

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Segurança da Estimulação Elétrica Medular no tratamento da Dor Neuropática

Sónia Esmeralda Duarte Ferreira

M

2024



ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Segurança da Estimulação Elétrica Medular no tratamento da Dor Neuropática

Dissertação de candidatura ao grau de mestre em Medicina, submetida ao
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Sónia Esmeralda Duarte Ferreira

Aluna do 6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Correio eletrónico: soniaedferreira97@gmail.com

Orientação

Professora Doutora Dalila Maria Rodrigues Gonçalves Veiga Mora

Assistente Hospitalar Graduada de Anestesiologista - Serviço de Anestesiologia do
Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Professora Auxiliar Convidada do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de
Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Porto, Maio 2024

Segurança da Estimulação Elétrica Medular no tratamento da Dor Neuropática

Autora | Sónia Esmeralda Duarte Ferreira



Assinado por: Dalila Maria
Rodrigues Gonçalves Veiga Mora
Identificação: B112315572
Data: 2024-04-27 às 14:50:19

Orientadora | Dalila Maria Rodrigues Gonçalves Veiga Mora

Porto, Maio 2024

Agradecimentos

À minha orientadora, na pessoa da Doutora Dalila Veiga, pela ajuda inicial na escolha de uma temática atual para esta dissertação dentro da minha área de interesse; na disponibilidade constante durante todo este período com correções e sabedorias para enriquecer este trabalho; e, por fim, pela generosidade que sempre teve no investimento de tempo em todas as questões que foram surgindo durante a elaboração.

Resumo

Introdução: A estimulação elétrica medular é usada frequentemente para o tratamento da dor neuropática refratária a outras estratégias terapêuticas. O desenvolvimento de novas modalidades de estimulação tem aumentado a sua eficácia a longo prazo, combatendo os recentes alertas sobre complicações não detetadas que possam comprometer a segurança dos doentes.

Objetivo: Revisão da literatura disponível sobre a efetividade e segurança a longo prazo da estimulação elétrica medular no tratamento da dor neuropática.

Materiais e Métodos: A pesquisa fundamentou-se na base de dados PubMed®, incluindo-se artigos redigidos com idioma inglês limitados aos últimos 5 ou 10 anos de acordo com as palavras-chave utilizadas, tendo-se obtido após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão 64 artigos.

Resultados: A literatura disponível reporta uma eficácia de 50-70% de sucesso no alívio da dor neuropática em doentes com estimuladores elétricos medulares implantados com base na redução da intensidade da dor, no aumento da capacidade funcional e na diminuição da dose de analgésicos prescritos. Das complicações mais frequentes, 47% estavam relacionadas com o dispositivo: 39% dos casos por migração e/ou quebra do eletrodo ou falha do gerador; 24% relacionadas com o procedimento cirúrgico, nomeadamente taxas de infeção de 1-10%; 12% relacionadas com queixas do doente como parestesias e 2% relacionadas com eventos adversos graves como lesões neurológicas com necessidade de reoperação em 16% desses casos.

Discussão: Apesar da sua eficácia e custo-benefício para uma ampla variedade de indicações, o aparecimento de modalidades como a estimulação do gânglio da raiz dorsal, a estimulação burst e a de alta frequência, permitiram melhorar significativamente limitações da eficácia a longo prazo da estimulação tónica convencional, mas requerem maior avaliação experimental formal. As principais complicações associadas aos estimuladores elétricos medulares envolvem complicações infecciosas, o deslocamento e/ou a fratura dos eletrodos, o desconforto causado pelo gerador de impulsos e a necessidade de substituição da bateria.

Conclusão: Os dados obtidos sugerem que o desempenho de efetividade e segurança dos dispositivos de estimulação elétrica medular está a melhorar progressivamente com os avanços tecnológicos realizados nesta área,

fornecendo maior evidência de que é uma ferramenta terapêutica de importância cada vez maior no tratamento da dor neuropática refratária a outras modalidades terapêuticas.

Palavras-chave: Dor crónica; Dor neuropática; Neuromodulação; Estimulação elétrica medular; segurança; efeitos adversos; efetividade; custo-benefício.

Abstract

Introduction: Spinal cord stimulation is frequently used to treat neuropathic pain refractory to other therapeutic strategies. The development of new stimulation modalities has increased their long-term effectiveness, struggling recent warnings about undetected complications that could compromise patient safety.

Objective: Review on the available literature about the long-term effectiveness and safety of spinal cord stimulation in the treatment of neuropathic pain.

Materials and Methods: The research was based on the PubMed® database, including articles written in English limited to the last 5 or 10 years according to the keywords used, where the result, after applying the inclusion and exclusion criteria was 64 articles.

Results: The available literature reports an effectiveness of 50-70% success in relieving neuropathic pain in patients with implanted electrical spinal cord stimulators based on reducing pain intensity, increasing functional capacity and decreasing the prescribed analgesics. Within the most frequent complications, 47% were related to the device: 39% due to migration and/or electrode breakage or generator failure; 24% related to the surgical procedure as infection rates of 1-10%; 12% related to patient complaints such as paresthesias and 2% related to serious adverse events such as neurological injuries requiring reoperation in 16% of these cases.

Discussion: Despite its effectiveness and cost-benefit for a wide diversity of indications, the emergence of new modalities like dorsal root ganglion stimulation, burst and high-frequency stimulation significantly allowed improvements on the limitations of the long-term effectiveness of conventional tonic stimulation but still require further formal experimental evaluation. The main complications associated with electrical spinal cord stimulators involve infectious complications, displacement and/or fracture of the electrodes, discomfort caused by the pulse generator and the need to replace the battery.

Conclusion: The obtained data suggest that the effectiveness and safety performance of spinal cord stimulation devices is progressively improving with technological advances made in this area, providing greater evidence which is a therapeutic tool with increasing importance in the treatment of neuropathic pain refractory to other therapeutic modalities.

Keywords: Chronic pain; Neuropathic pain; Neuromodulation; Spinal Cord Stimulation; safety; adverse effects; effectiveness; cost-benefit.

Lista de Abreviaturas

AQI - Anesthesia Quality Institute

Burst stimulation - Estimulação burst

DN - Dor Neuropática

EEG - Eletroencefalograma

EEM - Estimulação Elétrica Medular (Spinal Cord Stimulation - SCS)

EMG - Eletromiografia

EUA - Estados Unidos da América

FDA - Food and Drug Administration

fMRI - Ressonância magnética funcional

FOIA - Lei de Liberdade de Informação

GABA - Ácido c-aminobutírico

IASP - Associação Internacional para o Estudo da Dor

IL - Interleucina

IMC - Índice de massa corporal

LCR - Líquido cefalorraquidiano

MAUDE - Experiência de Dispositivos de Fabricantes e Usuários

MEP - Potenciais evocados motores

NACC - Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee

NACOR - Registro Nacional de Resultados Clínicos de Anestesia

NMDA - Recetor N-metil-D-aspartato

OMS - Organização Mundial da Saúde

PET O-15 H₂O - Tomografia por Emissão de Positrões

PubMed® - National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine

SDRC - Síndrome da Dor Regional Complexa

SNC - Sistema Nervoso Central

SSEP - Potenciais evocados somáticos sensitivos

VIH - Vírus da imunodeficiência humana

5-HT - 5-hidroxitriptamina - Serotonina

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iv
Lista de Abreviaturas	vi
Índice	vii
Lista de Tabelas	viii
Introdução	1
Objetivo	4
Materiais e Métodos	5
A Dor Neuropática (DN)	6
A Estimulação Elétrica Medular (EEM)	8
Indicações	10
Resultados	12
EEM burst	17
EEM de alta frequência	17
Estimulação do gânglio da raiz dorsal	18
Discussão	20
Conclusão	29
Referências Bibliográficas	30
Apêndices	37

Lista de Tabelas

Tabela I - Palavras-chave utilizadas e respectivos filtros, artigos obtidos e elegidos, no dia 27/09/2023.	37
Tabela II - Quadro-resumo dos principais resultados da EEM tônica convencional nas diferentes variáveis em estudo, de acordo com os artigos analisados.	38
Tabela III - Quadro-resumo com os principais resultados da comparação da EEM convencional com outras modalidades de estimulação: EEM Burst; EEM alta frequência; Estimulação do gânglio da raiz dorsal, de acordo com os artigos analisados.....	41

Introdução

A dor é uma experiência subjetiva complexa que envolve mecanismos fisiológicos, psicológicos e sociais. Existem vários sistemas de classificação que agrupam a dor tendo em conta o seu tempo de duração, em aguda, caso tenha início há menos de três meses ou crónica se o início ocorreu há mais de três meses; ou tendo por base o seu mecanismo fisiopatológico, onde se classifica como nociceptiva, neuropática ou nociplástica.⁽¹⁾

A dor aguda, por norma, desaparece assim que o dano tecidual ou lesão subjacente desaparece, e apesar de ser experienciada como uma sensação negativa, representa uma resposta adaptativa e protetora a ameaças à integridade corporal. Pelo contrário, a dor crónica persiste além do período normal de cura, mesmo quando o dano tecidual já foi resolvido, daí ser desadaptativa.⁽²⁾ Em relação ao mecanismo fisiopatológico, a dor neuropática (DN) é provocada por uma lesão ou doença do sistema somatossensorial⁽³⁾; a dor nociceptiva surge de estímulos prejudiciais ao tecido não neural com ativação de nociceptores; e a dor nociplástica é um termo relativamente novo, classificado pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) como a “dor provocada por alterações da nocicepção, apesar da não existência de evidência clara de dano tecidual real ou ameaça que provoque a ativação de nociceptores periféricos ou evidência de doença ou lesão do sistema somatossensorial.”⁽⁴⁾

A DN é um tipo de dor com uma elevada prevalência que se estima em cerca de sete a dez por cento na população geral^(5, 6) e representa um problema de saúde pública subestimado e subfinanciado em todo o mundo, constituindo uma fronteira entre diferentes áreas como a medicina, a psicologia, a sociologia e a economia. Embora menosprezado, a escala deste problema continuará a aumentar devido ao envelhecimento da população e a uma tendência crescente da incidência de estilos de vida desadequados.⁽⁷⁾

A IASP define a DN como “a dor que surge como consequência direta de uma lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial”.^(8, 9) A sua fisiopatologia envolve alterações neuroplásticas com diminuição do limiar aos estímulos, alteração da sensibilidade nos recetores, aparecimento ectópico de potenciais de ação, diminuição dos mecanismos inibitórios e aumento da

conectividade neuronal ao nível da medula espinhal e do córtex cerebral modificando a percepção da dor.⁽¹⁾

A DN é dividida em duas categorias: a DN periférica e a DN central. Na patologia periférica a presença de sinais somatossensoriais localiza-se no território de inervação do nervo lesado quer seja devido a infeções, inflamações, lesões tóxicas ou mecânicas. A dor espontânea com caráter de queimadura ou tipo choque elétrico são das formas de apresentação mais comuns. No caso da dor central, esta traduz um dano no sistema somatossensorial ao nível do sistema nervoso central (SNC) e pode começar meses a anos após a lesão inicial, o que dificulta o seu diagnóstico precoce. A apresentação clínica caracteriza-se por perda total ou parcial da sensação de picada, alteração na percepção da temperatura devido a perda das funções espinotalâmicas e desenvolvimento de hipersensibilidade.^(7, 10)

A DN é frequentemente associada a dor espontânea, aumento da sensação de dor em resposta a um estímulo doloroso - hiperalgesia e dor provocada por estímulos normalmente não dolorosos - alodínia.⁽¹¹⁾ Os mecanismos celulares e moleculares responsáveis ainda não estão totalmente delineados, e os tratamentos eficazes para esta condição ainda são limitados.⁽¹²⁾ A DN pode também manifestar-se por perda de sensibilidade térmica ou mecânica.⁽¹¹⁾

O estudo da DN originou, ao longo dos anos, um número cada vez maior de publicações, contudo tratamentos seguros e eficazes permanecem indefinidos⁽²⁾, permanecendo muitas vezes uma resposta insatisfatória com os fármacos disponíveis no mercado.⁽⁷⁾

À luz da mais recente evidência, as terapias farmacológicas com antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (duloxetina) e anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina) são recomendados como tratamentos de primeira linha.⁽⁶⁾ Tratamentos mais invasivos, nomeadamente recorrendo a técnicas de neuroestimulação periféricas e centrais estão indicadas em casos refratários, para alívio da dor e melhoria da qualidade de vida.⁽⁷⁾

A estimulação elétrica medular (EEM) (*Spinal Cord Stimulation - SCS*) foi inicialmente apresentada por Wall e Melzack através de um artigo de referência em 1965, que propôs que “o controlo da dor pode ser alcançado ativando seletivamente fibras de condução rápida”. A primeira aplicação clínica relatada ocorreu dois anos depois por Shealy *et al.*⁽¹³⁾, e a sua utilização expandiu-se

gradualmente desde então.⁽¹⁴⁾ Na atualidade, cerca de cinquenta mil neuroestimuladores de medula espinhal são implantados anualmente.⁽¹³⁾

A electroestimulação como forma de tratamento para a DN surgiu na convergência de vários mecanismos fisiológicos até então conhecidos, como a tecnologia pacemaker e a teoria do “*Gate control*”. De acordo com esta teoria, a ativação de fibras não nociceptivas de baixo limiar bloqueia a entrada do sinal nociceptivo através da ativação de mecanismos inibitórios no corno posterior da medula espinhal suprimindo a dor. A primeira geração de dispositivos de EEM era composta por um elétrodo, baseado no pacemaker cardíaco de Torresani *et al.* e um gerador de impulso.⁽¹³⁾

Nos últimos anos a introdução de novos dispositivos e modalidades de estimulação tem aumentado^(13, 15) mas é necessário mais estudos sobre a sua efetividade a longo prazo. Vários métodos de estimulação estão a ser testados com diferenças ao nível da colocação dos eléttodos, nos parâmetros centrais de estimulação e na frequência de impulso, aparecendo além da EEM tónica convencional, modalidades como a EEM de alta frequência, a estimulação burst (*burst stimulation*) e a estimulação dos gânglios da raiz dorsal. No entanto, os médicos devem seguir rigorosamente os critérios de inclusão, indicações e contraindicações de cada uma destas modalidades terapêuticas para evitar resultados negativos no pós-operatório.⁽¹⁶⁾

Os estudos publicados nos últimos cinco anos, demonstram que até 32% dos doentes desenvolvem complicações relacionadas com o dispositivo, principalmente após os primeiros doze meses de implantação. Os principais eventos adversos reportados incluem mau funcionamento do hardware, a migração e/ou quebra do elétrodo e risco de infeção. Uma complicação rara que está documentada e pode aparecer com o uso de eléttodos colocados por via cirúrgica aberta são os sintomas de compressão espinhal e radicular provocado pelo crescimento de uma massa epidural fibrótica no local do elétrodo. Sendo assim, o risco-benefício associado à EEM deve ser avaliado detalhadamente por entidades externas e competentes, desprovidas de conflito de interesses.⁽¹³⁾

Objetivo

O objetivo desta dissertação centra-se na revisão da literatura sobre a efetividade a longo prazo da EEM no tratamento da DN, que ao longo dos anos tem sido amplamente utilizada e divulgada pelas respetivas casas comerciais com elevadas taxas de eficácia associadas.

Nestes últimos cinco anos, como foram efetuados alertas com o intuito de rever a vigilância pós-comercialização destes dispositivos médicos previamente aprovados, esta monografia questionará se a EEM é um método seguro e eficaz para o doente a curto e a longo prazo, à luz dos mais recentes artigos publicados, evitando conflitos de interesses das casas comerciais, explorando os mecanismos envolvidos, os fatores de risco, os critérios de inclusão, indicações e contraindicações, bem como abordará os diferentes tipos de estimulação existentes no mercado com as suas, respetivas, vantagens e desvantagens para as diferentes situações clínicas de DN.

Materiais e Métodos

Para a realização desta narrativa foram efetuadas pesquisas na base de dados PubMed® (National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine) com a inclusão de diferentes tipos de artigos, consoante as palavras-chave utilizadas, com enfoque em revisões redigidas em inglês. Primariamente, os artigos foram selecionados com base na proximidade do seu título e resumo ao tema pretendido. Mais tarde, procedeu-se à leitura integral desses primeiros artigos, tendo sido eliminados os que não se enquadravam na temática.

Como critérios de inclusão foram compreendidos todos os artigos que abordavam informações relevantes sobre a EEM no âmbito do tratamento da DN crónica, tendo em conta a evidência relativa a resultados sobre a sua eficácia e segurança a curto e a longo prazo, bem como o seu custo-benefício e a sua taxa de complicações, sempre numa perspetiva de comparação com outras modalidades de tratamento disponíveis e com novas modalidades de estimulação. Foram excluídos artigos que abordavam outras formas de estimulação para tratamento da DN além da estimulação medular ou outras indicações relacionadas com a EEM no tratamento de dor que não a neuropática.

As palavras-chave, assim como os respetivos filtros utilizados, número de artigos totais obtidos e artigos elegidos, em cada pesquisa, encontram-se descritos na tabela I.

A Dor Neuropática (DN)

Para uma maior compreensão da fisiopatologia da DN é necessário o conhecimento sobre os processos nociceptivos que ocorrem no corno posterior da medula espinhal. As fibras aferentes nociceptivas – as fibras A delta mielinizadas e as fibras C não mielinizadas, terminam nas camadas superficiais (lâmina I-II) do corno posterior, onde estabelecem sinapses com interneurônios aí existentes (lâmina I-III). Os neurotransmissores utilizados pelos interneurônios inibitórios são o ácido c-aminobutírico (GABA), a glicina ou ambos. Os interneurônios excitatórios, por sua vez, utilizam o glutamato. Os estímulos não nocivos são transmitidos por fibras A beta mielinizadas, sensíveis ao toque, que terminam na lâmina II-V.⁽¹⁷⁾

Em circunstâncias normais, os interneurônios inibitórios libertam continuamente GABA para diminuir a excitabilidade dos neurônios da lâmina I, e assim, modular a transmissão da dor. No entanto, essa inibição é perdida aquando de uma lesão, resultando em hiperalgesia, pois ocorre perda da função GABAérgica.^(18, 19) Além disso, esta desinibição pode permitir que as fibras aferentes A beta mielinizadas não nociceptivas se envolvam no circuito de transmissão da dor, conduzindo a uma percepção de dor em resposta a estímulos normalmente inócuos (alodínia).⁽¹⁹⁾

O sistema somatossensorial que processa a informação nociceptiva consiste num sistema ascendente e num sistema descendente com origem em locais supraespinhais que juntos formam a neuromatriz para a dor.⁽²⁰⁾ Sendo assim, na DN não é apenas o processamento de informações nociceptivas da periferia para o corno dorsal espinhal que está afetado, mas também os processos centrais, nomeadamente as influências modulatórias descendentes também estão alteradas, sendo os principais neurotransmissores inibitórios envolvidos a serotonina - 5-hidroxitriptamina (5-HT), a adrenalina, a acetilcolina, o GABA e opióides endógenos.⁽¹⁷⁾ A EEM provoca o aumento dos níveis GABA e de acetilcolina que ativa os recetores muscarínicos M4 e potencia o efeito de analgesia.⁽¹³⁾ Em relação à 5-HT, este sistema serotoninérgico descendente está sujeito a alterações após uma lesão nervosa que perturba o equilíbrio entre a modulação inibitória e a excitatória. Resumidamente, numa lesão de nervo periférico, verifica-se uma diminuição da 5-HT no corno posterior da medula espinhal.^(17, 21)

A DN não pode ser objetivamente documentada por um conjunto específico de métodos ou biomarcadores, por isso diferentes escalas e questionários foram desenvolvidos ao longo dos anos na tentativa de demonstrar características discriminatórias entre a DN e a dor não neuropática. A dor de origem neuropática é definida em função da história clínica e distribuição neuroanatomicamente plausível. Dependendo da existência de alterações nos testes sensoriais e/ou a existência de testes confirmatórios (ressonância magnética, eletromiografia, biópsia neuronal), pode ser classificada em três classes: DN possível, provável e definitiva.⁽⁸⁾

A Estimulação Elétrica Medular (EEM)

Os mecanismos de ação da EEM foram inicialmente modelados pela teoria do “*Gate control*”, porém, estudos recentes demonstraram outros sistemas de processamento da dor.⁽⁹⁾ A EEM além de estimular as células do corno dorsal da medula espinhal também induz modificações na atividade cortical. Estudos de imagem com ressonância magnética funcional - fMRI detetaram uma maior ativação do córtex sensorio-motor primário e secundário, assim como do córtex insular, bem como mudanças na conectividade funcional entre áreas sensoriais e límbicas, após estimulação medular; estudos com a Tomografia por Emissão de Positrões - PET O-15 H₂O confirmaram um aumento do fluxo sanguíneo para áreas como o tálamo, o córtex parietal bilateral, o córtex cingulado anterior e áreas pré-frontais.⁽²²⁾ Estas enormes áreas cerebrais evocadas pela EEM não estão apenas relacionadas com a dor, mas também com a cognição e a motivação, propondo que esta modalidade terapêutica também tem a capacidade de melhorar aspectos cognitivos e motivacionais da dor.^(9, 23)

Em relação a alterações neuroquímicas, estas também se encontram documentadas. Esta modalidade terapêutica provoca uma redução da expressão no corno posterior da medula espinhal de um subtipo do recetor N-metil-D-aspartato (NMDA) tipicamente associado à sensibilização central.⁽²²⁾ Os recetores GABA B parecem ser particularmente influenciados pela estimulação elétrica⁽²⁴⁾, assim como os neurotransmissores excitatórios, nomeadamente o glutamato e o aspartato que sofrem uma diminuição com esta terapia.⁽²⁵⁾ De fato, pesquisas experimentais demonstraram que a estimulação diminui a imunorreatividade intracelular do GABA no corno posterior em doentes com neuropatia, ao mesmo tempo que os níveis extracelulares de GABA no corno posterior da medula espinhal aumentam.⁽²⁶⁾

A EEM pode alterar as respostas dos sistemas supraespinhais aos sinais nociceptivos recebidos na medula espinhal.⁽⁹⁾ Um outro alvo importante para melhorar a DN, como já explicado, é o sistema serotoninérgico descendente, pois esta estimulação provoca um aumento geral da 5-HT no corno posterior da medula espinhal em doentes com DN que respondem ao tratamento, daí se concluir que o aumento da 5-HT é um dos mecanismos antinociceptivos.⁽¹⁷⁾ A

EEM também pode diminuir a transcrição de genes que codificam citocinas pró-inflamatórias como a interleucina (IL) 1 e a IL-6 no gânglio da raiz dorsal.⁽⁹⁾

A estimulação discriminativa de milhões de fibras sensoriais localizadas no corno posterior da medula espinhal torna muito complexo que a EEM tônica convencional seja seletiva e esta limitação pode levar, por um lado, à sensação de parestesia em áreas não dolorosas e, por outro lado, não ser capaz de atingir regiões dolorosas. Uma segunda limitação é a diminuição/perda de eficácia que pode ocorrer ao longo do tempo devido a mecanismos de neuroplasticidade. Novas formas de estimulação (sem parestesia), como a estimulação burst e a de alta frequência parecem limitar estes problemas.⁽²⁷⁾

De modo a compreender as particularidades das várias modalidades de estimulação, sabe-se que a EEM tônica convencional consiste na colocação de elétrodos por via peridural, onde são aplicadas frequências de estimulação de 35 a 80 Hertz com um tempo de intervalo entre impulsos de 200 a 450 segundos e uma amplitude média de 5 a 6 miliamperes. Esse tipo de estimulação provoca parestesias na área alvo.^(15, 25) Historicamente, o objetivo era substituir os sintomas por parestesias mais toleráveis na distribuição da dor.⁽²¹⁾ Por outro lado, a estimulação burst produz um sinal semelhante ao observado na propagação da atividade no SNC, ou seja, caracteriza-se por múltiplos impulsos rápidos para a região posterior da medula espinhal⁽¹⁷⁾ cujas frequências podem atingir os 500 Hertz seguidos por uma fase de repolarização com duração de 5 milissegundos.⁽²⁸⁾ Este tipo de estimulação não provoca parestesia local, pois o estímulo é abaixo do limiar de percepção sensorial e, assim sendo, não ativa ou altera as propriedades de condução das fibras A beta.⁽²⁶⁾ Já a EEM de alta frequência utiliza ondas com frequências de 10000 Hertz e baixa amplitude, aproximadamente 2-3 amperes. As vantagens destas duas novas modalidades em relação à forma convencional ainda são controversas, embora se torne claro que a ausência de parestesia possa tornar estas últimas modalidades mais confortáveis para o doente.⁽²⁵⁾

A EEM de alta frequência foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 2015 para tratamento da DN refratária no tronco e nos membros pois consegue bloquear as fibras nervosas de grande diâmetro, responsáveis pelas parestesias, enquanto recruta fibras menores envolvidas na sinalização da vibração e da pressão, resultando em estimulação livre de parestesia.^(21, 29)

Os avanços tecnológicos exponenciais na EEM convencional estão a prosseguir no sentido de tratar com maior precisão a região da distribuição

da dor com efeitos mínimos fora da área alvo. A estimulação do gânglio da raiz dorsal foi desenvolvida com essa finalidade, pois atinge áreas focais com menos parestesias desagradáveis e menor estimulação indesejada em áreas não dolorosas.^(30, 31) O gânglio está localizado lateralmente à medula espinhal no forâmen intervertebral na transição entre a medula espinhal e o sistema nervoso periférico^(21, 32) e alberga os corpos celulares dos neurónios sensoriais, com um importante papel modulador no âmbito da dor. Por esta razão, o gânglio da raiz dorsal foi estudado como um alvo atrativo para a estimulação⁽⁴⁾ e foi aprovada pela FDA em fevereiro de 2016, de modo a atingir com precisão áreas difíceis de tratar com as outras modalidades.⁽³¹⁾

Indicações

A EEM é uma modalidade terapêutica ajustável, reversível e não destrutiva⁽³³⁾ aprovada pela FDA para distúrbios de DN crónica ao nível do tronco e extremidades, incluindo o síndrome de dor após cirurgia da coluna, o Síndrome da Dor Regional Complexa (SDRC) e a dor radicular.^(21, 34) Além disso, outras indicações clínicas são na DN infecciosa, por exemplo na neuralgia pós-herpética ou pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH); metabólica como na neuropatia diabética; e na dor isquémica periférica ou coronária.^(9, 28)

As contraindicações para a realização de EEM incluem dor difusa e de difícil localização, comorbilidades somáticas graves, dependência intratável de drogas, tentativas de suicídio no passado e patologia psiquiátrica. Como tal, é fundamental que os doentes sejam avaliados formalmente por um médico psiquiatra e/ou psicólogo previamente à implantação do estimulador.⁽²⁸⁾

A técnica cirúrgica para implantação de um dispositivo de EEM ou estimulação do gânglio da raiz dorsal envolve a abertura de múltiplas incisões, necessitando sempre de uma para inserção e ancoragem dos elétrodos estimuladores e outra para colocação do gerador de impulsos.⁽³⁵⁾ Os elétrodos podem ser implantados recorrendo à abordagem cirúrgica que envolve laminectomia e a sua colocação diretamente na dura-máter através de anestesia geral. Na última década, o desenvolvimento de elétrodos epidurais percutâneos inseridos sob orientação fluoroscópica permitiu a sua implantação com segurança como um procedimentos de ambulatório através de sedação leve e anestesia local.⁽³⁶⁾

A implantação de um sistema experimental durante cerca de uma semana (implantação dos elétrodos no espaço epidural com gerador externo) ajuda a determinar a eficácia da técnica e, somente, se for alcançada uma redução de pelo menos 50% na intensidade da dor basal, considera-se ser uma resposta clinicamente positiva e, como tal, procede-se à implantação definitiva do estimulador com realização de bolsa subcutânea e tunelização dos elétrodo.⁽³⁶⁾

Resultados

Embora a EEM no tratamento da DN seja uma terapêutica de fim de linha, os resultados da eficácia associada têm demonstrado um alívio significativo da dor e melhoria da qualidade de vida em doentes que não responderam ao tratamento farmacológico.^(17, 37)

Alterações sensoriais, como a alodínia e a hiperalgesia, constituem uma das alterações mais marcantes da DN. Um projeto de investigação multicêntrico, randomizado, duplamente cego e controlado⁽³⁸⁾ investigou os efeitos da EEM tónica convencional na alodínia e na hiperalgesia numa amostra de 31 doentes. No início do estudo, a alodínia estava presente em 74,2% dos doentes, enquanto a hiperalgesia estava presente em 100% destes, tendo sido reduzidas após três meses de estimulação para 41,9% e 77,4%, respetivamente.⁽³⁸⁾

A neuropatia diabética é uma complicação comum e frequentemente difícil de tratar farmacologicamente. Um ensaio clínico randomizado⁽²⁵⁾ que incluiu 60 doentes com neuropatia diabética concluiu que a EEM é eficaz na redução da intensidade da dor em mais de 50% dos casos bem como na melhoria da qualidade de vida após 6 meses de tratamento. Outro estudo com 36 doentes relatou uma melhoria na intensidade da dor de 77% e ausência de resposta em 20% dos casos. O uso bem-sucedido desta técnica também foi relatado noutras neuropatias, como as associadas ao VIH ou após quimioterapia. Neste mesmo estudo, encontram-se relatos de utilização bem-sucedida da EEM no tratamento da dor fantasma, mas não há evidências sólidas para apoiar o seu uso generalizado.⁽²⁵⁾

Em termos de custo-benefício, no global, pode-se afirmar que a EEM apresenta uma clara vantagem em, aproximadamente 80% dos doentes, embora atrasos na decisão de implantação originem uma maior utilização de recursos do sistema de saúde (consultas, absentismo, medicamentos).⁽²⁵⁾ Kumar *et al.* publicaram um estudo onde acompanharam um grupo de doentes submetidos a tratamento médico para a DN e um grupo que implantou um estimulador elétrico medular. Foram randomizados um total de 100 doentes, onde 48 foram alocados ao grupo para tratamento médico e 52 alocados ao grupo da EEM. Mediram o custo médio de 5 anos de tratamento com a EEM tónica convencional em comparação com o tratamento médico e descobriram que o custo foi de US\$ 24.799 em comparação com US\$ 33.722 do tratamento médico. Desta avaliação

resultou que a EEM foi mais dispendiosa durante os primeiros 30 meses de tratamento, principalmente devido aos custos iniciais da implantação. Após este período, os custos associados foram significativamente inferiores ao tratamento médico. Além disso, a qualidade de vida melhorou significativamente em 27% nos 52 doentes submetidos a EEM, em comparação com 12% dos 48 doentes do outro grupo; 88% dos doentes relataram estar satisfeitos ou muito satisfeitos e 15% conseguiram retornar ao trabalho, algo que ninguém no grupo do tratamento médico foi capaz de fazer.⁽²⁸⁾

North *et al.* apresentaram, igualmente, resultados económicos sobre a EEM comparativamente à reoperação de doentes com DN refratária durante um acompanhamento de 3,1 anos, onde 13 de 21 doentes (62%) foram reoperados e 5 de 19 doentes (26%) implantaram o estimulador. O custo médio por sucesso foi de US\$ 117.901 no grupo da EEM e US\$ 260.584 no grupo dos reoperados. O custo médio por doente foi de US\$ 31.530 no grupo da EEM e US\$ 38.160 no grupo dos doentes reoperados.⁽²⁸⁾

Kumar *et al.* também revelaram, após 12 meses de tratamento, uma melhoria na dor de 50% nos 52 doentes implantados com o estimulador e de 18% nos 48 doentes que receberam terapia médica. No acompanhamento aos 24 meses, 81% desses, continuaram com o estimulador e relataram melhora significativa na dor, na qualidade de vida e na capacidade funcional.⁽²⁸⁾ Doentes que optaram por fisioterapia, num outro estudo com uma amostra de 24 doentes, apenas 24% de 10 doentes indicaram uma redução notável e significativa na intensidade da dor comparativamente a 58% dos 14 doentes que foram implantados com um dispositivo de EEM tónica convencional.⁽⁹⁾

North *et al.* como supramencionado relataram que a EEM teve mais sucesso do que a reoperação de doentes com DN de difícil tratamento médico. Além disso, os doentes randomizados para reoperação apresentaram necessidades mais elevadas de opioides comparativamente aos doentes randomizados para realizar estimulação medular.⁽²⁸⁾ Embora os dados sejam confusos, o estudo apresenta uma amostra inicial de 60 doentes e revelou que foi alcançado um alívio da dor de pelo menos 50% em 39% no grupo EEM em comparação com 12% no grupo da reoperação; para além que houve uma redução de 87% no uso de analgésicos com a EEM comparativamente a 58% dos reoperados. Após um período pós-operatório de 6 meses, 54% dos doentes reoperados optaram por alterar a terapêutica e serem submetidos a EEM, *versus* 26% dos doentes com EEM que optaram por ser reoperados.⁽²¹⁾

A disponibilidade de resultados de segurança a longo prazo da EEM permanece limitada⁽³⁹⁾ e apesar de ser uma intervenção geralmente segura com efeitos adversos mínimos, existem riscos de complicações dos quais os profissionais devem estar cientes antes, durante e após a sua colocação.⁽⁴⁰⁾ Dos artigos analisados, encontrou-se que o risco de falha terapêutica neste ensaio terapêutico⁽⁴¹⁾ apresentado foi de 16%, o risco de infecção foi de aproximadamente 4% e o risco de problemas nos elétrodos que necessitaram de correção cirúrgica foi de 13%. A substituição do gerador de impulsos implantado foi de 0% aos seis meses, 12% aos dois anos, 17% aos três anos e 45% aos cinco anos de seguimento. Os avanços tecnológicos têm permitido desenvolver estimuladores recarregáveis com maior tempo de duração associada (mediana 25 anos). Num outro estudo, testemunhou-se hipotensão transitória em 3 de 14 doentes, retenção urinária em 7 de 14 doentes e fratura de um eletrodo que obrigou a repetição do procedimento num doente.⁽⁴²⁾

Um estudo com 6615 doentes⁽⁴³⁾, demonstrou que a taxa de infecção relacionada com a EEM foi de 3% nos primeiros 12 meses após a implantação, sendo que a maioria das infecções ocorrem nos primeiros 90 dias. Concluiu-se, igualmente, que os fatores de risco para a infecção relacionada com a utilização desta terapêutica foram a presença de doença vascular periférica e antecedentes de infecção no período de 12 meses antes da cirurgia.⁽⁴³⁾ Resultados de outra investigação acrescentaram a estes fatores de risco comorbilidades como a diabetes mellitus, o mau estado nutricional, o tabagismo, o uso de corticosteroides, a quimioterapia e a radioterapia.⁽⁴⁴⁾ Doentes idosos foram menos propensos a ter infecção e para cada ano adicional de idade em qualquer momento os doentes tiveram menos 3,2% de probabilidade de desenvolver um quadro infeccioso.⁽⁴³⁾

Um estudo retrospectivo⁽⁴⁵⁾ acompanhou um total de 72 doentes que implantaram um sistema de EEM tónica convencional entre julho de 2010 e dezembro de 2013 durante 1,6 a 39,6 meses. Destes, 1 doente apresentou um quadro infeccioso precoce e extraiu o estimulador, 3 doentes apresentaram deslocamento do eletrodo e 2 doentes, após 1 ano, tiveram necessidade de substituir a bateria.⁽⁴⁵⁾

De modo a compreender a eficácia da estimulação a longo prazo, Oakley *et al.* reportaram que de 18 dos 33 indivíduos elegíveis para EEM por DN, 55% dos casos foram bem-sucedidos no acompanhamento de 6 meses, em comparação com o alívio de 75% que tinham apresentado durante o período

experimental, demonstrando alguma perda de efeito da estimulação com o tempo independentemente da modalidade escolhida.⁽⁴⁶⁾ O estudo PROCESS⁽³⁶⁾ randomizou 100 doentes com DN submetidos a EEM e apresentou como resultado que 95% dos participantes tiveram alívio da dor na ordem dos 50% na fase experimental, mas, por outro lado, apenas 48% relataram o mesmo resultado no acompanhamento após 6 meses. Ao comparar doentes que já tinham realizado tratamento cirúrgico antes de colocar um estimulador, 80% dos indivíduos relataram um período experimental com reduções da intensidade da dor de 50%, mas apenas 60% continuaram a relatar essa percentagem de alívio no acompanhamento aos 2 anos.⁽⁴⁶⁾ Por fim, uma revisão recente revelou que 20% a 40% dos doentes com EEM, apresentam perda da sua eficácia inicial, devido ao efeito de tolerância do SNC.⁽³²⁾ Como tal, a utilização das novas modalidades de estimulação (estimulação burst ou alta frequência) bem como a sua associação tem permitido diminuir a expressão do efeito de tolerância do SNC e a redução da sua efetividade a longo prazo.

Até ao momento, os fatores que contribuem para a readmissão de doentes não planeada aos 30 dias após a implantação de um estimulador medular permanecem relativamente desconhecidos. Neste estudo⁽¹⁴⁾, um total de 1521 doentes foram submetidos a esta terapêutica, sendo que 7,4% tiveram readmissão não planeada em 30 dias. O fator mais prevalente que contribuiu para esta situação foi a infeção não relacionada com o dispositivo com uma taxa de 26,54% e a infeção do dispositivo em 12,39% dos casos. A obesidade foi um preditor independente, onde os doentes obesos tiveram um risco 1,86 vezes superior de ter uma readmissão não planeada, em comparação com doentes não obesos.⁽¹⁴⁾

A variação da intensidade da estimulação medular associada à mudança de posição corporal do doente pode estar associada à superestimulação ou subestimulação que pode ocorrer. Russo *et al.*,⁽³¹⁾ num estudo envolvendo 119 doentes, notou que 71% dos doentes experimentam uma sensação de estimulação desagradável resultante de alterações posturais; destes, 60% identificaram esse estímulo desagradável quando se encontravam na posição de decúbito e 20% enquanto dormiam. De modo a contrariar essa sensação, os doentes optam frequentemente por desligar o sistema de estimulação, com a consequente perda do efeito benéfico do tratamento.⁽⁴⁷⁾ A migração média do eletrodo da posição de ortostatismo para a posição sentada foi de 3,05mm

inferiormente para todos os doentes.⁽⁴⁸⁾ Os novos métodos de EEM sem parestesia, têm permitido contornar este problema.

A síndrome de Twiddler consiste no mau funcionamento do hardware provocado pela rotação do gerador de impulsos dentro da bolsa subcutânea. Um total de 110 estimuladores medulares implantados entre 2007 e 2013 foram revistos de modo a identificar possível evidência radiológica de síndrome de Twiddler. 3 doentes do sexo feminino foram identificados com a presença de rotação dos elétrodos, com idade entre os 31 e os 54 anos e o índice de massa corporal (IMC) variou entre 31,9 e 39,3 kg/m, que se enquadra na categoria de obesidade de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS).⁽⁴⁹⁾

A complicação mais temida da EEM continua a ser a lesão medular, que pode resultar em défices neurológicos irreversíveis. Nesse sentido, um estudo detetou que a incidência total de lesões medulares dentro de 30 dias após o procedimento foi de 2,13% e a incidência de hematoma epidural no mesmo período foi de 0,71%. A diferença na incidência entre o grupo que procedeu à implantação dos elétrodos de modo percutâneo e o grupo que realizou laminectomia foi significativa, com 2,35% dos doentes a manifestar lesão medular no grupo percutâneo e 1,71% no grupo que colocou os elétrodos por laminectomia.⁽³³⁾

De acordo com as diferentes modalidades de estimulação, obteve-se que, em média, o modo tónico convencional reduz a intensidade da dor de 8/10 para 5/10, enquanto a EEM em burst e a de alta frequência apresentam reduções na intensidade da dor documentada de 8/10 para 3/10. A estimulação do gânglio da raiz dorsal demonstrou melhorias em algumas das limitações da EEM convencional, incluindo na melhoria da qualidade de vida do doente, menor interferência postural e redução nas parestesias indesejadas. A estimulação burst e de alta frequência também melhoraram significativamente esta limitação, sendo o de alta frequência o único estimulador aprovado pela FDA como livre de provocar parestesias.⁽³¹⁾

Resultados contraditórios foram obtidos num outro estudo, que concluiu que embora a economia aponte para a rentabilidade da EEM como forma de tratamento da DN, o preço dos dispositivos está a aumentar.⁽²²⁾

EEM burst

Estudos demonstraram que a EEM burst induz uma maior ativação da modelação supraespinal da dor, nomeadamente uma maior ação sob o sistema serotoninérgico descendente, comparativamente ao modo convencional e com base em resultados de eletroencefalogramas – EEG, estudos de imagem e observação comportamental concluiu-se que esta modalidade tem um início mais tardio de ação, mas uma eficácia com duração mais prolongada após descontinuação da estimulação.⁽¹⁷⁾

No estudo SUNBURST⁽³⁶⁾, 100 doentes com radiculopatia foram randomizados para estimulação tónica convencional ou burst durante 12 semanas. A modalidade em burst encontrou superioridade no alívio da intensidade da dor e os perfis de segurança foram semelhantes. 68% dos indivíduos preferiram a estimulação em burst pois não sentiram parestesias.⁽¹³⁾ Durante a fase de estimulação, 89% dos doentes apresentaram parestesia de reduzida intensidade ou mesmo nenhuma.⁽³⁶⁾

EEM de alta frequência

O estudo Senza^(13, 36) é um ensaio multicêntrico, randomizado que compara a EEM de alta frequência com a estimulação tónica convencional em 198 doentes e obteve que 79% dos doentes que apresentavam DN no tronco e nos membros inferiores responderam à terapia com a modalidade de alta frequência, enquanto a taxa de resposta foi de 51% com o modo convencional.⁽²⁸⁾ Além disso, a redução ou eliminação do consumo de opioides foi maior no grupo de alta frequência com 35,5% em comparação com o grupo da estimulação convencional com 26,4%.⁽³⁶⁾ Kapural *et al.* nesse estudo explica que randomizou os doentes, metade para a EEM de alta frequência e a outra metade para a modalidade convencional e aos 12 meses as taxas de consumo de opioides melhoraram mais no grupo com estimulação de alta frequência, embora as taxas de complicações fossem comparáveis entre os dois grupos. No acompanhamento de 24 meses, 70% dos doentes que receberam a EEM de alta frequência mantiveram o alívio na intensidade da dor.⁽¹³⁾

Num outro estudo retrospectivo⁽⁵⁰⁾ avaliou-se 24 doentes com DN na região cervical e nos membros superiores refratária a tratamento conservador e cirúrgico entre maio de 2015 e agosto de 2017 com uma média de intensidade de dor de 8,8 na região cervical e 7,5 nos membros superiores de acordo com a

escala numérica da dor. Destes, 23 doentes responderam ao tratamento e após 6 meses aferiu-se uma redução da intensidade da dor para 2,5 na região cervical e para 2,0 nos membros superiores. Aos 12 meses, a intensidade da dor no pescoço e nos membros superiores foram reduzidos para 2,2 e 1,7, respetivamente. Assim, aos 3 meses de pós-operatório, o alívio médio da dor cervical foi de 71,6%; aos 6 meses foi de 70,9%; e aos 12 meses os doentes relataram um alívio médio da dor de 74,1%. Três dos 23 doentes procederam à remoção do estimulador pois apresentaram quadro infeccioso e 1 doente relatou dor cervical devido a migração significativa do elétrodo, obrigando a revisão cirúrgica.⁽⁵⁰⁾

Tiede *et al.* examinaram 24 doentes com DN elegíveis para tratamento com estimulador medular. Após um teste inicial com o método tónico convencional, os doentes receberam um teste de 4 dias com o modo de alta frequência e notavelmente, a intensidade da dor referida diminuiu de uma linha de base de 8,68 para 3,92 com o modo convencional e para 2,03 com o modo alta frequência.⁽¹³⁾

Estimulação do gânglio da raiz dorsal

As evidências apontam como um tratamento mais eficaz para a DN segmentar/radicular em comparação com as outras modalidades.⁽³¹⁾ O ensaio ACCURATE^(4, 51) demonstrou uma redução média geral da intensidade da dor de 69% nos primeiros 12 meses e 78% dos indivíduos responderam à terapia nesse mesmo período. Além disso, os resultados apresentados evidenciaram uma superioridade da estimulação do gânglio da raiz dorsal em relação à EEM na DN dos membros inferiores aos 3 e 12 meses de acompanhamento, uma vez que a neuroestimulação do gânglio trata eficazmente áreas específicas de dor, que normalmente são mais difíceis de tratar recorrendo à técnica medular. Morgalla *et al.* relataram uma taxa de resposta superior a 70% em doentes com DN focais após 3 anos de tratamento.^(4, 51)

Uma análise de segurança recente de dados de vigilância pós comercialização recolhidos por um banco de dados interno de notificação e tratamento de reclamações detetou uma taxa de eventos adversos de 3,2% para a estimulação do gânglio da raiz dorsal semelhante à relatada para a EEM tónica no mesmo período. Destes, a dor no local da colocação do gerador foi a complicação mais documentada.⁽⁴⁾ No geral, as taxas de eventos adversos com

a estimulação do gânglio da raiz dorsal foram inferiores ou comparáveis a dispositivos de neuroestimulação colocados por via epidural.⁽⁵¹⁾

Deer *et al.* demonstraram com um estudo comparativo, multicêntrico e randomizado com 152 indivíduos que 81,2% dos doentes randomizados para estimulação do gânglio da raiz dorsal obtiveram sucesso em 3 meses, comparativamente com 55,7% dos indivíduos que receberam estimulação convencional, e estes resultados permaneceram estáveis durante 12 meses.^(13, 27)

Nos anexos, serão apresentadas a Tabela II e III com quadros-resumos dos principais resultados apresentados neste capítulo.

Discussão

A dor crônica está associada a uma diminuição na qualidade de vida, significativamente pior, em pessoas com DN comparativamente àquelas com dor não neuropática. Os dados reportados na literatura estimam que até 50% dos indivíduos com DN não conseguem obter alívio da dor com medicamentos analgésicos.⁽⁴⁶⁾ Embora um grande conjunto de opções de tratamento estejam disponíveis para estes doentes, muitos acabam por esgotar todas as opções de primeira, segunda e terceira linha, culminando com a opção terapêutica da EEM.⁽⁵²⁾

Embora o primeiro ano de tratamento esteja associado a custos elevados, o valor é compensado por constantes diminuições anuais, comparativamente aos doentes que mantêm apenas o tratamento conservador.⁽²⁵⁾ Apesar do alto custo inicial da EEM, os autores concluíram que esta pode ser uma estratégia custo-efetiva a longo prazo⁽⁵³⁾, em parte devido ao maior número de doentes que conseguem regressar ao trabalho e às suas atividades diárias⁽²⁸⁾ com reduções nas licenças por doença e nas pensões de invalidez.⁽⁵⁴⁾

A *British Pain Society* recomenda que a EEM seja considerada mais precocemente quando os tratamentos de primeira linha falham, pois, atrasos entre o diagnóstico da DN e a implantação da EEM resultam diretamente no aumento das despesas médicas globais com maior número de prescrições de opioides, bem como no número de consultas médicas totais. Para além disto, a intensidade e cronicidade da DN tem impacto direto na probabilidade de sucesso a longo prazo desta terapia.⁽²⁵⁾

A alodínia e a hiperalgesia têm particular interesse porque uma análise retrospectiva de Van Eijs e cols. descobriu que a presença de alodínia pode ser um fator prognóstico negativo para o sucesso da EEM. A partir dos resultados descritos, concluiu-se que a alodínia e a hiperalgesia foram significativamente reduzidas após a estimulação.⁽³⁸⁾

O Registro Nacional de Resultados Clínicos de Anestesia (NACOR) do *Anesthesia Quality Institute* (AQI) é um banco de dados com informações detalhadas sobre vários procedimentos incluindo dados isentos sobre as suas complicações. Os dados são transmitidos automaticamente pelas instituições participantes, minimizando o viés pois nem todas as instituições recolhem o mesmo tipo de dados e algumas não relatam os resultados clínicos de todos os

casos, tornando o tamanho da amostra para avaliação de complicações menor e potencialmente mais tendencioso.⁽⁵⁵⁾ A FDA apoia o banco de dados de Experiência de Dispositivos de Fabricantes e Usuários (MAUDE) para relatos de eventos adversos relacionados com dispositivos médicos. Essas informações estão disponíveis ao público de forma online ou mediante solicitação da Lei de Liberdade de Informação (FOIA) direcionada à FDA. Os fabricantes e importadores destes dispositivos são relatores obrigatórios de complicações conhecidas, abrangendo hospitais e centros cirúrgicos de ambulatório. Doentes, familiares e profissionais de saúde também devem relatar, de forma voluntária, eventos adversos que tenham conhecimento. No entanto, esta é uma ocorrência incomum, daí que nem todos os eventos que ocorrem sejam devidamente reportados.⁽³⁰⁾

Atualmente, duas questões principais dificultam a utilização generalizada da EEM no tratamento da DN, nomeadamente as possíveis complicações decorrentes do seu uso e o elevado custo associado. Além das complicações cirúrgicas clássicas, como a infeção, este tipo de terapêutica está associada a complicações mecânicas como o deslocamento e/ou a fratura dos elétrodos, o desconforto causado pelo gerador de impulsos e a necessidade de substituição da bateria. O problema da necessidade de substituição regular do gerador de impulsos tem sido atenuado com a introdução de dispositivos com baterias recarregáveis⁽²⁵⁾, implantadas de forma transcutânea e, embora inicialmente mais caras que as baterias não recarregáveis, são agora comercializadas com uma vida útil de 25 anos.⁽⁴¹⁾ Outra complicação associada envolve o risco de extrusão a longo prazo do gerador provocada por pressão excessiva. Doentes com este hardware implantado na região glútea por pressão prolongada dessa área, pode provocar necrose da pele. Como tal, passa a ser mais recomendado a sua colocação a nível abdominal, embora exija elétrodos mais longos, com maior dificuldade no posicionamento do doente durante o procedimento e com maior risco associado nas situações de cirurgia abdominal.⁽⁴⁰⁾

As principais categorias de complicações foram as relacionadas com o dispositivo, as complicações do procedimento cirúrgico, as reclamações dos doentes e eventos adversos graves. Dentro das complicações relacionadas com o dispositivo destacou-se a migração, a erosão e a falha de conexão do eléctrodo e o mau funcionamento do hardware; das complicações relacionadas com o procedimento cirúrgico salienta-se o aparecimento de novos sintomas neurológicos, a punção dural accidental, a infeção e o hematoma. As maiores

reclamações dos doentes foram relacionadas com dor no local do gerador de impulso e a estimulação indesejada.⁽³⁰⁾

A prevenção de infeções em doentes submetidos à EEM, bem como, a procedimentos de substituição é de extrema importância pois está associado a consequências clínicas e económicas significativas.^(56, 57) Como forma de prevenção tem de ser assegurado, em primeiro lugar, a correta seleção dos doentes. Durante o procedimento cirúrgico é fulcral a preparação adequada da pele, a realização de profilaxia antibiótica, a suspensão atempada de terapêutica anticoagulante, a hemostasia meticulosa com uma técnica cirúrgica adequada com duração o mais curta possível e a manutenção da normotermia durante o procedimento. Aquando da suspeita desta complicação é fundamental uma avaliação imediata seguida de terapia antibiótica direcionada, após a obtenção de hemoculturas e do líquido cefalorraquidiano (LCR) e estudos de imagem.^(44, 57)

Publicações recentes, como descrito nos resultados, foram concordantes quanto à taxa de infeção estimada no presente. Contudo, apenas um estudo apresentou como resultados que doentes idosos foram menos propensos a ter infeção com a EEM, sendo necessário pesquisas futuras para explorar melhor o impacto da idade no risco de infeção.⁽⁴³⁾

As readmissões não planeadas são dispendiosas, resultando num prejuízo superior a 40 mil milhões de dólares anuais para o sistema de saúde dos EUA (Estados Unidos da América). Além disso, as elevadas taxas de readmissão têm um impacto negativo nos resultados dos doentes. Os principais fatores de readmissão não planeada aos 30 dias após a implantação do estimulador são a infeção da bolsa subcutânea onde o gerador é colocado e a superfície de trajeto até ao eletrodo, sendo a obesidade um preditor independente de readmissão. De acordo com o *Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee* (NACC), a infeção é considerada uma das principais complicações do implante e um fator prevalente para a sua remoção ou falha terapêutica. A obesidade apresenta riscos únicos, tanto do ponto de vista técnico como infeccioso. Bir *et al.* descobriram que o IMC superior a 30 kg/m² é preditivo da necessidade de revisão pós cirúrgica precoce devido a complicações mecânicas que são atribuíveis aos desafios técnicos inerentes à operação de doentes obesos, como o posicionamento do doente e a quantidade de tecido pois pode interferir na colocação do eletrodo e do gerador.⁽¹⁴⁾

A síndrome de Twiddler na EEM normalmente apresenta-se como um quadro clínico de recorrência da DN devido à perda de estimulação por falha do

hardware resultando na recorrência dos sintomas iniciais. Pode, ainda, aparecer dor no trajeto dos cabos do elétrico devido ao movimento e tração. Embora seja uma condição rara, acredita-se que os escassos casos encontrados na literatura se devam à subnotificação desta condição devido à falta de conhecimento deste problema. A sua etiologia não é completamente compreendida, contudo encontrou-se uma associação com doentes do sexo feminino com obesidade. Uma hipótese provável está associada ao maior risco de rotação do dispositivo relacionado com o aumento do tecido subcutâneo.⁽⁴⁹⁾

A possibilidade de embolia pulmonar deve ser considerada durante o tratamento de doentes com EEM pois é uma condição potencialmente fatal se não for identificada e tratada precocemente. Atendendo a que, os sinais e sintomas clínicos podem ser inespecíficos, é necessário um alto índice de suspeição para a rápida confirmação diagnóstica por meio de exames de imagem e laboratoriais. A dispneia, a taquipneia, a dor torácica, a tosse, a hemoptise, a taquicardia, a síncope e as crepitações respiratórias são sintomas comuns deste quadro, mas nenhum é exclusivo. A sua apresentação pode ser relativamente inocente, daí não terem sido apresentados resultados sobre esta complicação.⁽⁵⁸⁾

A embolia pulmonar pode ocorrer sem quaisquer fatores predisponentes. Concretamente na EEM verificou-se que é no período experimental que há maior tendência a estes quadros, pois nesse período os doentes são obrigados a restringir os seus movimentos de modo a proteger a conexão dos eléctros. Assim, os doentes devem ser informados para a necessidade de uma mobilização precoce durante esta fase.⁽⁵⁸⁾

Embora exista literatura que caracteriza as taxas de complicações da EEM, quase todos os estudos anteriores não conseguem quantificar uma complicação rara, mas devastadora, que é a lesão medular que ao contrário das muitas complicações comuns pode levar a sequelas neurológicas permanentes, incluindo paralisia, perda de sensibilidade e incontinência. No estudo analisado nos resultados, a sua incidência geral foi de 2,13%: 2,35% no grupo com eléctros percutâneos e 1,71% no grupo que realizou laminectomia para colocar os eléctros, sendo necessário futuras investigações neste sentido. Um mecanismo possível para estes resultados é que a colocação de eléctros percutâneos é um procedimento cego e, portanto, tem maior probabilidade de resultar em lesão comparativamente à laminectomia pois desta forma há visualização direta do local cirúrgico, proporcionando ao cirurgião a capacidade

de evitar danos às estruturas anatómicas mais próximas e garantir a coagulação adequada de eventuais hemorragias. Mais estudos são necessários para investigar os riscos associados à implantação percutânea e suas complicações peri e pós-operatórias.⁽³³⁾

O risco de lesão neurológica está relacionado com o volume, a rigidez e o método de implantação do eletrodo. O risco teórico aumenta com o tamanho do eletrodo, pois aumenta a probabilidade de comprimir a medula espinhal e consequentemente indução de isquemia. Vários mecanismos de lesão medular na EEM foram relatados, incluindo o hematoma epidural, a compressão medular, a contusão medular, a lesão medular traumática e o abscesso epidural.⁽³³⁾

O hematoma epidural espinhal é uma complicação rara, mas com potencial para provocar nos doentes consequências devastadoras como a paralisia. O seu desenvolvimento normalmente ocorre de forma abrupta e o correto diagnóstico e a intervenção precoce aumentam a probabilidade de resultados favoráveis como possibilidade de recuperar a função neurológica eventualmente perdida.⁽⁵⁹⁾

Primeiramente, o uso adequado de anestesia e monitorização intraoperatória é crucial. Existem múltiplas opções, incluindo anestesia local com o doente acordado e anestesia geral com eletromiografia (EMG), potenciais evocados motores (MEP) e potenciais evocados somáticos sensitivos (SSEP).⁽⁶⁰⁾ Tradicionalmente, a implantação é realizada sob anestesia local de modo a permitir que o doente consiga relatar diretamente a localização das parestesias ou o aparecimento de sintomas neurológicos, como fraqueza, que pode representar uma lesão medular iminente. No entanto, esta alternativa pode provocar ansiedade e desconforto. Estudos anteriores demonstraram que a anestesia geral com neuromonitorização intraoperatória é uma alternativa segura e eficaz à cirurgia com o doente acordado, sendo também útil em doentes com comorbilidades que impeçam a sedação consciente, como a apneia obstrutiva do sono ou a obesidade. O EMG e SSEP permitem determinar a posição adequada do eletrodo enquanto o doente está sob anestesia geral e o MEP assim como o SSEP são usados para monitorizar qualquer lesão potencial na medula espinhal durante o procedimento.⁽³³⁾

As taxas de complicações da EEM, como visto, podem ser reduzidas desde que se recorra a critérios rigorosos de seleção de doentes. Os candidatos devem ser submetidos a uma avaliação psicológica, uma vez que depressão não tratada, doenças psiquiátricas graves e expectativas irrealistas levam a maior probabilidade de fracasso.⁽²¹⁾ A realização de estimulação e implantação

experimental numa primeira fase também melhora o perfil de segurança, embora atualmente raramente seja feito.⁽⁴¹⁾ O papel do período experimental serve para avaliar a eficácia da EEM para a DN e consiste na colocação de elétrodos percutâneos com um gerador externo (antes da sua implantação permanente). Devido à reversibilidade, menor invasividade e taxa de complicações, esse período experimental temporário permite que o doente e o médico avaliem a resposta individual e o benefício potencial, pois o doente é capaz de avaliar a estimulação e o médico tem a oportunidade de identificar o local preciso para melhor fornecer a estimulação apropriada. No entanto, tem um risco significativamente maior de infeção associada.⁽⁴⁸⁾

Logicamente, existiram avanços tecnológicos ao nível dos geradores de impulso, mas também nos elétrodos utilizados, pois a utilização de interfaces suaves que possam ser colocadas subduralmente, permite uma maior seletividade com limiares de estimulação mais baixos e até mesmo estimulação química.⁽²⁵⁾

Vários estudos de alta qualidade provaram que cerca de 50% dos doentes podem alcançar a longo prazo 50% de alívio na intensidade da dor com programas convencionais de estimulação. No entanto, melhores resultados foram obtidos com as modalidades de estimulação recentemente desenvolvidas, como a EEM de alta frequência e em burst: 80% dos doentes mantiveram os 50% de alívio na intensidade durante um período de 2 anos. Assim, o desenvolvimento tecnológico contínuo neste ramo da medicina amplia novas indicações que anteriormente eram consideradas refratárias.⁽⁶¹⁾

É um desafio comparar diferentes modalidades de estimulação num doente individual e, portanto, torna-se difícil saber qual das muitas disponíveis é mais eficaz em cada caso.⁽⁶²⁾

A dor é processada através de duas vias principais, uma via medial e uma via lateral⁽³¹⁾ e como evidenciado nos resultados, a EEM em burst induz uma maior modelação inibitória da dor comparativamente à EEM tónica convencional que pode ser explicado pelo facto deste modo de estimulação atuar tanto no feixe espinotalâmico medial quanto no lateral, enquanto o modo convencional apenas atua no feixe espinotalâmico lateral. Além disso, ativa o córtex cingulado anterior e a amígdala em maior extensão.⁽¹⁷⁾ Esta diferença contribui para um alívio da dor maior e mais sustentado. Também foi demonstrado que a EEM de alta frequência modula a via medial da dor.⁽³¹⁾

Os resultados descritos sobre a EEM de alta frequência permitem concluir que proporciona melhores resultados na capacidade funcional do doente comparativamente à convencional⁽⁶³⁾ pois é completamente livre de parestesias.^(50, 64) Estes sistemas ao não provocarem parestesias ao doente, resultaram num melhor alívio da dor, no aumento da preferência do doente, na melhoria da funcionalidade e na melhoria da qualidade de vida.⁽³¹⁾ Já os resultados sobre a EEM em burst revelaram, consistentemente, que esta modalidade suprime a DN de forma igual ou superior que o método tónico convencional, sendo a abordagem preferida pela maioria dos doentes.⁽¹³⁾ Não foram encontrados ensaios clínicos randomizados e válidos a comparar a EEM de alta frequência com a burst no tratamento da DN.⁽³¹⁾

A eficácia da EEM tónica convencional depende da sua capacidade de atingir a área precisa da dor através do aparecimento de parestesias e, ao mesmo tempo, ser tolerável para o doente. Foi teorizado que a estimulação do gânglio da raiz dorsal é mais vantajosa em casos de DN segmentar/radicular pois permite maior precisão anatómica, menor impedância pois intersecta uma menor quantidade de LCR, estimulação mais estável, menores necessidades de energia, sensações reduzidas de parestesia e menor variação posicional devido a uma maior proximidade do alvo.⁽²⁷⁾ Contudo, não está isento de limitações e, atualmente, existem somente duas recomendações de nível I, grau A para a sua utilização, nomeadamente para doentes com DN radicular e no tratamento da SDRC tipos I e II nos membros inferiores. A colocação de elétrodos na estimulação do gânglio da raiz dorsal pode ser mais difícil ou não recomendada em doentes com certas anomalias anatómicas, como a presença de estenose espinhal central ou lateral moderada ou grave. Além disso, a cirurgia prévia no local alvo é uma contra-indicação relativa para a colocação de elétrodos no gânglio da raiz dorsal pois aumenta o risco de falha na sua colocação ou o risco de uma punção dural. O tecido cicatricial também pode aumentar a impedância e diminuir a eficácia desta modalidade.⁽³¹⁾

A FDA limitou a utilização da estimulação do gânglio da raiz dorsal a um nível da coluna abaixo de T10, enquanto as restantes modalidades de EEM estão aprovadas para DN ao nível do tronco e dos membros superiores e inferiores. Apesar de especialistas considerarem seguro a sua colocação até ao nível C5, os dados publicados são limitados sobre a sua eficácia e segurança em níveis superiores a T10. Além disto, a DN é um *continuum* e é possível que a estimulação do gânglio da raiz dorsal não se consiga adaptar às mudanças na

dor ao longo do tempo, exigindo constantes necessidades de revisão dos cabos, enquanto a EEM pode ser mais facilmente adaptada através de ajustes na corrente e nas formas de onda.⁽³¹⁾

Apesar dos avanços tecnológicos, a superestimulação ou subestimulação resultante da variação da posição corporal do doente continua a ser um problema, como documentado nos resultados. Para a redução da intensidade da dor na posição de pé pode ser exigido uma maior frequência de estimulação comparativamente à posição de decúbito e tornar-se desadequada e não tolerável quando o doente assume essa posição.⁽⁴⁸⁾ Estudos anteriores detetaram que a posição de decúbito dorsal é a que permite atingir um limiar mais baixo de estimulação e, portanto, com níveis de energia mais baixos e toleráveis para o doente. Existem um conjunto de explicações quer anatómicas quer elétricas para este fenómeno, sendo importante ressaltar que o LCR é fundamental neste processo pois é altamente condutor e na verdade, apenas 10% da corrente produzida no gerador atinge a medula espinhal pois é rapidamente dissipada pelo LCR. Outros fatores que afetam a qualidade da estimulação são os diferentes níveis de excitabilidade das diversas estruturas nervosas, a orientação dos eletrodos e o padrão de estimulação.⁽⁴⁷⁾

Os limiares de estimulação são proporcionais à espessura do LCR e dependem da distância entre os eletrodos e a medula espinhal.⁽⁴⁸⁾ Na posição de decúbito dorsal a medula espinhal está mais próxima da zona posterior do canal medular e consequentemente os eletrodos aproximam-se das estruturas nervosas, daí ser importante ajustar a amplitude da estimulação às mudanças posturais dos doentes, a fim de manter um campo elétrico constante de forma a evitar ou prevenir a superestimulação ou a subestimulação. Tendo em conta os estudos clínicos e experimentais publicados na última década, não parece que as melhorias tecnológicas em hardware e software tenham abordado estas complicações em concreto. Assim, são necessários outros tipos de ferramentas como sensores de atividade para ajustar a estimulação às alterações posturais, equipamentos esses que já são amplamente utilizados em pacemakers cardíacos há mais de 25 anos.⁽⁴⁷⁾

Como descritos no capítulo resultados, outra forma de colmatar a limitação associada à variação postural é recorrer à estimulação do gânglio da raiz dorsal em detrimento da estimulação convencional, pois a camada de LCR que circunda o gânglio da raiz dorsal tem menor volume que a que circunda a medula espinhal, logo são necessárias amplitudes de estimulação mais baixas com esta

modalidade, sendo mais estável e tolerável para o doente. No entanto, a estimulação do gânglio da raiz dorsal não apresenta a versatilidade em termos de parâmetros de estimulação como as outras modalidades, o que deve ser equacionado na perspetiva da efetividade a longo prazo.⁽⁴⁾

Novos ensaios clínicos não patrocinados pela indústria de dispositivos médicos são urgentemente necessários de modo a comparar, sem vícios, estas opções de estimulação medular disponíveis e, assim, estabelecer quais são superiores de acordo com as diferentes condições neuropáticas específicas.⁽¹³⁾

Conclusão

A DN é, sem dúvida, um desafio devido ao impacto provocado na vida dos doentes e à necessidade permanente para conseguir o seu tratamento.

Quase sessenta anos após a introdução da EEM como um aliado terapêutico na DN, ocorreram diversas mudanças tecnológicas, sendo que as mais relevantes ocorreram ao longo da última década. Verificou-se que a EEM tónica convencional tem limitações em vários campos e à medida que surgem novas modalidades de estimulação (burst, alta frequência) bem como mudanças no hardware e software destes equipamentos a sua eficácia aumentou e, pelo contrário, as complicações relatadas têm tendência a diminuir, desde que todos os casos sejam bem selecionados e devidamente acompanhados. Também é de esperar que a indicação desta terapia se estenda a outras condições médicas, algumas emergentes como na dor oncológica, na neuralgia pós-herpética e na dor fantasma após amputação e, que esta tecnologia, se torne acessível e se expanda para regiões com sistemas de saúde menos favorecidos.

Para responder com objetividade aos objetivos propostos nesta dissertação, é necessário resolver a problemática dos resultados disponíveis serem na maioria dados obtidos através de relatos de casos com análises retrospectivas pequenas, unicêntricas, não randomizadas, não controladas e com curta duração de seguimento dos doentes, por vezes com menos de 12 meses de acompanhamento. Limitações adicionais incluem populações de estudo heterogêneas, relatos com significância estatística, mas não clínica e estudos com patrocínios das indústrias que comercializam estes equipamentos.

Referências Bibliográficas

1. Zolezzi DM, Alonso-Valerdi LM, Ibarra-Zarate DI. Chronic neuropathic pain is more than a perception: Systems and methods for an integral characterization. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2022;136:104599.
2. Ghazisaeidi S, Muley MM, Salter MW. Neuropathic Pain: Mechanisms, Sex Differences, and Potential Therapies for a Global Problem. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2023;63(1):565-83.
3. Al-Kaisy A, Royds J, Palmisani S, Pang D, Wesley S, Taylor RS, et al. Multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled trial of 10 khz high-frequency spinal cord stimulation for chronic neuropathic low back pain (MODULATE-LBP): a trial protocol. *Trials*. 2020;21(1):111.
4. Huygen F, Kallewaard JW, Nijhuis H, Liem L, Vesper J, Fahey ME, et al. Effectiveness and Safety of Dorsal Root Ganglion Stimulation for the Treatment of Chronic Pain: A Pooled Analysis. *Neuromodulation*. 2020;23(2):213-21.
5. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019;160(1):53-9.
6. Szok D, Tajti J, Nyári A, Vécsei L. Therapeutic Approaches for Peripheral and Central Neuropathic Pain. *Behav Neurol*. 2019;2019:8685954.
7. Szewczyk AK, Jamroz-Wisniewska A, Haratym N, Rejdak K. Neuropathic pain and chronic pain as an underestimated interdisciplinary problem. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2022;35(3):249-64.
8. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiol Rev*. 2021;101(1):259-301.
9. Sun L, Peng C, Joosten E, Cheung CW, Tan F, Jiang W, et al. Spinal Cord Stimulation and Treatment of Peripheral or Central Neuropathic Pain: Mechanisms and Clinical Application. *Neural Plast*. 2021;2021:5607898.
10. Sopacua M, Hoeijmakers JGJ, Merkies ISJ, Lauria G, Waxman SG, Faber CG. Small-fiber neuropathy: Expanding the clinical pain universe. *J Peripher Nerv Syst*. 2019;24(1):19-33.

11. Guida F, De Gregorio D, Palazzo E, Ricciardi F, Boccella S, Belardo C, et al. Behavioral, Biochemical and Electrophysiological Changes in Spared Nerve Injury Model of Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9).
12. Deng M, Chen SR, Pan HL. Presynaptic NMDA receptors control nociceptive transmission at the spinal cord level in neuropathic pain. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(10):1889-99.
13. Sdrulla AD, Guan Y, Raja SN. Spinal Cord Stimulation: Clinical Efficacy and Potential Mechanisms. *Pain Pract.* 2018;18(8):1048-67.
14. Elsamadicy AA, Sergesketter A, Ren X, Mohammed Qasim Hussaini S, Laarakker A, Rahimpour S, et al. Drivers and Risk Factors of Unplanned 30-Day Readmission Following Spinal Cord Stimulator Implantation. *Neuromodulation.* 2018;21(1):87-92.
15. Tanei T, Maesawa S, Nishimura Y, Nagashima Y, Ishizaki T, Ando M, et al. Efficacy of the latest new stimulation patterns of spinal cord stimulation for intractable neuropathic pain compared to conventional stimulation: study protocol for a clinical trial. *Trials.* 2023;24(1):604.
16. Isagulyan E, Tkachenko V, Semenov D, Asriyants S, Dorokhov E, Makashova E, et al. The Effectiveness of Various Types of Electrical Stimulation of the Spinal Cord for Chronic Pain in Patients with Postherpetic Neuralgia: A Literature Review. *Pain Res Manag.* 2023;2023:6015680.
17. Heijmans L, Mons MR, Joosten EA. A systematic review on descending serotonergic projections and modulation of spinal nociception in chronic neuropathic pain and after spinal cord stimulation. *Mol Pain.* 2021;17:17448069211043965.
18. Li C, Lei Y, Tian Y, Xu S, Shen X, Wu H, et al. The etiological contribution of GABAergic plasticity to the pathogenesis of neuropathic pain. *Mol Pain.* 2019;15:1744806919847366.
19. Yin Y, Yi MH, Kim DW. Impaired Autophagy of GABAergic Interneurons in Neuropathic Pain. *Pain Res Manag.* 2018;2018:9185368.
20. Volkers R, Giesen E, van der Heiden M, Kerperien M, Lange S, Kurt E, et al. Invasive Motor Cortex Stimulation Influences Intracerebral Structures in Patients With Neuropathic Pain: An Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis of Imaging Data. *Neuromodulation.* 2020;23(4):436-43.
21. Han A, Carayannopoulos AG. Spinal Cord Stimulation: The Use of Neuromodulation for Treatment of Chronic Pain. *R I Med J* (2013). 2020;103(4):23-6.

22. Jensen MP, Brownstone RM. Mechanisms of spinal cord stimulation for the treatment of pain: Still in the dark after 50 years. *Eur J Pain*. 2019;23(4):652-9.
23. Meuwissen KPV, van Beek M, Joosten EAJ. Burst and Tonic Spinal Cord Stimulation in the Mechanical Conflict-Avoidance System: Cognitive-Motivational Aspects. *Neuromodulation*. 2020;23(5):605-12.
24. Meuwissen KPV, de Vries LE, Gu JW, Zhang TC, Joosten EAJ. Burst and Tonic Spinal Cord Stimulation Both Activate Spinal GABAergic Mechanisms to Attenuate Pain in a Rat Model of Chronic Neuropathic Pain. *Pain Pract*. 2020;20(1):75-87.
25. Tapias Pérez JH. Spinal cord stimulation: beyond pain management. *Neurologia (Engl Ed)*. 2022;37(7):586-95.
26. Joosten EA, Franken G. Spinal cord stimulation in chronic neuropathic pain: mechanisms of action, new locations, new paradigms. *Pain*. 2020;161 Suppl 1(1):S104-s13.
27. Rigoard P, Roulaud M, Goudman L, Adjali N, Ounajim A, Voirin J, et al. Comparison of Spinal Cord Stimulation vs. Dorsal Root Ganglion Stimulation vs. Association of Both in Patients with Refractory Chronic Back and/or Lower Limb Neuropathic Pain: An International, Prospective, Randomized, Double-Blinded, Crossover Trial (BOOST-DRG Study). *Medicina (Kaunas)*. 2021;58(1).
28. Grider JS, Manchikanti L, Carayannopoulos A, Sharma ML, Balog CC, Harned ME, et al. Effectiveness of Spinal Cord Stimulation in Chronic Spinal Pain: A Systematic Review. *Pain Physician*. 2016;19(1):E33-54.
29. Zannou AL, Khadka N, Truong DQ, Zhang T, Esteller R, Hershey B, et al. Temperature increases by kilohertz frequency spinal cord stimulation. *Brain Stimul*. 2019;12(1):62-72.
30. Sivanesan E, Bicket MC, Cohen SP. Retrospective analysis of complications associated with dorsal root ganglion stimulation for pain relief in the FDA MAUDE database. *Reg Anesth Pain Med*. 2019;44(1):100-6.
31. Podgorski Iii E, Mascaro P, Patin D. Comparison of FDA-Approved Electrical Neuromodulation Techniques for Focal Neuropathic Pain: A Narrative Review of DRG, HF10, and Burst Neuromodulation. *Pain Physician*. 2021;24(4):E407-e23.
32. Kretzschmar M, Reining M, Schwarz MA. Three-Year Outcomes After Dorsal Root Ganglion Stimulation in the Treatment of Neuropathic Pain After

Peripheral Nerve Injury of Upper and Lower Extremities. *Neuromodulation*. 2021;24(4):700-7.

33. Petraglia FW, 3rd, Farber SH, Gramer R, Verla T, Wang F, Thomas S, et al. The Incidence of Spinal Cord Injury in Implantation of Percutaneous and Paddle Electrodes for Spinal Cord Stimulation. *Neuromodulation*. 2016;19(1):85-90.

34. Mutter UM, Bellut D, Porchet F, Schuknecht B. Spinal magnetic resonance imaging with reduced specific absorption rate in patients harbouring a spinal cord stimulation device - A single-centre prospective study analysing safety, tolerability and image quality. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155(12):2327-32.

35. Bendel MA, D'Souza RS, North TJ, Pittelkow TP, Hagedorn JM. Skin Closure Technique and Postprocedural Pain after Spinal Cord Stimulator Implantation: A Retrospective Review. *Pain Res Manag*. 2021;2021:9912861.

36. Hong A, Varshney V, Hare GMT, Mazer CD. Spinal cord stimulation: a nonopioid alternative for chronic pain management. *Cmaj*. 2020;192(42):E1264-e7.

37. Noordhof RK, Vinke S, Kurt E. Spinal cord stimulation in patients suffering from chronic pain after surgery for spinal intradural tumors: A case report and literature summary. *Pain Pract*. 2022;22(8):746-52.

38. Kriek N, de Vos CC, Groeneweg JG, Baart SJ, Huygen F. Allodynia, Hyperalgesia, (Quantitative) Sensory Testing and Conditioned Pain Modulation in Patients With Complex Regional Pain Syndrome Before and After Spinal Cord Stimulation Therapy. *Neuromodulation*. 2023;26(1):78-86.

39. Rigoard P, Desai MJ, North RB, Taylor RS, Annemans L, Greening C, et al. Spinal cord stimulation for predominant low back pain in failed back surgery syndrome: study protocol for an international multicenter randomized controlled trial (PROMISE study). *Trials*. 2013;14:376.

40. Rabi J, Anitescu M. Late Extrusion of an Implantable Pulse Generator of a Spinal Cord Stimulator. *Pain Physician*. 2016;19(4):E671-4.

41. Raghu ALB, Parker T, Aziz TZ, Green AL, Hadjipavlou G, Rea R, et al. Invasive Electrical Neuromodulation for the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuromodulation*. 2021;24(1):13-21.

42. Texakalidis P, Tora MS, Boulis NM. Neurosurgeons' Armamentarium for the Management of Refractory Postherpetic Neuralgia: A Systematic Literature Review. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2019;97(1):55-65.
43. Falowski SM, Provenzano DA, Xia Y, Doth AH. Spinal Cord Stimulation Infection Rate and Risk Factors: Results From a United States Payer Database. *Neuromodulation*. 2019;22(2):179-89.
44. Goel V, Kumar V, Agrawal SN, Patwardhan AM, Ibrahim M, DeSimone DC, et al. Outcomes Associated With Infection of Chronic Pain Spinal Implantable Electronic Devices: Insights From a Nationwide Inpatient Sample Study. *Neuromodulation*. 2021;24(1):126-34.
45. Piedade GS, Vesper J, Reichstein D, Dauphin AK, Damirchi S. Spinal cord stimulation in non-reconstructable critical limb ischemia: a retrospective study of 71 cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 2023;165(4):967-73.
46. Eldabe S, Gulve A, Thomson S, Baranidharan G, Duarte R, Jowett S, et al. Does a Screening Trial for Spinal Cord Stimulation in Patients with Chronic Pain of Neuropathic Origin have Clinical Utility and Cost-Effectiveness? (TRIAL-STIM Study): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):633.
47. Abejon D, Rueda P, Parodi E, Del Saz J. Effects of movement and postural positions in spinal cord stimulation in the new rechargeable systems. *Pain Physician*. 2014;17(4):345-52.
48. Kim CH, Green AW, Rodgers DE, Issa MA, Ata MA. Importance of axial migration of spinal cord stimulation trial leads with position. *Pain Physician*. 2013;16(6):E763-8.
49. Al-Mahfoudh R, Chan Y, Chong HP, Farah JO. Twiddler's syndrome in spinal cord stimulation. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158(1):147-54.
50. El Majdoub F, Neudorfer C, Richter R, Schieferdecker S, Maarouf M. 10 kHz cervical SCS for chronic neck and upper limb pain: 12 months' results. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(11):2223-9.
51. Deer T, Pope J, Hunter C, Falowski S, Kapural L, Kramer J, et al. Safety Analysis of Dorsal Root Ganglion Stimulation in the Treatment of Chronic Pain. *Neuromodulation*. 2020;23(2):239-44.
52. Washburn S, Catlin R, Bethel K, Canlas B. Patient-perceived differences between constant current and constant voltage spinal cord stimulation systems. *Neuromodulation*. 2014;17(1):28-35; discussion -6.

53. Duarte RV, Nevitt S, Houten R, Brookes M, Bell J, Earle J, et al. Spinal Cord Stimulation for Neuropathic Pain in England From 2010 to 2020: A Hospital Episode Statistics Analysis. *Neuromodulation*. 2023;26(1):109-14.
54. Kaijankoski H, Nissen M, Pesonen J, Ikaheimo TM, von Und Zu Fraunberg M, Airaksinen O, et al. Disability Pension Did Not Reduce Opioid Use Among Patients With Failed Back Surgery Syndrome Who Were Trialed and Implanted for Spinal Cord Stimulation. *Pain Physician*. 2022;25(5):E739-e48.
55. Abrecht CR, Gabriel RA, Dutton RP, Kaye AD, Michna E, Urman RD. National Perioperative Outcomes for Intrathecal Pump, Spinal Cord Stimulator, and Peripheral Nerve Stimulator Procedures. *Pain Physician*. 2015;18(6):547-54.
56. Rauck RL, Loudermilk E, Thomson SJ, Paz-Solis JF, Bojrab L, Noles J, et al. Long-term safety of spinal cord stimulation systems in a prospective, global registry of patients with chronic pain. *Pain Manag*. 2023;13(2):115-27.
57. North R, Desai MJ, Vangeneugden J, Raftopoulos C, Van Havenbergh T, Deruytter M, et al. Postoperative Infections Associated With Prolonged Spinal Cord Stimulation Trial Duration (PROMISE RCT). *Neuromodulation*. 2020;23(5):620-5.
58. Arıcı T, Kurçaloğlu M, Uyar M, Eyigör C. Pulmonary embolism occurring in a patient treated with spinal cord stimulation. *Agri*. 2017;29(4):188-90.
59. Fan X, Ren H, Lu Z. Epidural hematoma with dramatical recovery: A rare severe complication of spinal cord stimulation. *Asian J Surg*. 2022;45(11):2460-1.
60. Duarte RV, Soliday N, Leitner A, Taylor RS. Health-Related Quality of Life Associated With Pain Health States in Spinal Cord Stimulation for Chronic Neuropathic Pain. *Neuromodulation*. 2021;24(1):142-9.
61. Lu Y, Mao P, Wang G, Tao W, Xiong D, Ma K, et al. Spinal cord stimulation for chronic intractable trunk or limb pain: study protocol for a Chinese multicenter randomized withdrawal trial (CITRIP study). *Trials*. 2020;21(1):834.
62. Ahmadi R, Campos B, Hajiabadi MM, Doerr-Harim C, Tenckhoff S, Rasche D, et al. Efficacy of different spinal cord stimulation paradigms for the treatment of chronic neuropathic pain (PARS-trial): study protocol for a double-blinded, randomized, and placebo-controlled crossover trial. *Trials*. 2021;22(1):87.

63. Gupta M, Scowcroft J, Kloster D, Guirguis M, Carlson J, McJunkin T, et al. 10-kHz Spinal Cord Stimulation for Chronic Postsurgical Pain: Results From a 12-Month Prospective, Multicenter Study. *Pain Pract.* 2020;20(8):908-18.
64. Billet B, Hanssens K, De Coster O, Santos A, Rotte A, Minne V. High-frequency (10 kHz) spinal cord stimulation for the treatment of focal, chronic postsurgical neuropathic pain: results from a prospective study in Belgium. *Pain Manag.* 2022;12(1):75-85.

Apêndices

Tabela I - Palavras-chave utilizadas e respectivos filtros, artigos obtidos e elegidos, no dia 27/09/2023.

PALAVRAS-CHAVE	FILTROS	ARTIGOS OBTIDOS	ARTIGOS ELEGIDOS
<i>"neuralgia/physiopathology"</i>	Acesso integral e gratuito Revisão 5 anos	43	7
<i>(chronic pain [MeSH Terms]) AND (neuropathic pain [MeSH Terms])</i>	Acesso integral e gratuito Revisão 5 anos	70	8
<i>(Spinal Cord Stimulation [MeSH]) AND (neuropathic pain [MeSH])</i>	Acesso integral e gratuito Revisão e Sistemática 10 anos	14	7
<i>(Spinal Cord Stimulation [MeSH]) AND (chronic neuropathic pain [MeSH])</i>	Acesso integral e gratuito 5 anos	56	12
<i>"Spinal Cord Stimulation/adverse effects"</i>	Acesso integral e gratuito 10 anos	50	30

Tabela II - Quadro-resumo dos principais resultados da EEM tónica convencional nas diferentes variáveis em estudo, de acordo com os artigos analisados.

Variável em Estudo	Artigo	Resumo dos resultados
Alodínia e Hiperálgia	(38)	<u>Amostra 31 doentes</u> - Início do estudo: alodínia presente em 74,2% e a hiperálgia em 100% - 3 meses após estimulação: 41,9% e 77,4%, respetivamente
Intensidade da dor	(25)	<u>Amostra 60 doentes com neuropatia diabética</u> - Redução da intensidade da dor em mais de 50% <u>Amostra 36 doentes</u> - Redução na intensidade da dor de 77%
	(9)	<u>Kumar et al.: 100 doentes</u> - Após 12 meses: melhoria na dor de 50% na EEM <i>versus</i> 18% na terapia médica <u>Amostra 24 doentes</u> - 24% com redução na intensidade da dor no tratamento médico <i>versus</i> 58% dos doentes EEM
Custo-benefício	(25)	- Vantagem em, aproximadamente, 80% <u>Kumar et al.: 100 doentes</u> - Custo médio de 5 anos de tratamento: US\$ 24.799 na EEM <i>versus</i> US\$ 33.722 no tratamento médico - EEM mais dispendiosa durante os primeiros 30 meses
	(28)	<u>North et al.</u> - Custo médio de 3,1 anos de tratamento: US\$ 117.901 EEM <i>versus</i> US\$ 260.584 grupo dos reoperados - Custo médio por doente: US\$ 31.530 EEM <i>versus</i> US\$ 38.160 reoperados

	(22)	- Resultados contraditórios: embora a economia aponte para a rentabilidade da EEM, o preço dos dispositivos está a aumentar
Lesão Medular	(33)	- Incidência total de lesões medulares dentro de 30 dias após o procedimento: 2,13%: - Incidência de hematoma espinal: 0,71%. -2,35% no grupo percutâneo <i>versus</i> 1,71% no grupo laminectomia
Qualidade de Vida	(28)	- Melhorou 27% nos doentes EEM <i>versus</i> 12% com tratamento médico - 88% satisfeitos ou muito satisfeitos - 15% conseguiram retornar ao trabalho <i>versus</i> 0% no grupo do tratamento médico
Necessidade de analgésicos	(28)	<u>Amostra de 60 doentes</u> - Doentes randomizados para reoperação apresentaram necessidades mais elevadas de opioides <i>versus</i> doentes randomizados para EEM
	(21)	- Redução 87% no uso de analgésicos com EEM <i>versus</i> 58% dos reoperados Após 6 meses: 54% dos doentes reoperados optaram por ser submetidos a EEM <i>versus</i> 26% dos doentes com EEM que optaram por ser reoperados
Infeção	(43)	<u>Amostra 6615 doentes</u> - Taxa de infeção 3% nos primeiros 12 meses após a implantação - Maioria ocorrem nos primeiros 90 dias

	(45)	<u>Amostra 72 doentes</u> - 1 doente apresentou um quadro infeccioso precoce e extraiu o estimulador - 3 doentes apresentaram deslocamento do elétrodo - 2 doentes, após 1 ano, substituíram a bateria
Perda de Eficácia	(36) (46)	<u>Estudo PROCESS: 100 doentes</u> - 95% alívio da dor na ordem dos 50% na fase experimental - 48% relataram o mesmo resultado após 6 meses
	(46)	- 80% relataram um período experimental com reduções da intensidade da dor de 50% - Apenas 60% continuaram a relatar essa percentagem de alívio no acompanhamento aos 2 anos
	(32)	- 20% a 40% dos doentes com EEM, apresentam perda da sua eficácia inicial
Outras complicações	(30)	- Incidência de complicações de 32% a 43%
	(41)	- Risco de falha terapêutica: 16% - Risco de problemas nos elétrodos que necessitaram de correção cirúrgica: 13% - Substituição do gerador de impulsos implantado: 0% aos 6 meses; 12% aos 2 anos; 17% aos 3 anos; 45% aos 5 anos
	(42)	- Hipotensão transitória 3/14 doentes - Retenção urinária 7/14 doentes - Fratura de um elétrodo que obrigou a repetição do procedimento 1/ 14 doentes

Tabela III - Quadro-resumo com os principais resultados da comparação da EEM convencional com outras modalidades de estimulação: EEM Burst; EEM alta frequência; Estimulação do gânglio da raiz dorsal, de acordo com os artigos analisados.

Modalidade de EEM	Artigo	Resumo dos resultados
Burst	(17)	- Maior ativação da modelação supraespinal da dor - Início mais tardio e mais sustentado de ação - Eficácia com duração mais prolongada após descontinuação da estimulação
	(36) (13)	<u>Total: 100 doentes</u> - Superioridade no alívio da intensidade da dor - Perfis de segurança semelhantes - 68% dos indivíduos preferiram a estimulação em burst
Alta frequência	(36) (28) (13)	<u>Total: 198 doentes</u> - 79% resposta com alta frequência <i>versus</i> 51% com o convencional - Redução ou eliminação do consumo de opioides foi 35,5% no grupo de alta frequência <i>versus</i> 26,4% no convencional - Taxas de complicações comparáveis entre os dois grupos - Aos 24 meses: 70% dos doentes que receberam a EEM de alta frequência mantiveram o alívio na intensidade da dor
	(50)	<u>Total: 24 doentes</u> - 3 meses: alívio médio da intensidade da dor de 71,6% - 6 meses: 70,9% - 12 meses: 74,1% - 3 doentes removeram o estimulador devido a infeção - 1 doente relatou migração do elétrodo
	(13)	<u>Tiede <i>et al.</i>: Total 24 doentes</u> - Intensidade da dor diminuiu de 8,68 para 3,92 com o modo convencional <i>versus</i> 2,03 com o modo alta frequência

ESTIMULAÇÃO DO GÂNGLIO DA RAIZ DORSAL	(31)	- Tratamento mais eficaz para a DN segmentar/radicular
	(4) (51)	<u>Ensaio ACCURATE:</u> - Redução média da intensidade da dor de 69% nos primeiros 12 meses - 78% responderam à terapia <u>Morgalla <i>et al.</i></u> relataram uma taxa de resposta superior a 70% em doentes com DN focais após 3 anos de tratamento - Taxa de eventos adversos de 3,2% para a estimulação do gânglio da raiz dorsal semelhante à convencional - Dor no local da colocação do gerador foi a complicação mais documentada
	(13, 27)	<u>Total: 152 indivíduos</u> - 81,2% sucesso para a estimulação do gânglio da raiz dorsal <i>versus</i> 55,7% da estimulação convencional - Resultados permaneceram estáveis durante 12 meses

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

