofixation, Lyme disease

antibody titre, hepatitis panel, antinuclear antibody, rheumatoid factor, cryoglobulins, antisulfatide IgM titre, type I anti-neuronal nuclear antibody or ANNA1 titre, heavy metal serum and urine screening, HIV testing and CSF study (Pappagallo, 2002). Other approaches which are also used in the diagnosis of NP include psychosocial and objective diagnosis tests which show nerve damage, including bedside assessment of sensory signs, quantitative sensory testing, neurophysiological techniques and corneal confocal microscopy (Colloca *et al.*, 2017).

In addition to clinical observation and testing, validated screening tools are also used to facilitate the identification of NP. The grading system proposed by NeuPSIG allows clinicians to distinguish between different types of pain with a greater level of certainty, categorising it into *possible*, *probable* and *definite* forms of pain (Vaegter *et al.*, 2014; Finnerup *et al.*, 2016). For patients with *possible* neuropathic pain, pain must be consistent with a suspected lesion or disease and patient history should be assessed using validated screening tools, the most frequent of which are the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS), the Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ), Douleur Neuropathique 4 Questions (DN4), painDETECT, ID Pain and Standardized Evaluation of Pain (StEP) (Brooks & Kessler, 2017). Patients with *probable* NP are diagnosed through clinical examination which focuses on negative sensory signs. This can be done through imaging, biopsy or neurophysiological exams (Asgharzade *et al.*, 2020). A minimum of *probable* neuropathic pain needs to be diagnosed before any form of treatment and *definite* neuropathic pain requires an objective diagnostic test which confirms a lesion or disease of the somatosensory nervous system, such as a neurophysiological test or a skin biopsy (Colloca *et al.*, 2017). Appendix IV provides more detailed information about the validated screening tools used, including type of pain assessment and relevant clinical, methodological and statistical information.

Of the numerous screening tools which have been designed to distinguish NP from other types of pain, painDetect is the one most commonly used by clinicians (Bennett *et al.*, 2007). It is made up of 13 questions which help in the diagnosis of NP, its sensitivity ranging from 66% to 91% and its specificity from 74% to 94%. One of the major limitations of these diagnosis tools are the fact that they are mostly based on the patients' subjective experience, and therefore stem from a purely perceptual perspective (Backonja *et al.*, 2009). Jensen and Gottrup (2001) state that it is important to record various pain phenomena related to NP, including paroxysms, spontaneous ongoing pain, touch evoked pain and cold allodynia because the magnitude of each pain component may vary and/or may be influenced by a specific drug. That said, conclusive diagnosis of NP continues to challenge clinicians because of its complex aetiology, and as such, makes the development of effective therapies difficult.

6. Therapies for Neuropathic Pain

Current treatments for NP provide some amelioration of the symptoms but do not offer substantial long-term improvements to the pain. In the majority of cases, the first line therapeutic approach to NP management is through the use of conservative pharmacological treatment, sometimes in conjunction with complementary therapies. This is done firstly because it is very difficult to treat the cause of the pain and secondly, because the management of the underlying causes is not sufficiently adequate to relieve NP. Traditional analgesics such as paracetamol, and non-steroidal anti-inflammatory drugs or weak opioids such as codeine, are not very efficient because they do not focus on treating the NP related symptoms. In addition to this, many patients do not have significant pain relief, even with pharmacological treatments which have proven to be successful in other conditions, or have trouble dealing with the adverse drug reactions (ADR) caused by the medicines they are taking. In addition, the ageing population and polypharmacy in the elderly have increased the need for more interventional therapies (Brooks & Kessler, 2019). However, the risks involved are quite high and the medical field is looking into alternative therapies to treat patients with NP.

6.1 Pharmacological Therapies for Neuropathic Pain

Pharmacological treatments currently used for NP include paracetamol, non-steroidal anti-inflammatory drugs, anticonvulsants, antidepressants, topical agents and opioid analgesics. The analgesic effects of paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drugs are believed to be mediated through peripheral and central mechanisms, with the reduction in transduction of the sensory nerves in the former and by inhibiting an increase in central nervous system prostaglandins which are induced by peripheral nociceptive transmission in the latter. Anticonvulsants. Such as pregabalin and gabapentin, bind to the calcium channel α_2 - δ subunit, resulting in decreased sensitisation and nociceptive transmission. The antidepressants used to treat NP include tricyclic antidepressants and serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors, such as amitriptyline, nortriptyline and desipramine, which inhibit norepinephrine reuptake in the spinal dorsal synapses and secondary activity in sodium channels (Brooks & Kessler, 2017).

Topical agents are used as second- and third-line treatments for PNP and include capsaicin patches (which are obtained from hot chilli peppers and desensitise TRPV-1 channels in sensory axons to induce depolarisation, which initiates an action potential and pain signal

transmission), lidocaine patches or gel (to reduce spontaneous ectopic nerve discharge by antagonising sodium channels) and subcutaneous injections of botulinum toxin type A (to inhibit the release of neurotransmitters that regulate pain and inflammation) (Finnerup *et al.*, 2015, Hughes *et al.*, 2020). Topical therapies may be used as a first-line treatment for patients with local NP and for certain demographics, such as the elderly, due to fewer ADR and drug interactions.

Opioid or opioid-like drugs, such as tramadol, tapentadol, oxycodone and morphine, are not usually used as a first-line treatment due to concerns about their recreational use and subsequent overdose, morbidity and mortality risks, especially with people who have a history of substance abuse. The quality of pain control with tramadol was found to be moderate (Brooks & Kessler, 2017), and the findings of tapentadol, another centrally acting analgesic, are also inconclusive (Finnerup *et al.*, 2015).

Other pharmacological treatments include selective serotonin reuptake inhibitors and other antiepileptics such as mexiletine, clonidine and sodium valproate, but these have not shown consistently positive findings in clinical studies or have had ADR which do not justify their use (Colloca *et al.*, 2017). Finally, cannabinoids have been recommended as a third-line therapy, however, there is some concern and controversy over their long-term use due to their possible usage for recreational purposes and the risk of substance abuse.

6.2 Combination Therapies for Neuropathic Pain

Combination therapies are used when patients have not responded positively, or have only had a minimal response, to monotherapy. This process involves the use of lower doses of each drug, which may contribute to the amelioration or prevention of the ADR which are observed with the use of higher doses of monotherapy. Chaparro *et al.* (2012) demonstrated that combinations of gabapentin with an opioid showed an increase in pain relief when compared to monotherapy or a placebo, although the ADR still resulted in a high drop-out rate and the use of duloxetine and pregabalin did provide better results than the use of monotherapy (Tesfaye *et al.*, 2013). However, studies into the use of combination therapies are still limited, so more research is required in order to provide tangible evidence which support the use of specific pharmacological combinations as a way to alleviate NP. In sum, the pharmacological treatments currently available offer some relief for people who suffer from NP, but generally

not for long periods of time, and do not provide significant improvements to the quality of life of the patients suffering from this disorder.

6.3 Interventional Therapies for Neuropathic Pain

Due to the fact that pharmacological treatments fail to alleviate NP in over 50% of patients that suffer from the condition, invasive therapies may also be considered. These include invasive procedures which deliver drugs to targeted areas or ablation/modulation of specific neural structures or pathways. Neural blockade and glucocorticoid steroid injections have been used if a specific nerve or nerve root is involved in pain signalling or is the source of ectopic activity which results in NP (Bhatia *et al.*, 2015). The injection of steroids perineurally has also been shown to provide some relief for between one and three months following trauma- and compression-related peripheral NP. In addition, the NeuPSIG has also recommended the use of epidural and paravertebral anaesthetic and steroid blocks in the case of acute zoster-associated NP, although results have been modest and more positive results have been yielded from transforaminal epidural steroid injections than caudal and interlaminar ones (Colloca *et al.*, 2017, Dworkin, 2014, Maillis & Taenzer, 2012).

Other suggested interventional therapies may provide some relief, including spinal cord stimulation and research has shown long-term efficacy, at 24 months of treatment in some cases, for patients with CRPS type I and treatment-refractory failed back surgery syndrome (Wallace, 2014), although the NeuPSIG has given an inconclusive recommendation for the use of this therapy. Another form of stimulation is the neurostimulation of the DRG (Vuka *et al.*, 2019), the peripheral nerve and the peripheral nerve field, which has yielded more positive results for post-surgical and post-traumatic neuralgia, CRPS type 2 and occipital and postherpetic neuralgia, despite the fact that some studies have reported some infections and programming- or treatment-related adverse effects, such as painful paresthesias in 30% to 40% of patients (Colloca *et al.*, 2017).

Epidural and transcranial cortical neurostimulation of the pre-central motor cortex has been suggested for patients who have shown resistance to peripheral and central NP and studies show positive results in 60% to 65% of patients and a reduction in the perception of pain of over 40%. This procedure is also advantageous because of its high safety profile so it is recommended for patients with chronic refractory NP (Colloca *et al.*, 2017; Lefaucheur, 2016).

Finally, deep brain stimulation is a technique which has been implemented (Owen *et al.*, 2007). The target areas include, among others, the internal capsule, various nuclei in the sensory thalamus, periaqueductal and periventricular grey, the motor cortex, septum, nucleus accumbens, posterior hypothalamus and anterior cingulate cortex. However, the technique remains controversial due to the potential risks associated with it (Colloca *et al.*, 2017, Dworkin, 2014).

6.4 Multidisciplinary Approach to Treat Neuropathic Pain

Another approach which may render more effective results is the implementation of multidisciplinary therapies because they focus on the psychosocial co-morbidities which result from NP (Zilliox, 2017; Fornasari, 2017 & Derry *et al.*, 2019). These may include rehabilitation therapies such as aerobic and strengthening exercises, which may improve muscle strength, functional ability and overcome fatigue and consequently increase patients' overall quality of life (White *et al.*, 2004; Schlereth, 2020). Other approaches may include physical therapy, occupational therapy and psychotherapy (Williams *et al.*, 2012). However, of all psychological interventions, perhaps the one which has received the most attention recently is cognitive behavioural therapy, whose objective is for the clinician and the patient to create a range of personalised care which goes beyond traditional forms of therapy and which focuses on the active management of the pain through specific behavioural practices (Colloca *et al.*, 2017, Williams *et al.*, 2012).

Finally, efforts have also been made to try and prevent the development of NP. This includes the identification of risk factors which can then help guide patients to adopt practices in their daily lives which may minimise or eliminate the onset of NP, especially for people who are at a greater risk of developing the condition (Colloca *et al.*, 2017, Franchi *et al.*, 2014, Baron *et al.*, 2010). This entails the identification of risk factors, the administration of the herpes zoster vaccine to reduce the probability of contracting herpes zoster infections and subsequent postherpetic neuralgia in people over 50 years of age and adequate management of certain health conditions such as diabetes mellitus, to prevent neuropathic pain, even before it appears. Secondary forms of prevention include, for instance, perioperative treatment to prevent postsurgical pain and administration of antiviral or analgesic treatment to patients with herpes zoster infection.

Although a lot of research has been carried out into the pharmacological and interventional therapies currently used to treat NP, it has not provided conclusive evidence that current treatments are efficient in reducing NP and improving patients' quality of life. Therefore, the search for new approaches to the treatment of NP are being analysed. One such approach is the use of stem cells of different origins whose results appear to show that their use holds promising potential for the amelioration of the symptoms related to NP. The following part of this review outlines some of the *in vivo* and *in vitro* studies which have been carried out and which provide evidence that stem cell use may be a viable approach to treat NP.

6.5 Stem Cells: A Potential Novel Therapy for Neuropathic Pain

Stem cells were first isolated by Ross Granville Harrison in 1907 (Maienschein, 2011). In laboratory contexts, they were identified as being important for two reasons, firstly, their ability to self-renew and secondly, their capacity to differentiate into different cell types. In this way, stem cells can be referred to as the building blocks of all other cells in the human body. They are the only type of cell in the human body with the ability to divide and differentiate into different cell types both in the body (self-renewal) or in a laboratory (creation of specialised cells). Embryonic stem cells (ESC) are pluripotent because of their ability to differentiate into all the body's cell types. When harvested from humans, they are known as human embryonic stem cells (hESC) and are isolated from the inner cell mass of the blastocyst stage of the developing embryo. There are many ethical issues surrounding the use of hESC because they come from a living embryo and therefore, a potential life. As such, the studies presented here will focus on the use of stem cells of other origins which have been studied *in vitro* and *in vivo* to try to ascertain their clinical significance.

Besides ESC, there are various adult stem cells which can be differentiated into a range of cell types. An example are those which appear during foetal development and are present in our bodies throughout our lives in such places as the bone marrow or fat. Adult stem cells are known as multipotent, which means that they have the ability to generate a limited number of cell types, such as bone marrow stem cells, which differentiate into bone or heart muscle cells. It is also possible to induce adult stem cells so that they have some of the properties of ESC, resulting in induced pluripotent stem cells (iPSC), to try and make them act in a similar manner to ESC. In this case, human adult cells are reprogrammed back to a pluripotent state to become iPSC in specific culture conditions. They are then engineered in order to analyse gene

and protein expression and study differentiation and disease pathways. Once programming is complete, the cells can then be differentiated into specific cell types. Stem cells can also be collected from the amniotic fluid and umbilical cord blood, known as perinatal stem cells. Finally, mesenchymal stem cells (MSC) are a heterogeneous subset of stromal cells which were initially found in bone marrow, whose parenchyma contains haematopoietic stem cells and progenitor cells and non-haematopoietic progenitor cells can be extracted from the stroma. Adult stem cells have also been isolated from the connective tissue around other tissues and organs, or stroma, including the umbilical cord (blood), the amniotic fluid, the placenta, adipose tissue, dental pulp, foetal liver and the lungs (Colloca *et al.*, 2017).

There are some issues concerning the use of adult stem cells, firstly because they are not as pluripotent as ESC and secondly because it may be difficult to differentiate them into the cell type required or to control their growth. This is further complicated by possible abnormalities in the adult stem cells because of prior exposure to toxins in the environment or errors during cell replication, which may result in unregulated growth. Although this limits the clinical use of stem cells, there is hope that once replication and growth can be controlled, the use of stem cells can be used more extensively and improve the life of many patients, including those who suffer from NP (Asgharzade *et al.*, 2020).

The field of stem cell research has been revolutionised by iPSC because of their ability to generate stem cells in a simplified manner which can in turn be used to model diseases. These models can then contribute to the identification of the mechanisms of disease pathology and the development of new ways to treat disease. Stem cell therapy has offered some positive results, obtained from both *in vitro* and *in vivo* studies and in the preclinical data from adult stem cell therapy research in patients with NP. As such, their role in novel treatments for the condition is promising (Gibco, 2014).

6.5.1 Types and Applications of Stem Cells in Animals

Different stem cells have been used to study a range of pathologies in animal models. These include bone-marrow derived mesenchymal stem cells (BM-MSC), umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSC), adipose derived mesenchymal stem cells (AD-MSC) and neural stem cells (NSC). Other types of stem cells have also been used, to a lesser extent, in some studies, including dental pulp stem cells, human amniotic fluid derived mesenchymal stem cells, human bone marrow stem cells engineered with hPPE gene, neural stem cells expressing

VEGF and interleukin-1 β bone marrow MSC. Asgharzade *et al.* (2020) carried out a systematic review of stem cell use in animal models and found that the route via which stem cells can be administered is also broad, including intraperitoneal, intrathecal, intraspinal, intraneural, endovenous and subcutaneous administration. In the review, they concluded that the stem cells were administered directly into the cerebral ventricle, through the use of a pulsed magnetic field and transplanted into the animal models. It also demonstrated that the stem cells were administered in a wide range of contexts, which include, among others, after behavioural tests, following spinal cord injury (SCI) and chronic constriction injury (CCI) induction or surgery, after spared nerve injury and diabetes induction, during traumatic brain injury surgery, after burn injury, on the day of nerve injury induction and prior to or post spinal nerve ligation (SNL). These can be carried out in a range of models which include, among others, spared nerve injury in mouse, CCI in rat and mouse, SCI in rat and mouse, tibial nerve injury in rat, SNL in rat, paclitaxel-, oxaliplatin- and burn-induced neuropathy in rat, burn induced NP in rat, sciatic nerve injury in rat and partial SNL in rat.

There are not mechanisms *per se* of how stem cells perform in order to achieve desired results. The action of stem cells is different, depending on their origin and the type of cell they differentiate into, because they mimic the cells they are supposed to be substituting and act in the same way as the host cells would. This may be carried out by inducing the increase or decrease in trophic factors to the lesion site, which in turn will ameliorate the symptoms. In this way, the action of the administered stem cells emulates healthy functioning of the target area to achieve the desired effect. An example would be the need to decrease IL-1 β and IL-17 and enhance IL-10 in the spinal cord to ameliorate mechanical allodynia and thermal hyperalgesia in SNL (Asgharzade *et al.*, 2020). In fact, Asgharzade *et al.* (2020) carried out a comprehensive review into the use of stem cells, their administration and the models which have been used, the findings of which can be seen in more detail in Appendix V.

The results of the research on the use of stem cells in animal models are lengthy. As such, associations have been made between the most commonly used stem cells and their outcomes. It is postulated that early transplantation of MSC may improve functional recovery through the modulation of inflammatory cytokine production, reduced gliosis, promotion of revascularization of the spinal cord via angiogenic effects and the stimulation of the production of bioactive molecules and growth factors (Chakravarthy *et al.*, 2017). The various different techniques using MSC harvested from different areas of the body and their many possible applications has resulted in them being referred to as an “injury drug store” (Caplan & Correa, 2011).

BM-MSC were shown to reduce allodynia and hyperalgesia, as well as NP behaviour and astrocytic and microglial activation. They were also used to delay nerve conduction velocity and decrease CCI induced persistent pain and ROS production in the spinal dorsal horn of neuropathic rats. In addition, they were implicated in the decrease in protein levels of IL-1 β and IL-17 and enhancement of IL-10, as well as CD-106 in the spinal cord. Finally, they caused a decrease in serum levels of some proinflammatory cytokines (Asgharzade *et al.*, 2020). Musolino *et al.* (2007) also used BM-MSC in an experimental rat model and showed that an injection of rat bone marrow stromal cells prevented the development of mechanical allodynia and reduced the allodynic responses to cold stimuli in rats that had a single sciatic nerve constriction. In another study, rats were therapeutically injected with BM-MSC after diabetes induction, which resulted in reduced hypoalgesia (Colonel *et al.*, 2009). Siniscalco *et al.* (2010, 2011) focused their efforts on the treatment of experimental NP, using spared nerve injury as the model in mice, and they demonstrated that injected human BM-MSC were able to migrate into the spinal cord as well as the prefrontal cortex of mice with spared nerve injury and appeared to reduce mechanical allodynia and thermal hyperalgesia one week after transplantation, with long-lasting results. Waterman *et al.* (2012) were also able to show that human BM-MSC decreased mechanical allodynia, as well as heat hyperalgesia in mice with painful diabetic peripheral neuropathy. Klass *et al.* (2007) used an infusion of rat bone marrow mononuclear cells containing mixed stem cell populations, 10 days after CCI induction in rats, which resulted in improvement in hyperalgesia and allodynia. Finally, BM-MSC provided relief of mechanical hyperalgesia and cold allodynia in rats which had been induced with diabetic neuropathy by STZ on the side where the injection was given, as well as improved sciatic nerve conduction velocity and better sciatic nerve blood flow (Naruse *et al.*, 2008).

Regarding UC-MSC, their use in a range of models resulted in positive outcomes, including a reduction in (mechanical) allodynia and (thermal) hyperalgesia. They also inhibited SNL induced nerve inflammation, promoted expression of anti-inflammatory cytokines and neurotrophic factors and decreased CGRP, p-ERK and MMP-2 in the spinal cord in the SNL model. Umbilical Cord Blood Mesenchymal Stem Cells (UCB-MSC) can be harvested from the two umbilical arteries, the umbilical vein and the mucous connective tissue of the umbilical cord, known as Wharton's jelly. Some studies demonstrated that human UCB-MSC in grafted rats suppressed activated astrocytes and microglia, reduced IL-1 β , IL-17 in the spinal cord and enhanced IL-10 production. UCB-MSC are of particular relevance for a number of reasons, the most important of which is because their gene expression profile is similar to ESC but without the ethical concerns of the latter. They also self-renew at a faster rate, it is possible

to harvest them in a more non-invasive manner, there is a decreased risk of infection and teratoma development, they are multipotent and they have low immunogenicity with a suitable level of immunosuppressive capacity (Nagamura-Inoue and He., 2014). Yang *et al.* (2008) have revealed that there is a positive effect on wound healing and motor recovery after the use of human UCB-MSC from Wharton's jelly in the spinal cord of rats after SCI. This is an interesting finding because it shows that even if the stem cells do not relieve pain, they may play a role in motor recovery, which in itself is important from a clinical perspective.

AD-MSC are interesting because of their neuroinflammatory nature and the fact that they can be isolated using minimally invasive procedures because of their location in mature subcutaneous adipose tissue, which enables the harvesting of large amounts. Sacerdote *et al.* (2013) evaluated the antinociceptive effect of human AD-MSC injected seven days after surgery in neuropathic mice with CCI who showed thermal hyperalgesia and mechanical allodynia. The results demonstrated an anti-hyperalgesic and anti-allodynic effect that lasted from day one until day seven after injection. AD-MSC were also found to reduce (mechanical) allodynia and (thermal) hyperalgesia and IL-1 β and increased IL-10 in the injured nerve. They decreased mechanical and thermal hypersensitivity and plasma concentration of vascular endothelial growth factor, as well as the mechanical threshold in post-burn scars and local inflammation and central neuroinflammation, apoptosis and autophagy in the spinal cord after burn injury. Finally, they enhanced functional and electrophysiological recovery and activated remyelination of the sciatic nerve (Asgharzade *et al.*, 2020).

The final set of stem cells to be covered here are NSC, which were first harvested from the subventricular zone of an adult mammalian brain in 1992 (Reynolds & Weiss 1992). Currently, NSC lines have been derived from the hippocampal dentate gyrus, the olfactory bulb, the subventricular zone surrounding the ventricles, the subcallosal zone underlying the corpus callosum and the spinal cord of embryonic, neonatal and adult rodent CNS, as well as from human foetal CNS (Franchi *et al.*, 2014). If one is to take into account the fact that the development of NP takes place in the PNS and CNS, it may seem reasonable to assume that NSC are the most appropriate cells to contribute towards the physiological repair of a lesion. Franchi *et al.* (2014) carried out research into the use of NSC to treat pain which developed as a consequence of sciatic nerve CCI in the PNS of rats, where they showed that there was specific migration of the NSC to the injured nerve. They also found a significant reduction in allodynia and hyperalgesia three days after administration, which lasted for at least 28 days, and that the effect on hyperalgesia could be boosted by a further NSC administration. Pain reduction was also demonstrated by a reduction in spinal cord Fos expression in laminae I-VI,

as well as an improvement in nerve morphology, indicating some level of repair as a result of NSC administration. Xu *et al.* (2013) also demonstrated positive results through the intrathecal administration of NSC three days after CCI of the sciatic nerve in rats, showing that the symptoms of mechanical and thermal hyperalgesia were significantly improved with a marked increase in protein and mRNA levels of glial cell derived neurotrophic factor (GDNF) in the spinal dorsal horn and dorsal root ganglia. NSC have also been used to treat spinal cord lesions, however, their low survival rate in the damaged host's spinal cord limit their clinical application. Luo *et al.* (2013) investigated the efficacy of co-transplanted NSC and olfactory ensheathing cells (OECs) in rats whose spinal cord had been transected. The combined transplantation was shown to improve the sensory function to mechanical and thermal stimuli after spinal cord injury, suggesting that OEC have the ability to promote NSC survival and the co-transplantation downregulates the expression of nerve growth factor (NGF). NSC were also used to improve nerve morphology, movement and sensory function and promoted restoration of the spinal cord, with clear functional recovery, as well as improved paw mechanical withdrawal threshold and remyelination and an angiogenic effect in spinal nerve injury. They also decreased hyperalgesia, excessive proliferation of glial cells and expression of the purine receptors P2XR, P2X7R P2X4R, and the *Glial Fibrillary Acidic Protein* (GFAP) in the injured spinal cord. Despite these positive results, NSC are difficult to acquire and culture, which is a challenge for researchers.

These results are not comprehensive, but they provide an outline of the positive outcomes that some studies have demonstrated using stem cells and what these studies show is that the findings obtained are promising to such an extent, that they justify further clinical trials to ascertain to what extent stem cells are able to alleviate the symptoms of NP.

6.5.2 Stem Cell Therapy in Humans

Stem cells have unique properties whose therapeutic potential is vast and there are currently 4,000 ongoing clinical trials using stem cells of different origins (Crioestaminal, 2020). Taking a closer look at NP in particular, NP pathogenesis and maintenance involve interactions among neurons, inflammatory immune cells, glial cells, and a wide cascade of pro- and anti-inflammatory cytokines" (Franchi *et al.*, 2014). Stem cells are known to release bioactive molecules which help enhance motor recovery (Vickers *et al.*, 2014), demonstrate regenerative effects (Cantinieux *et al.*, 2013) and have an immunomodulatory impact (Biancone *et al.*, 2012, Fierabracci *et al.*, 2013). As such, the ability transplanted stem cells have

in migrating to a lesion site, reduce inflammation, stimulate repair and possibly replace neural cells as a novel therapy for the treatment of NP is quickly becoming a feasible future treatment.

Findings of cell-based therapies carried out in humans are not widely available, however, some have rendered positive results. Ichim *et al.* (2010) carried out a case report on a patient who had an incomplete SCI at T12-L1 and a crush fracture at L1. MSC are known to be anti-inflammatory and growth factors producers and doses of allogenic MSC were administered intrathecally and intravenously in three cycles, without any lumbar puncture associated ADR or immunological reactions. This procedure took 9 months and resulted in a clear reduction in pain perception, from intermittent 10 out of 10 on the Visual Analogue Scale, to 3 out of 10 once a week on the same scale, as well as discontinuation of pregabalin. The patient also felt a progressive improvement in muscle strength, enhanced dermatomal sensation and recovery of urological, sexual and bowel functioning.

In another clinical trial carried out by Mazzini *et al.* (2012), 19 subjects with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) had MSC transplanted into the spinal cord. Of those, eight died due to disease progression, however, 6 of the remaining patients demonstrated a decrease in disease progression. The authors stated that their main objective was to test safety rather than efficacy and in all patients who participated for the duration of the trial, there was no tumour formation or abnormal cell growth in the neuroradiologic imaging. The trial was a long-term study and demonstrated that the use of MSC was safe for a period of up to nine years after the intravenous administration and there were no signs of ADR.

In an open-label trial carried out by Vickers *et al.*, (2014) autologous AD-MSC were administered as a single dose in the cranial nerve to women between the ages of 27 and 80 who suffered from neuropathic trigeminal pain. All women had a history of multiple drug trials and stated that the procedure was simple and well tolerated. A total of 5 out of the 9 participants reduced their anti-neuropathic medication and stated that their pain had significantly reduced after 6 months, from 7.5 to 4.3 on the Numerical Rating Scale, where 0 is no pain and 10 is the worst pain imaginable, and that the procedure was safe and well tolerated. There was no unusual localised swelling or lesion at the injection site, or common side effects such as numbness, tingling, dysesthesia on the lower lip, chin, lateral border of the tongue or face. Although the subjects reported drowsiness and weight gain, the procedure attenuated orofacial NP. Perhaps the most promising result is that the best respondent was the oldest subject (80 years), demonstrating that the procedure still has the potential to ameliorate NP in older people.

In another study, Venturi *et al.* (2015) used autologous adipose tissue with stem cells which were centrifuged and trans-perianally administered along the Alcock's canal to 15 female patients suffering from pudendal neuralgia. All of them had symptoms of distal neuralgia affecting the rectal branch of the pudendal nerve, among other symptoms and had previously undergone multiple ineffective treatments. Although two patients showed no improvement, a total of 10 out of the 15 subjects who participated in the study reported a significant reduction in pain scores, from 8.1 to 3.2 in a numeric rating scale from zero to ten, after 12 months of treatment. They also stated that they felt an improvement in their overall function and an absence of ADR.

Despite these positive results, there are limitations which need to be overcome before stem cell therapy can be used on a wide scale to help patients suffering from NP. Some of the studies used reduced numbers of patients and the trials were not randomised or controlled. In addition, the range of stem cell types currently being studied means it is difficult to identify which lines provide the most beneficial results since methodological discrepancies and the lack of randomisation and appropriate controls make comparisons between studies impossible. Furthermore, it is crucial that researchers determine the best stem cell source(s) and the most effective administration route(s) to ensure safety, tolerability and optimised cellularity (Mousavinejad, M., Andrews, P. W., & Shoraki E.K., 2016) so that they can be used safely and effectively in clinical settings.

7. Conclusion

Pharmacological, combination, interventional and psychosocial treatments for NP do not provide long-lasting and effective relief for patients, which has a negative impact on the lives of those that suffer from this debilitating disorder. NP is associated with and often a result of other morbidities, but often persists beyond the normal healing process. Its complex aetiology and pathophysiology, as well as its heterogenous nature, make it a difficult condition to diagnose and treat. In addition, because of its prevalence in the older population, interactions with other medications result in undesired side effects. Current pharmacological options bring with them undesired side effects or increased tolerance to the medication. In addition, combination therapies may result in drug interactions with other medications the patient is taking. Interventional treatments such as neural block, steroid injections or spinal cord, epidural, transcranial or deep brain stimulation can have positive results, however, the evidence pertaining to its effectiveness and safety is insufficient due to the fact that sample

sizes in clinical trials are limited. Multidisciplinary therapies provide amelioration of the symptoms in some cases, but they rely heavily on patient collaboration and do not always provide the desired long-term relief. In addition, approaches which aim at preventing the onset of conditions which may lead to NP are not as effective, especially with the co-morbidities which develop in the aging population.

The different studies discussed in this monograph demonstrate that stem cells have properties which administered in the appropriate way may help to relieve some of the symptoms of NP.

However, due to the limited sample size in human trials, more research needs to be carried out in order to provide more systematic findings to ensure clinical success. Researchers need firstly to focus on cell autonomous and extrinsic regulators of stem cell cycling and self-renewal with a view to increasing stem cell number, secondly to take a closer look at stem cell localisation and delivery to specific sites, and finally, to see how stem cells act in the microenvironment where they reside to improve stem cell function, to ensure safety and effectiveness.

Stem cell therapy is a novel and exciting approach which is being studied in a range of different clinical settings. Due to the limited efficacy and the challenges of current therapies to treat NP, stem cell therapy provides hope for patients who respond poorly to traditional treatments. New populations of stem cells are being systematically isolated and used in regenerative medicine due to their ability to migrate to the lesion site when transplanted and to oppose effects which result from the damage in the area. Thus, the positive results obtained by stem cells in human trials are encouraging enough to contemplate a shift in stem cell therapy from bench to bedside.

In conclusion, stem cell therapy appears to deliver improved pain relief, decreased inflammation, increased functionality in the affected area, shorter recovery periods in injury sites when compared to traditional treatments, provides a neuroprotective effect and helps to regenerate damaged nerves. The widespread use of stem cells to treat a range of conditions, including NP, may still be a distant possibility, but there seems to be little doubt that stem cell therapy will be used to reduce NP and improve the lives of those with this debilitating condition.

8. Bibliography

AMIR, R., MICHAELIS, M., DEVOR, M. - Burst discharge in primary sensory neurons: Triggered by subthreshold oscillations, maintained by depolarizing afterpotentials. *Journal of Neuroscience* 22 (3) (2002) 1187-1198.

ASGHARZADE, S., TALAEI, A., FARKHONDEH, T., FOROUZANFAR, F. - A review on stem cell therapy for neuropathic pain. *Current Stem Cell Research & Therapy* 14 (4) (2020) 349-361.

BACKONJA, M. M., WALK, D., EDWARDS, R. R., SEHGAL, N., MOELLER-BERTRAM, T., WASAN, A., WALLACE, M. - Quantitative sensory testing in measurement of neuropathic pain phenomena and other sensory abnormalities. *Clinical Journal of Pain* 25 (7) (2009) 641-647.

BARON, R. - Neuropathic pain: A clinical perspective. *Handbook of Experimental Pharmacology* 194 (2009) 3-30.

BARON, R., BINDER, A., WASNER, G. - Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *The Lancet Neurology* 9 (8) (2010) 807-819.

BENNETT, M. I., ATTAL, N., BACKONJA, M. M., BARON, R., BOUHASSIRA, D., FREYNHAGEN, R., JENSEN, T. S. - Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 127 (3) (2007) 199-203.

BHATIA, A., FLAMER, D., SHAH, P. S. - Perineural steroids for trauma and compression-related peripheral neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Anesthesia* 62 (2015) 650-662.

BIANCONE, L., BRUNO, S., DEREGIBUS, M. C., TETTA, C. & CAMUSSI, G. - Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived microvesicles. *Nephrology Dialysis Transplantation* 27 (8) (2012) 3037-3042.

BOUHASSIRA, D. - Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Revue Neurologique* 175 (1-2) (2019) 16-25.

BRAZIER, Y. - What is complex regional pain syndrome? *Medical News Today* 2018. [retrieved on 26/07/2020]. Available online: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/184338>

BRIDGES, D., THOMPSON, S. W. N., RICE, A. S. C. - Mechanisms of neuropathic pain. *British Journal of Anaesthesia* 87 (1) (2001) 12-26.

- BROOKS, K. G. & KESSLER, T. L. - Treatments for neuropathic pain. *Clinical Pharmacist* 9 (12) (2017) <http://www.pharmaceutical-journal.com>
- CAMPBELL, J. N., MEYER, R. A. - Mechanisms of Neuropathic Pain. *Neuron* 52 (1) (2006) 77-92.
- CANTINIEAUX, D., QUERTAINMONT, R., BLACHER, S. - Conditioned medium from bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves recovery after spinal cord injury in rats: an original strategy to avoid cell transplantation. *PLoS ONE* 8 (8) (2013) e69515.
- CATERINA, M. J., PANG, Z. - TRP channels in skin biology and pathophysiology. *Pharmaceuticals* 9 (4) (2016) 77.
- CAPLAN, A. I., & CORREA, D. - The MSC: An injury drugstore. *Cell Stem Cell* 9 (1) (2011) 11-15.
- CHAKRAVARTHY, K., CHEN, Y., HE, C., CHRISTO, P. J. - Stem cell therapy for chronic pain management: Review of uses, advances, and adverse effects. *Pain Physician* 20 (4) (2017) 293-305.
- CHAPARRO, L. E., WIFFEN, P. J., MOORE, R. A., & GILRON, I. - Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 7 (2012) CD008943.
- COHEN, S. P., MAO, J. - Neuropathic pain: Mechanisms and their clinical implications. *BMJ* (Online) 348 (2014) f7656.
- COLLOCA, L., LUDMAN, T., BOUHASSIRA, D., BARON, R., DICKENSON, A. H., YARNITSKY, D., RAJA, S. N. - Neuropathic Pain. *Nature Reviews Disease Primers* 3 (2017) 17002.
- CORONEL, M.F., MUSOLINO, P. L., BRUMOVSKY, P. R., HO 'KFELT, T., AND VILLAR, M. J. - Bone marrow stromal cells attenuate injury-induced changes in galanin, NPY and NPY Y1-receptor expression after a sciatic nerve constriction. *Neuropeptides* 43 (2) (2009) 125-132.
- COSTIGAN, M., SCHOLZ, J., WOOLF, C. J. - Neuropathic Pain: A Maladaptive Response of the Nervous System to Damage. *Annual Review of Neuroscience* 32 (2009) 1-32.
- CRIOESTAMINAL - Criopreservação e o Futuro. 2020. [retrieved on 22/07/20]. Available online: <https://www.criolestaminal.pt/criopreservacao-e-o-futuro/>

DERRY, S., BELL, R.F., STRAUBE, S, WIFFEN, P.J., ALDINGTON, D., MOORE, R.A. - Pregabalin for neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews I (2019) CD007076.

DIBONAVENTURA, M. D., SADOSKY, A., CONCIALDI, K., HOPPS, M., KUDEL, I., PARSONS, B., FARRAR, J. T. - The prevalence of probable neuropathic pain in the US: Results from a multimodal general-population health survey. *Journal of Pain Research* 10 (2017) 2525-2538.

DWORKIN, R. H., O'CONNOR, A. B., KENT, J., MACKEY, S. C., RAJA, S. N., STACEY, B. R., LEVY, R. M., BACKONJA, M., BARON, R., HARKE, H., LOESER, J. D., TREEDE, R-D., TURK, D. C., WELLS, C. D. - Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain* 155 (5) (2014) 1044-1045.

FIERABRACCI, A., DEL FATTORE, A., LUCIANO, R., MURACA, M., TETI, A. & MURACA, M. - Recent advances in mesenchymal stem cell immunomodulation. The role of microvesicles. *Cell Transplantation* 24 (2) (2013) 133-149.

FINNERUP, N. B., ATTAL, N., HAROUTOUNIAN, S., MCNICOL, E., BARON, R., DWORKIN, R. H., WALLACE, M. - Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology* 14 (2) (2015) 162-173.

FINNERUP, N. B., HAROUTOUNIAN, S., KAMERMAN, P., BARON, R., BENNETT, D. L. H., BOUHASSIRA, D., JENSEN, T. S. - Neuropathic pain: An updated grading system for research and clinical practice. *Pain* 157 (8) (2016) 1599-1606.

FORNASARI, D. - Pharmacotherapy for neuropathic pain: a review. *Pain Therapy* 6(1) (suppl. 1) (2017) 25-33.

FRANCHI, S., CASTELLI, M., AMODEO, G., NIADA, S., FERRARI, D., VESCOVI, A., SACERDOTE, P. - Adult stem cell as new advanced therapy for experimental neuropathic pain treatment. *BioMed Research International* 2014 (2014) 470983.

GIBCO - Pluripotent Stem Cell Resource Handbook. Massachusetts, EUA: Thermo Fisher Scientific Inc, 2018, 2.

GILRON, I., BARON, R., & JENSEN, T. - Neuropathic pain: Principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings* 90 (4) (2015) 532-545.

GRIFFIN, J. W. - The roles of growth factors in painful length-dependent axonal neuropathies. In: CAMPBELL, JN.; BASBAUM, AI.; DRAY, A.; DUBNER, R.; DWORKIN, R. H.; SANG, C.

N. In: Emerging Strategies for the Treatment of Neuropathic Pain. Seattle, EUA: IASP Press (2006) ISBN:0931092612. p. 271-290.

HAANPÄÄ, M. L., BACKONJA, M. M., BENNETT, M. I., BOUHASSIRA, D., CRUCCU, G., HANSSON, P. T., BARON, R. - Assessment of Neuropathic Pain in Primary Care. American Journal of Medicine 122 (suppl. 10) (2009) 13-21.

HAANPÄÄ, M., TREEDE, R.-D. - Diagnosis and Classification of Neuropathic Pain. Pain: Clinical Updates 18 (7) (2010).

HUGHES, S. W., BASRA, M., CHAN, C., PARR, C., WONG, F., GOMES, S., & STRUTTON, P. H. - Capsaicin-Induced Changes in Electrical Pain Perception Threshold Can Be Used to Assess the Magnitude of Secondary Hyperalgesia in Humans. Pain Medicine (2020) 1-9.

ICHIM, T. E., SOLANO, F., LARA, F., PARIS, E., UGALDE, F., RODRIGUEZ, J. P., RIORDAN, N. H. - Feasibility of combination allogeneic stem cell therapy for spinal cord injury: A case report. International Archives of Medicine (2010).

IASP - IASP's Proposed New Definition of Pain Released for Comment. 2019. [retrieved on 02/07/20]. Available online: <http://www.iasp-pain.org/publicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=9218>

IASP - Neuropathic Pain. 2014. [retrieved on 21/12/19]. Available online: <https://www.iasp-pain.org/GlobalYear/NeuropathicPain>

IASP - Task Force on Taxonomy. Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage. In Classification of Chronic Pain (1994).

JÄNIG, W., LEVINE, J. D., MICHAELIS, M. - Chapter 10. Interactions of sympathetic and primary afferent neurons following nerve injury and tissue trauma. Progress in Brain Research 113 (1996) 161-181.

JENSEN, T. S., GOTTRUP, H., SINDRUP, S. H., BACH, F. W. - The clinical picture of neuropathic pain. European Journal of Pharmacology 429 (1-3) (2001) 1-11.

JONGEN, J. L. M., HANS, G., BENZON, H. T., HUYGEN, F. & HARTRICK, C. T. - Neuropathic Pain and Pharmacological Treatment. Pain Practice 14 (3) (2014) 283-295.

LEFAUCHEUR, J-P. - Cortical neurostimulation for neuropathic pain state of the art and perspectives. Pain 157 (2016) 81-89.

KERSTMAN, E., AHN, S., BATTU, S., TARIQ, S., GRABOIS, M. - Neuropathic pain. Handbook of Clinical Neurological 110 (2013) 175-187.

KIM, S. H., CHUNG, J. M. - An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. Pain 50 (3) (1992) 355-363.

KLASS, M., GAVRIKOV, V., DRURY, D., STEWART, B., HUNTER, S., DENSON, D. D., CSETE, M. - Intravenous mononuclear marrow cells reverse neuropathic pain from experimental mononeuropathy. Anesthesia and Analgesia 104 (4) (2007) 944-948.

LUO, Y., ZOU, Y., YANG, L., LIU, J., LIU, S., LIU, J., WANG, T. - Transplantation of NSCs with OECs alleviates neuropathic pain associated with NGF downregulation in rats following spinal cord injury. Neuroscience Letters 549 (2013) 103-108.

MAIENSCHN, J. - Regenerative medicine's historical roots in regeneration, transplantation, and translation. Developmental Biology 358 (2) (2011) 278-284.

MAILIS, A., TAENZER, P. - Evidence-Based Guideline for Neuropathic Pain Interventional Treatments: Spinal Cord Stimulation, Intravenous Infusions, Epidural Injections and Nerve Blocks. Pain Research and Management 17 (3) (2012) 150-158.

MAZZINI, L., MARESCHI, K., FERRERO, I., MIGLIORETTI, M., STECCO, A., SERVO, S., FAGIOLI, F. - Mesenchymal stromal cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis: A long-term safety study. Cytotherapy 14 (1) (2012) 56-60.

MOUSAVINEJAD, M., ANDREWS, P. W., & SHORAKI, E. K. - Current biosafety considerations in stem cell therapy. Cell Journal 18 (2) (2016) 281-287.

MUSOLINO, P. L., CORONEL, M. F., HÖKFELT, T., & VILLAR, M. J. - Bone marrow stromal cells induce changes in pain behavior after sciatic nerve constriction. Neuroscience Letters 418 (1) (2007) 97-101.

NAGAMURA-INOUE, T. - Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: Their advantages and potential clinical utility. World Journal of Stem Cells 6 (2) (2014) 195-202.

NARUSE, K., SATO, J., FUNAKUBO, M., FUNAKUBO, M., HATA, M., NAKAMURA, N., KOBAYASHI, Y., KAMIYA, H., SHIBATA, T., KONDO, M., HIMENO, T., MATSUBARA, T., NAKAMURA, J. - Transplantation of bone marrow-derived mononuclear cells improves mechanical hyperalgesia, cold allodynia and nerve function in diabetic neuropathy. PLoS ONE 6 (11) (2011) e27458.

OHAYON, M. M., STINGL, J. C. - Prevalence and comorbidity of chronic pain in the German general population. *Journal of Psychiatric Research* 46 (4) (2012) 444-450.

OWEN, S. L. F., GREEN, A. L., NANDI, D. D., BITTAR, R. G., WANG, S., AZIZ, T. Z. - Deep brain stimulation for neuropathic pain. In: SAKAS, D. E., SIMPSON, B. A. *Operative Neuromodulation. Acta Neurochirurgica Supplements* 97 (2). Vienna, Austria: Springer. (2007) 111-116.

PAPPAGALLO, M. - Neuropathic pain in peripheral neuropathies. In: Tollison, C. D., Satterthwaite, J. R., Tollinson, J. W. In: *Practical Pain Management*. 3rd ed. Philadelphia, EUA: Lippincott, Williams and Wilkins (2002) 431-448.

PÉREZ, C., SALDAÑA, M. T., NAVARRO, A., VILARDAGA, I., REJAS, J. - Prevalence and characterization of neuropathic pain in a primary-care setting in Spain: A cross-sectional, multicentre, observational study. *Clinical Drug Investigation* 29 (7) (2009) 441-450.

REYNOLDS, B. A., & WEISS, S. - Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science* 255 (5052) (1992) 1707-1701.

SACERDOTE, P., NIADA, S., FRANCHI, S., ARRIGONI, E., ROSSI, A., YENAGI, V., BRINI, A. T. - Systemic administration of human adipose-derived stem cells reverts nociceptive hypersensitivity in an experimental model of neuropathy. *Stem Cells and Development* 22 (8) (2013) 1252-1263.

SCHLERETH, T. - Guideline “diagnosis and non interventional therapy of neuropathic pain” of the German Society of Neurology. *Schlereth Neurological Research and Practice* 2(1):16 (2020).

SCHOLZ, J., FINNERUP, N. B., ATTAL, N., AZIZ, Q., BARON, R., BENNETT, M. I., BENOLIEL, R., COHEN, M., CRUCCU, G., DAVIS, K. D., EVERS, S., FIRST, M., GIAMBERARDINO, M. A., HANSSONO, P., KAASAP, S., KORWISI, B., KOSEK, E., LAVAND’HOMME, P., NICHOLAS, M., NURMIKKO, T., PERROT, S., RAJA, S. N., RICE, A. S. C., ROWBOTHAM, M. C., SCHUG, S., SIMPSON, D. M., SMITH, B. H., SVENSSON, P., VLAEYEN, J. W. S., WANG S-J., BARKE, A., RIEF, W., TREEDE, R-D. - The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain* 160 (1) (2019) 53-59.

SINISCALCO, D., GIORDANO, C., GALDERISI, U., LUONGO, L., ALESSIO, N., DI BERNARDO, G., MAIONE, S. - Intra-brain microinjection of human mesenchymal stem cells decreases allodynia in neuropathic mice. *Cellular and Molecular Life Sciences* 64 (4) (2010) 655-669.

TESFAYE, S., WILHELM, S., LLEDO, A., SCHACHT, A., TÖLLE, T., BOUHASSIRA, D., FREYNHAGEN, R. - Duloxetine and pregabalin: High-dose monotherapy or their combination? the “cOMBO-DN study” - A multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 154 (12) (2013) 2616-2625.

TORRANCE, N., SMITH, B. H., BENNETT, M. I., LEE, A. J. - The Epidemiology of Chronic Pain of Predominantly Neuropathic Origin. Results from a General Population Survey. *Journal of Pain* 7 (4) (2006) 281-289.

TREDE, R. D., JENSEN, T. S., CAMPBELL, J. N., CRUCCU, G., DOSTROVSKY, J. O., GRIFFIN, J. W., HANSSON, P., HUGHES, R., NURMIKKO, T., SERRA, J. - Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 70 (18) (2008) 1630-1635.

VAEGTER, H. B., ANDERSEN, P. G., MADSEN, M. F., HANDBERG, G., ENNGAARD, T. P. - Prevalence of Neuropathic Pain According to the IASP Grading System in Patients with Chronic Non-Malignant Pain. *Pain Medicine* 15 (2014) 120-127.

VAN HECKE, O., AUSTIN, S. K., KHAN, R. A., SMITH, B. H., TORRANCE, N. - Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. *Pain* 155 (4) (2014) 654-662.

VENTURI, M., BOCCASANTA, P., LOMBARDI, B., BRAMBILLA, M., CONTESSINI AVESANI, E., VERGANI, C. - Pudendal Neuralgia: A New Option for Treatment? Preliminary Results on Feasibility and Efficacy. *Pain Medicine (United States)* 16 (8) (2015) 1475-1481.

VICKERS, E. R., KARSTEN, E., FLOOD, J., LILISCHKIS, R. - A preliminary report on stem cell therapy for neuropathic pain in humans. *Journal of Pain Research* 7 (2014) 255-263.

VUKA, I., MARCIUŠ, T., DOŠENOVIĆ, S., HAMZIĆ, L. F., VUČIĆ, K., SAPUNAR, D., PULJAK, L. - Neuromodulation with electrical field stimulation of dorsal root ganglion in various pain syndromes: a systematic review with focus on participant selection. *Journal of Pain Research* 12 (2019) 803-830.

WALLACE, M. S. - Interventional and Nonpharmacological Therapies for Neuropathic Pain. *Pain 2014: Refresher Courses, 15th World Congress on Pain 2014*. In: RAJA, S. N., SOMMER, C. L. Washington: IASP Press.

- WATERMAN, R. S., MORGENWECK, J., NOSSAMAN, B. D., SCANDURRO, A. E., SCANDURRO, S. A., BETANCOURT, A. M. - Anti-inflammatory mesenchymal stem cells (MSC2) attenuate symptoms of painful diabetic peripheral neuropathy. *Stem Cells Translational Medicine* 1 (7) (2012) 557-565.
- WILLIAMS, A. C. D. C., ECCLESTON, C., MORLEY, S. - Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 11 (11) (2012) CD007407.
- WHITE, C. M., PRITCHARD, J., TURNER-STOKES, L. - Exercise for people with peripheral neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (4) (2004) CD003904.
- WOOLF, C. J., MANNION, R. J. - Neuropathic pain: Aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 353 (1999) 1959-1964.
- YANG, C. C., SHIH, Y. H., KO, M. H., HSU, S. Y., CHENG, H., FU, Y. S. - Transplantation of human umbilical mesenchymal stem cells from Wharton's jelly after complete transection of the rat spinal cord. *PLoS ONE* 3 (10) (2008).
- XIAO, W. H., BENNETT, G. J. - Synthetic ω -conopeptides applied to the site of nerve injury suppress neuropathic pains in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 274 (2) (1995) 666-672.
- XU, Q., ZHANG, M., LIU, J., LI, W. - Intrathecal transplantation of neural stem cells appears to alleviate neuropathic pain in rats through release of GDNF. *Annals of Clinical and Laboratory Science* 43 (2) (2013) 154-162.
- ZILLIOX, L.A. - Neuropathic Pain. *Continuum (Minneapolis, Minn.)* 23 (2, Selected Topics in Outpatient Neurology) (2017) 512-532.
- ZORINA-LICHTENWALTER, K., MELOTO, C. B., KHOURY, S., DIATCHENKO, L. - Genetic predictors of human chronic pain conditions. *Neuroscience* 338 (2016) 36-62.

9. Appendices

Appendix I

Classifications of NP (reproduced from IASP, 2013, p. 2)

Location
<ul style="list-style-type: none">▪ peripheral (nerve, plexus, dorsal root ganglion, root)▪ central (spinal, brainstem, thalamus, cortex)
Aetiology
<ul style="list-style-type: none">▪ trauma▪ ischemia or hemorrhage▪ inflammation▪ neurotoxic▪ neurodegeneration▪ paraneoplastic▪ metabolic▪ vitamin deficiency▪ cancer
Symptoms and Signs
<ul style="list-style-type: none">▪ pain quality▪ sensory loss▪ sensory gain
Mechanisms
<ul style="list-style-type: none">▪ ectopic discharges▪ loss of inhibition▪ peripheral sensitization▪ central sensitization

Appendix II

Most Frequent Causes of Neuropathic Pain (reproduced from Jongen *et al.*, 2014, p. 284)

Causes of central neuropathic pain
<ul style="list-style-type: none">▪ Spinal cord injury▪ Multiple Sclerosis▪ Cerebrovascular Accident▪ Parkinson's disease*▪ Tumor▪ Syring
Causes of peripheral neuropathic pain
<ul style="list-style-type: none">▪ Diabetic polyneuropathy▪ Alcoholic polyneuropathy▪ HIV-related polyneuropathy▪ Chemotherapy-induced polyneuropathy▪ Polyneuropathy as a result of a systemic disease (polyarteritis nodosa, Sjögren syndrome, sarcoidosis, amyloidosis)▪ Idiopathic thin fiber neuropathy▪ Polyradiculitis (resulting from Guillain-Barré syndrome, CMV infection, Borrelia Burgdorferi infection)▪ Lumbar and cervical radicular syndrome caused by compression (benign / malignant)▪ Brachial plexus/lumbosacral neuropathy (idiopathic/familial/caused by malignant compression/caused by radiation)▪ Post herpetic neuralgia▪ Trigeminal neuralgia▪ Traumatic neuropathy, iatrogenic neuropathy and compression neuropathy▪ Dietary insufficiencies▪ Heavy metal exposure

*Parkinson's disease is not a disease of the somatosensory system. The assumption is that pain with Parkinson's disease is caused by a dopamine deficiency in the pain suppression centre in the brain stem. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clinical Neuroscience* 1998; 5:63-72.

Appendix III

Main pathways and mechanisms by which pain is transmitted and modulated (reproduced from Gilron *et al.*, 2015, p. 534)

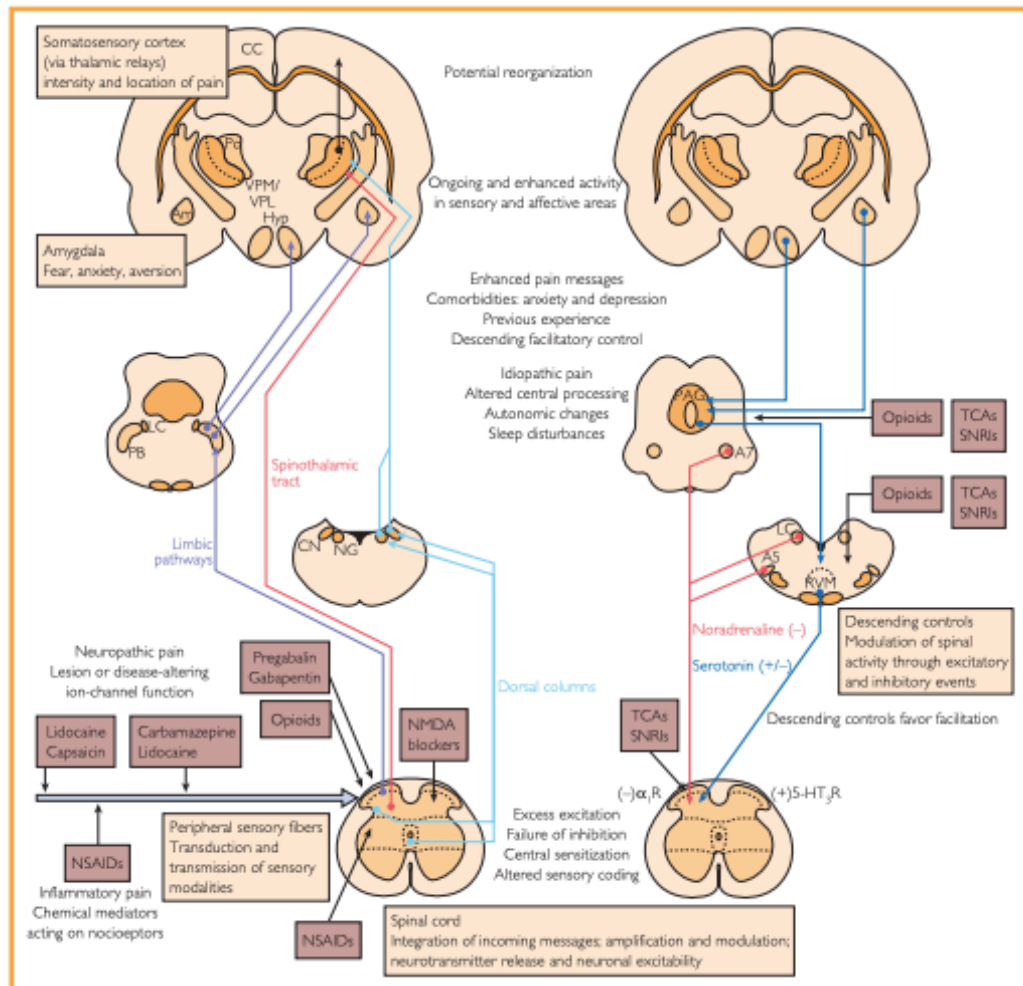


FIGURE. Main pathways and mechanisms by which pain is transmitted and modulated. The ascending pathways, by which sensory and affective components are generated, are shown on the left. Top-down modulation, by which higher centers can alter spinal function through changes in descending controls, is shown on the right. The major functional roles of different neural components in these pathways are summarized in yellow boxes. Changes that occur after tissue or nerve damage are listed, and pharmacological agents that modulate pain are shown at their sites of action in red boxes. Peripheral inputs are indicated by the horizontal purple arrow. The peripheral mechanisms of inflammatory and neuropathic pain are very different, and this difference is reflected in their different treatments. However, central mechanisms might be more common than peripheral mechanisms. (–) α_2R = inhibition of neuronal activity. (+) 5-HT_{3R} = stimulation of neuronal activity; Am = amygdala; A5 and A7 = brain stem nuclei containing noradrenergic neurons; CC = cerebral cortex; CN = cuneate nucleus; Hyp = hypothalamus; LC = locus coeruleus; NG = nucleus gracilis; NMDA = N-methyl-D-aspartate; NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug; RVM = rostroventral medial medulla; PB = parabrachial nucleus; Po = posterior nuclei of the thalamus; VPM and VPL = ventrobasal thalamus, medial and lateral components. From *Lancet Neurol*,³ with permission from Elsevier, Inc.

Appendix IV

Screening and assessment tools to help differentiate neuropathic pain from non-neuropathic pain (reproduced from Brooks & Kessler, 2017, p. 2-3 <http://www.pharmaceutical-journal.com>)

Tool	Components	Additional information
Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS)	Patient symptom self-assessment Patient symptom self-assessment Physical exam signs measured by healthcare professional	Translated and validated in several languages Not quantitative S-LANSS (self-report LANSS test) is a modified version that allows patient to perform physical exam
Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ)	Self-reported assessment	Translated and validated in several languages Only tool to incorporate symptoms related to weather changes Not quantitative NPQ-SF is a short-form version
Douleur Neuropathique 4 Questions (DN4)	Symptoms and physical exam signs	Translated and validated in several languages Not quantitative One of the few to incorporate it
painDETECT	Patient symptom self-assessment	Translated and validated in several languages Includes radiation of pain in the assessment Not quantitative Not as predictive of NP in certain painful conditions
ID Pain	Patient symptom self-assessment	Translated and validated in several languages Available to use for free Short and easy to use Not quantitative
Standardized Evaluation of Pain (StEP)	Symptoms and physical exam signs	Highest accuracy in diagnosing low back pain compared to others in this chart Not quantitative Can be completed in 10-15 minutes

Appendix V

Stem cells used for experimental neuropathic pain treatment, time of cell administration, animal model and main findings (reproduced from Asgharzade *et al.*, 2020, p. 2-4)

Type of Stem Cell	Time of Cell Administration	Animal Model	Main Finding
BM-MSC (2 × 10 ⁶ cells/ Intervenes)	4 days after SNI surgery	SNI (mouse)	Diminished the protein levels of the IL-1 β and IL-17. Enhanced IL-10, and CD106 levels in the spinal cord. Reduced mechanical allodynia and thermal hyperalgesia.
BM-MSC (0.5–1 × 10 ⁶ cells/ Intraperitoneal)	The day following behavioral tests	STZ (mouse)	Reduced serum levels of numerous proinflammatory cytokines. Decreased thermal hyperalgesia.
BM-MSC (10 cells/intervenes)	After CCI induction	CCI (rat)	Decreased neuropathic pain behaviors.
(BM-MSC) and (UC- MSC) (1 million) to the spinal cord	A week after SCI	SCI (rat)	Decreased allodynia and hyperalgesia.
BM-MSC (50,000cells/5 μ l) in cerebral ventricle	4 days after SNI surgery	SNI (mouse)	Diminished the mRNA levels of the pro-inflammatory interleukin IL-1 β mouse gene and the neural β -galactosidase over-activation in prefrontal cortex of SNI mice. Decreased astrocytic and microglial cell activation.
NSCs (10 cells/intravenous)	7 days after CCI surgery	CCI (mouse)	Diminished in proinflammatory, activated anti-inflammatory cytokines in the sciatic nerve, spinal cord Fos expression in laminae I-VI. Improved nerve morphology. Reduced hyperalgesia.

BM-MSc (106 cells/limb)	8 weeks after the induction of diabetes	STZ (rat)	Increased VEGF and bFGF mRNA expression. Improved hypoalgesia. Delayed nerve conduction velocity (NCV). Diminished SNBF, axonal circularity.
BM-MSc (2.5 × 10 ⁵ cells/intrathecal)	At the time of TNI surgery	TNI (rat)	Diminished mechanical hyperalgesia. Increased CSF level of ICAM-1, IL-1 β , HGF, IL-10, and Nope.
AD-MSc 65 cells/intervenes)	7 days after CCI surgery	CCI (mouse)	Decreased mechanical allodynia and thermal hyperalgesia. Decreased IL-1 β and increased IL-10 in the lesion nerve.
BM-MSc (1.0 × 10 ⁶ – 2.5 × 10 ⁶ cells/intrathecal)	4 days after CCI surgery	CCI and SNI (mouse)	Reduced mechanical allodynia or/and heat hyperalgesia in mice. Diminished CCI-induced ongoing pain. Diminished neuroinflammation in DRGs and spinal cord. Protected DRG neuron axons from nerve injury.
mDPSC (1 × 10 ⁶ / endovenous)	After diabetes onset	STZ (mouse)	Improved renal function. Reduced thermal hyperalgesia.
NSCs (10 /Intrathecal)	3 days after CCI surgery	CCI (rat)	Reduced mechanical and thermal hyperalgesia. The GDNF expression, rather than BDNF expression, was significantly higher in the neural stem cell transplantation group. Increased GDNF secretion. Decreased BDNF expression.
NSCs (2 × 10 ⁶ / applied in T10 segment of spinal cord)	Immediately after surgery	SCI (rat)	Improved movement and sensory function. Promoted the restoration of spinal cord tissues. Reduced excessive proliferation of glial cells. Reduced P2X4R and P2X7R expression. Decreased in P2X4R and GFAP expression levels in injured spinal cord.

Combination of BM-MSCs with pregabalin (1 × 10 cells / Intervenes)	Two days after the 4th injection of Paclitaxel	Paclitaxel-Induced Neuropathy (rat)	Reduced hyperalgesia and cold allodynia Improved motor dysfunction. Reduced oxidative stress, inflammatory mediators and apoptosis via the inhibition of JAK-2/STAT3, p38MAPK, and Notch1 signaling pathways.
UC-MSc (0.12, 0.6, and 1.2 mg/mL/ intrathecal)	After surgery	SNL (rat)	Reduced mechanical allodynia, thermal hyperalgesia in the SNL pain model. Inhibited SNL-induced neuroinflammation and promote the expression of anti-inflammatory cytokine and neurotrophic factors.
(AD-MSc) (2x10 or 5x10 cells / Intervenes)	13 days (single administration) and 6, 13, 17 and 20 days (repeated administrations) after oxaliplatin administration	Oxaliplatin-induced neuropathy (rat)	Reduced mechanical hypersensitivity. Reduced plasma concentration of vascular endothelial growth factor (pan VEGF-A).
(AD-MSc) (1 × 10 cells / subcutaneous)	4 weeks after burn injuries	Burn-induced neuropathic pain model (rat)	Decreased mechanical threshold in post-burn scar. Reduced local inflammation and central neuroinflammation. Reduced apoptosis and autophagy in the spinal cord after the burn injury.
(AD-MSCs and AD-MSCs ^{FGFI}) (1 × 10 cells /intervenues)	At the day of nerve injury induction	CCI (rat)	Reduced mechanical and thermal hypersensitivity. Reduced Spinal structural alterations and apoptosis in the AD-MSCs and AD-MSCs groups. Decreased the TNF- α and GFAP expression in spinal cord.
(hPPE-hBMSCs) (6 × 10 / intrathecal)	7 days after CCI surgery	CCI (rat)	Improved paw mechanical withdrawal threshold and paw thermal withdrawal latency values. The analgesic effect was reversed by naloxone.

<p>UC-MSC (1 × 10 / subcutaneous)</p>	<p>Two weeks after each neuropathic pain surgery</p>	<p>CCI, SNL, and SNI (rat)</p>	<p>Reduced mechanical allodynia after treatment in CCI, SNL, and SNI pain models, with long-lasting antinociception in SNI model. Decreased cells positive for c-fos, CGRP, p-ERK, p-p 38, MMP-9 and MMP 2 in the Spinal cord in only CCI model of hUCB-MSCs-grafted rats. Decreased cells positive for CGRP, p-ERK and MMP-2 in the spinal cord in SNL model of hUCB-MSCs-grafted rats. Reduced cells positive for CGRP and MMP-2 in spinal cord in SNI model. Enhanced cells positive for TIMP-2, in SNL and SNI models.</p>
<p>IL-1 β-BMSCs (2.5 × 10 cells / intrathecal)</p>	<p>Just prior to SNL or on day 7 post-SNL</p>	<p>SNL (rat)</p>	<p>Ameliorated neuropathic pain. Inhibited of microglia activation.</p>
<p>(AD-MSC) or pulsed magnetic field (PMF) ((1 × 10 cells applied around the nerve including the injury site)</p>	<p>A day or a week after surgery</p>	<p>CCI (rat)</p>	<p>Ameliorated neuropathic pain. Reduced pro-inflammatory or increase in anti-inflammatory cytokines levels.</p>
<p>hESC-MGEs (300,000 –800,000 [first set] and 450,000 [second set]) / transplanted into the spinal cord at the lumbar enlargement segmental level L3 –L5)</p>	<p>2 weeks following SCI</p>	<p>SCI (mouse)</p>	<p>Reduced central neuropathic pain. Ameliorated bladder dysfunction after SCI.</p>

UC-MSC (1 × 10 ⁶ / Intrathecal)	On day 3 after SNL	SNL (rat)	Ameliorated mechanical allodynia and thermal hyperalgesia in spinal nerve ligation. Suppressed of activated astrocytes and microglia. Decreased IL-1 β and IL-17A in the spinal cord. Increased Interleukin -10 (IL-10) in the spinal cord.
hAFMSCs (5x10 ⁶ cells once for three consecutive days / Intravenous)	Following surgery for three consecutive days	CCI (rat)	Decreased expression level of synaptophysin and TNF-α over the hippocampus of CCI rats. Attenuated OX-42 and TNF-α expression over the spinal dorsal horn. Alleviated mechanical allodynia, thermal hyperalgesia and parameters of CatWalk XT gait.
recombinant NPCs (5 × 10 ⁶ cells / Intraspinal)	At 5 weeks post SCI	SCI (rat)	Produced analgesic effects. Potent and sustained antinociception was achieved, even after a 5-week postinjury delay.
(mESC-NPCs) (1 × 10 ⁶ / Intrathecal)	At 21 days after SCI	SCI (rat)	Increased the PWT to mechanical stimuli. MESNC-NPCs specifically differentiated into a spinal GABAergic phenotype in vitro instead of striatal GABAergic neurons.
(VEGF-NSCs) (1 × 10 ⁶ cells)	At 7 days after injury	Sciatic nerve injury model (rat)	Enhanced functional recovery. Increased SFI and the paw withdrawal threshold. Remyelination and angiogenic effect in sciatic nerve injury.
(AD-MSC) (5x10 ⁶ / Intraneural)	At 7 days after injury	Sciatic nerve injury model (rat)	Improved mechanical allodynia. Increased functional recovery. Electrophysiological recovery. Activated remyelination of sciatic nerve.

BM-MSC (66,000 cells/ μ l/ Intrathecal)	On days 2, 3 and 4 following surgery	PSNL (rat)	Didn't alter mechanical allodynia or heat hyperalgesia. Spinal cord inflammatory processes remained largely unaffected. Grafted MSCs were detected close to the pia mater, but were absent within the spinal cord parenchyma.
BM-MSC (1 x 10 ⁶ / Intrathecal)	At 7 days after injury	SNL (rat)	Decreased allodynia. Decreased the ROS expression in the spinal dorsal horn of neuropathic rats.

Abbreviations used in the Appendix V:

AD-MSC:	Adipose-derived mesenchymal stem cells
AD-MSCs:	Fibroblast growth factor 1 gene-transfected adipose-derived mesenchymal stem cells
BM-MSC:	Bone marrow derived mesenchymal stem cells
CCI:	Chronic constriction injury
DPSC:	Dental pulp stem cells
hAFMSCs:	Human amniotic fluid derived mesenchymal stem cells
hESC-MGEs:	MGE-like cells derived from human embryonic stem cells
hPPE-hBMSCs:	Human bone marrow stem cells (hBMSCs) engineered with hPPE gene
IL-1β -BMSCs:	IL-1 β pre-treated BMSCs
mESC-NPCs:	Embryonic stem cell-derived neural precursor cells
mESC-NPCs:	Embryonic stem cell-derived neural precursor cells
NSCs:	Neural stem cells
SCI:	Spinal cord injury
SNI:	Spared nerve injury
SNL:	Spinal nerve ligation
STZ:	Streptozotocin
SV-VEGF-NSCs:	Neural stem cells expressing VEGF
TNI:	Tibial nerve injury
UC-MSC:	Umbilical cord derived mesenchymal stem cells