



DOR CRÔNICA -
TRATAMENTO POR NEUROESTIMULAÇÃO MEDULAR

Sumário

DOR CRÔNICA - TRATAMENTO POR NEUROESTIMULAÇÃO MEDULAR	3
Método de coleta de evidências:.....	4
Dúvida Clínica Principal:.....	5
Dúvidas Clínicas específicas	6
Grau de recomendação e força de evidência:.....	7
Objetivo:.....	8
Conflito de interesse:.....	8
INTRODUÇÃO.....	9
Neuroestimulação medular na dor neuropática.....	11
Neuroestimulação medular na dor por isquemia	17
REFERENCIAS:	34
ANEXO I	40

DOR CRÔNICA - TRATAMENTO POR NEUROESTIMULAÇÃO MEDULAR

Autoria: Associação Médica Brasileira
Sociedade Brasileira de Neurocirurgia

Participantes: Cukiert A, Reis AMD, Silvinato A, Simões RS, Buzzini RF,
Bernardo WM.

Elaboração final: 21 de março de 2017.

Método de coleta de evidências:

Esta diretriz seguiu padrão de uma revisão sistemática com recuperação de evidências baseada no movimento da Medicina Baseada em Evidências (*Evidence-Based Medicine*), em que a experiência clínica é integrada com a capacidade de analisar criticamente e aplicar de forma racional a informação científica, melhorando assim a qualidade da assistência médica.

Utilizamos a forma estruturada de formular a pergunta sintetizada pelo acrônimo P.I.C.O., onde o **P** corresponde aos **Pacientes com dor crônica** que não respondeu ao tratamento convencional, **I** de intervenção **Neuroestimulação medula**, **C** de comparação com **Terapia convencional, Reoperação e Neuroestimulação Medular inativa ou ausente** e **O** de desfechos **clínicos**.

Através da elaboração de cinco questões clínicas relevantes e relacionadas com a temática proposta, a partir da pergunta estruturada identificamos os descritores que constituíram a base da busca da evidência nas bases de dados: Medline-Pubmed, Embase Cochrane Library, destes, assim os estudos tiveram seus resumos revisados e após os critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão), 13 trabalhos foram selecionados para responder às dúvidas clínicas **(Anexo I)**.

Dúvida Clínica Principal:

Pacientes com dor crônica, que não responderam ao tratamento convencional farmacológico ou não farmacológico (fisioterapia, acupuntura, neuroestimulação elétrica transcutânea, psicoterapia) podem se beneficiar da Neuroestimulação Medular?

Dúvidas Clínicas específicas

1. Qual a eficácia da Estimulação da Medula Espinhal (EME) percutânea quando comparada ao tratamento convencional, no tratamento da síndrome pós- laminectomia?
2. Qual a eficácia da EME percutânea mais tratamento convencional quando comparada com reoperação mais tratamento convencional no tratamento da síndrome pós-laminectomia?
3. Qual a eficácia da EME percutânea no tratamento da Síndrome Dolorosa Complexa Regional tipo I (SDCR- I)?
4. Qual a eficácia da EME percutânea no tratamento da angina péctoris refratária?

5. Qual a eficácia da EME percutânea no tratamento da Isquemia Crítica de Membro (ICM)?

Grau de recomendação e força de evidência:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos / estudos não controlados.

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Objetivo:

Identificar a melhor evidência disponível na atualidade, relacionada ao uso da Neuroestimulação Medular em pacientes com dor crônica, avaliando seu impacto em desfechos clínicos.

Conflito de interesse:

Não há nenhum conflito de interesse relacionado a esta revisão a ser declarado por nenhum dos autores.

INTRODUÇÃO

Com base em achados eletrofisiológicos e em dados clínicos, Melzack e Wall¹ em 1965, firmaram o princípio da interação sensorial, com a apresentação da teoria da comporta. Esta teoria propõe que a estimulação das estruturas do Sistema Nervoso Periférico (SNP) origina padrões de impulsos que alcançam o Sistema Nervoso Central (SNC), onde a informação sofre a atuação de sistemas moduladores, antes que a percepção dolorosa seja evocada. A substância gelatinosa do Corno Posterior da Medula Espinal (CPME) atua como elemento modulador dos impulsos aferentes, e os tratos dos funículos posteriores ativam estruturas encefálicas que, por meio de fibras descendentes, projetam na medula espinal e interferem com a atividade do sistema segmentar. A dor ou outras sensações evocadas resultam do balanço entre as atividades dos aferentes primários e a inibitória das vias segmentares e suprasegmentares. As células da substância gelatinosa atuam, portanto, como uma comporta, determinando a qualidade do estímulo que alcançará as

células que originam os tratos de projeção suprasegmentares. Esta teoria preconiza a existência de mecanismos de inibição regional, que permitem melhorar a discriminação dos estímulos e fornecer a base fisiológica para correlacionar os aspectos psicológicos, a atenção e as influências ambientais sobre o processamento da dor.

As primeiras implantações de eletrodos medulares, com finalidade analgésica, foram realizadas, em 1967, através de laminectomia. Inicialmente, os eletrodos uni ou bipolares eram implantados no espaço subaracnóideo. A seguir, no compartimento subdural e atualmente prefere-se colocá-los em situação epidural. Os eletrodos atuais são quadripolares e a técnica mais empregada é a do implante percutâneo, por ser mais simples e segura.

Os eletrodos são conectados a uma bateria (tipo gerador de um pace-maker), para obter um efeito analgésico mediante a estimulação eléctrica dos cordões posteriores da medula em níveis estabelecidos e adequados, de acordo com os metâmeros envolvidos e da parestesia referida pelo doente.

Os mecanismos neurofisiológicos para o alívio da dor implicam além da actividade neurofisiológica, elementos neuroquímicos que explicam a duração

prolongada dos efeitos antiálgicos (ex. modulação de neurotransmissores, actuação no sistema GABA, CGRP,...)²

A neuroestimulação medular destina-se a reduzir a desagradável experiência sensorial da dor, bem como seus efeitos funcionais e comportamentais.**EXTRAÇÃO DOS RESULTADOS**

Neuroestimulação medular na dor neuropática

1. Qual a eficácia da Estimulação da Medula Espinhal (EME) percutânea quando comparada ao tratamento convencional, no tratamento da síndrome pós- laminectomia?

Pacientes submetidos à Estimulação da Medula Espinhal (EME) apresentaram alívio em pelo menos 50% da dor nas pernas (NNT=3), quando comparado ao tratamento convencional, pela Escala Visual Analógica, em 6 meses.³(B)

Pacientes submetidos EME não apresentaram diferença, com significância estatística, em relação ao uso de opióides quando comparados com o tratamento convencional (NNT= NS), em 6 meses. ³(B)

Pacientes submetidos à EME apresentaram melhora (em média) na capacidade funcional avaliada pela *Oswestry disability index*, em comparação à terapia convencional ($p < 0.001$), em 6 meses. ³(B)

Pacientes submetidos à EME apresentaram benefício (em média), com significância estatística ($p < 0.05$) na qualidade de vida mensurada pelo Short Form-36 (SF-36), em todos os domínios, exceto no desempenho físico, comparando com a terapia convencional. ³(B)

Após 6 meses houve uma migração de 73% dos pacientes do grupo controle (terapia convencional) para a intervenção (EME) e 10% da intervenção para o controle. Devido ao risco de viés na análise de mais longo prazo optou-se por avaliar até 6 meses, excluindo-se outra publicação do mesmo estudo com análise de 24 meses⁴(**B**).

2. Qual a eficácia da EME percutânea mais tratamento convencional quando comparada com reoperação mais tratamento convencional no tratamento da síndrome pós-laminectomia?

Pacientes submetidos à EME apresentaram um alívio de 50% da dor (McGill Pain Questionnaire checklist) em 3 anos, quando comparados aos de reoperação (NNT= 3, IC-95% = 2 a 14)⁵(**B**).

Pacientes submetidos à EME apresentaram, em 3 anos, uma redução no uso de opióide quando comparados aos de reoperação (NNT = 3, IC-95% = 2 a 15)⁵(**B**).

Não houve diferenças entre EME e reoperação para a dor relacionada com as atividades diárias e ou função neurológica⁵(**B**).

Estes resultados devem ser avaliados com cautela, pois houve uma migração de 54% do grupo reoperação para EME e de 21% da EME para reoperação aos 6 meses. Não está disponível dados para análise aos 6 meses. A análise foi por tratamento realizado⁵(**B**).

3. Qual a eficácia da EME percutânea no tratamento da Síndrome Dolorosa Complexa Regional tipo I (SDCR- I)?

Autores avaliaram a eficácia da EME combinada com fisioterapia comparando com fisioterapia apenas no tratamento da SDCR- I aos 6, 24 e 60 meses. Os desfechos considerados: redução na intensidade da dor (VAS- 0 a 10cm), escore funcional (função, força, amplitude dos movimentos), mudança na qualidade de vida em relação à saúde (HRQoL). Análise por Intenção de Tratamento⁶⁻⁸(**B**).

A EME mais fisioterapia reduziu mais a dor que a fisioterapia isolada, em média, aos 6 meses (-2.4cm / 0.2cm, $p < 0.001$) e aos 2 anos (-2.1 / 0 cm, $p = 0.001$) mas não reduziu aos 5 anos (-1.7cm / -1.0cm, $p = 0.25$)⁶⁻⁸(**B**).

Não houve diferença entre EME mais fisioterapia e fisioterapia apenas com relação à função, força e amplitude dos movimentos das mãos e pés ($p > 0.05$), nas avaliações de 6, 24 e 60 meses⁶⁻⁸(**B**).

Não houve diferença na avaliação da mudança na qualidade de vida em relação à saúde (HRQoL) aos 6 meses (variação percentual na HRQoL: 6% na intervenção [EME] e 3% no controle [fisioterapia], $p = 0.58$), como também aos 2 anos (7% na EME e 12% na fisioterapia, $p = 0.41$)⁶⁻⁸(**B**).

Dos 36 pacientes selecionados para EME, 24 (67%) receberam o implante do dispositivo e os outros 12 (33%), que não responderam à estimulação (parestesia cobrindo toda a área da dor, redução de 50% na VAS durante um período de 4 dias) foram analisados por ITT. O cálculo amostral; considerando um poder de 90% para detectar uma diferença de 2.3cm na VAS entre os tratamentos, com um nível de significância de 5%; indicava que seriam

necessários 34 pacientes no grupo para EME, conforme descrito no estudo⁶⁻⁸(B).

Neuroestimulação medular na dor por isquemia

4. Qual a eficácia da EME percutânea no tratamento da angina péctoris refratária?

Foram incluídos pacientes com angina refratária, risco cirúrgico aumentado, sem bom prognóstico para cirurgia de revascularização miocárdica e com contra-indicação para angioplastia percutânea (alteração anatômica e outras). Assim, quando avaliado EME versus Cirurgia de Revascularização Miocárdica

(CRM), em 6 meses, não houve diferença na redução, em média, do número de ataques anginosos por semana entre EME e CRM, ($p = \text{NS}$)^{9,10}(**B**).

Não houve diferença no consumo de nitrato de ação curta (dose/semana), em média, entre EME e CRM, ($p = \text{NS}$). A cirurgia de revascularização miocárdica reduziu, em média, o consumo de nitrato de ação prolongada ($p < 0.0001$)^{9,10}(**B**)

A cirurgia de revascularização miocárdica aumenta a capacidade para exercício ($p = 0.02$).

Não houve diferença na Qualidade de vida relacionada à saúde entre EME e CRM (Error bars: ± 1 SEM) - ('Nottingham Health Profile' (NHP) e 'Quality of Life Questionnaire — Angina Pectoris' (QLQ-AP))^{9,10}(**B**).

Quando analisado EME versus Cirurgia de Revascularização Miocárdica (CRM), em 5 anos, não houve diferença na qualidade de vida entre EME e CRM (Error bars: ± 1 SEM)^{9,10}(**B**).

Não houve diferença na sobrevida (Kaplan-Meier) entre EME e CRM^{9,10}(**B**).

Em um estudo, foram incluídos pacientes com angina refratária, sem condições de angioplastia percutânea ou cirurgia de revascularização miocárdica, analisados em 6 semanas¹¹(**B**).

Não há redução da dor, em média, avaliada pela VAS (0-10cm) [1,1cm X 0,2cm. $p=0.29$]¹¹(**B**).

Em relação à frequência de ataques anginosos (por dia), reduz, em média, 2.3 X 3.2 ($p = 0.01$)¹¹(**B**).

Há redução do consumo de nitrato (- 48% X 27%, $p = 0.03$) e melhora, em média, a capacidade para exercício (533 X 427, duração em segundos) ($p = 0.03$)¹¹(**B**).

Não houve diferença, em média, na Qualidade de vida - (*Linear Analogue Self Assessment [LASA] scale*) ($p = 0.10$)¹¹(**B**).

A amostra do estudo é pequena (13 na EME e 12 no controle [EME inativo]). Erro Tipo II considerável¹¹(**B**).

Autores incluíram em estudo pacientes com angina refratária para os quais a cirurgia de revascularização miocárdica foi considerada inadequada ou sem bom prognóstico, avaliados em 8 semanas¹²(**B**).

A frequência de ataques anginosos (por semana) apresentou redução, em média, 9.0 x 13.6 ($p < 0.05$) em até 8 semanas¹²(**B**). O consumo de nitrato (média semanal) foi reduzido, 1.6 x 8.5 ($p = 0.05$) em até 8 semanas¹²(**B**).

Houve melhora, em média, a capacidade para exercício (Teste Ergométrico) [duração de exercício em segundos: 827 x 694, $p,0.002$] até 8 semanas¹²(**B**). E a Qualidade de vida - (HRQoL – score da atividade diária incluindo a social) teve melhora ($p<0.05$) até 8 semanas¹²(**B**).

O pequeno valor amostral deste estudo (**EME=8 e sem EME=9**) acarreta um Erro Tipo II considerável. O tempo de seguimento é muito pequeno (8 semanas)¹²(**B**).

Pacientes com angina refratária e isquemia miocárdica reversível, porém inadequada para revascularização convencional, foram analisados em 3 e 12 meses. Em relação à Capacidade para exercício (duração em minutos), não houve melhora, em média, em 3 e 12 meses ($p > 0.05$ para as duas medidas). Não houve diferença, em média, na qualidade de vida ($p>0.05$)¹³(**B**)

5. Qual a eficácia da EME percutânea no tratamento da Isquemia Crítica de Membro (ICM)?

Pacientes diabéticos, com isquemia crônica grave aterosclerótica de membros inferiores, com duração superior a 2 semanas; com dor de repouso e/ou ulceração, nos quais houve impossibilidade ou falha da revascularização por fluxo ruim (análise aos 18 meses) ¹⁴(B).

- **Dor (VAS)**

Não foi possível avaliar a dor aos 18 meses devido à perda de 80% no grupo controle, para este desfecho.

- **Amputação**

A EME não reduziu o número de amputações até 18 meses (NNT = NS).

- **Salvamento de membros** (revascularização da extremidade isquêmica)

Não melhorou o salvamento de membro (NNT = NS) até 18 meses

Pacientes com doença arterial aterosclerótica periférica oclusiva em estágio avançado (IV de Fontaine [úlceras ou gangrenas]); nem todos diabéticos; com impossibilidade de revascularização e dor de repouso severa apesar de medicação analgésica (análise em 12 meses) ¹⁵(**B**).

A EME com o uso associado de Prostaglandina E1(endovenosa) comparado com prostaglandina E1 apenas, não reduziu o número de amputações (menores e maiores) até 12 meses (NNT = NS) ¹⁵(**B**).

Pacientes com isquemia crônica grave aterosclerótica de membros inferiores, com dor de repouso e/ou ulceração, nos quais houve impossibilidade de revascularização análise de 2 anos ^{16,17}(**B**).

Não houve diferença na avaliação da dor (VAS, McGill Pain Questionnaire, pain-rating index) ($p > 0.05$). Não reduz a mortalidade, o número de amputações até 2 anos (NNT=NS). Não houve diferença no salvamento de membro até 2 anos (Kaplan-Maier; HR = 1.09, IC95%: 0.59 – 2.03) nem na qualidade de vida (*Nottingham Health Profile [NHP] and EuroQol*) ($p > 0.05$)^{16,17}(**B**).

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

A estimulação da medula espinal deve ser uma opção de tratamento apenas após uma avaliação por uma equipe multidisciplinar com experiência em avaliação da dor crônica.

1. Neuroestimulação medular no tratamento da dor de origem neuropática

Pacientes que não apresentaram melhora da dor em pelo menos 50% na VAS e que não responderam ao tratamento convencional (medicamentoso ou não [fisioterapia, psicoterapia, acupuntura,..]) por um período mínimo de 6 meses.

1.1. Síndrome pós-laminectomia

Há evidência de benefício estimado do uso de **EME em comparação com a reoperação**, através da redução da dor (pelo menos 50% na VAS), [NNT=3]; melhora na capacidade funcional e na qualidade de vida relacionada à saúde ($p < 0.05$) em até 6 meses. (Força 2B)

1.2. Síndrome Dolorosa Complexa Regional tipo I

O uso da EME mais fisioterapia comparada com apenas tratamento fisioterápico, reduz a dor pelo score VAS (escala analógica visual), [$p < 0.001$], porém não melhora a avaliação funcional (função, força e amplitude dos movimentos) e a qualidade de vida relacionada à saúde ($p > 0.05$), até 2 anos.

2. Neuroestimulação medular no tratamento da dor por isquemia

2.1. Angina Refratária

Em pacientes com angina refratária em que a cirurgia de revascularização miocárdica foi considerada inadequada a **EME comparada com a EME inativa ou sem EME**, em até 8 semanas, houve redução no número de ataques anginosos e melhora na capacidade de exercícios. A avaliação da qualidade de vida é inconclusiva pois um estudo mostra melhora e outro não. Devido ao pequeno valor amostral o erro tipo II dos dois estudos é considerável.

Em pacientes com angina refratária e isquemia miocárdica reversível, porém inadequada para revascularização convencional, a **EME comparada com a revascularização miocárdica a laser**, em até 12 meses, a capacidade para exercício e a qualidade de vida.

Em pacientes com angina refratária; com risco cirúrgico aumentado; sem bom prognóstico para cirurgia de revascularização miocárdica e com contraindicação para angioplastia percutânea (alteração anatômica e outras), a **EME comparada com a cirurgia de revascularização miocárdica**, em até 6 meses, não reduziu ataques anginosos e o uso de nitratos; não melhorou a capacidade de exercício e a qualidade de vida ($p=NS$ para todos os desfechos – resultados em média).

Na análise de 5 anos não houve melhora na qualidade de vida ($p=NS$) e sobrevida (Kaplan-Meier).

2.2. Isquemia Crônica Crítica de Membro

Em pacientes diabéticos, com isquemia crônica grave aterosclerótica de membros inferiores, com duração superior a 2 semanas; com dor de repouso

e/ou ulceração, nos quais houve impossibilidade ou falha da revascularização por fluxo ruim, a **EME mais analgésico oral comparado com apenas analgésico oral** não reduziu o número de amputações e não melhorou o salvamento de membro (NNT=NS) em até 18 meses.

Em pacientes com doença arterial aterosclerótica periférica oclusiva em estágio avançado (IV de Fontaine [úlceras ou gangrenas]); nem todos diabéticos; com impossibilidade de revascularização e dor de repouso severa apesar de medicação analgésica, a **EME mais prostaglandina E1 comparada com apenas prostaglandina endovenosa** não reduziu o número de amputações (menores e maiores) até 12 meses.

Em pacientes com isquemia crônica grave aterosclerótica de membros inferiores, com dor de repouso e/ou ulceração, nos quais houve impossibilidade de revascularização, a **EME mais cuidados médicos comparada apenas**

com cuidados médicos (analgésicos, drogas antitrombóticas, drogas vasoativas, tratamento local da úlcera e antibióticos, se necessário), não reduziu a dor ($p>0.05$); não reduziu a mortalidade e o número de amputações (NNT=NS); não melhorou o salvamento de membro (HR = 1.09, IC95%: 0.59 – 2.03) e não melhorou a qualidade de vida ($p>0.05$) até 24 meses.

RECOMENDAÇÃO:

Uso da Neuroestimulação Medular na Dor Neuropática

Em pacientes que não apresentam melhora da dor em pelo menos 50% no score VAS (escala analógica visual) e que não respondem ao tratamento convencional (medicamentoso ou não [fisioterapia, psicoterapia, acupuntura,..]), por um período mínimo de 6 meses, existe evidência que suporta o uso da Neuroestimulação Medular na Síndrome pós-laminectomia e na Síndrome Dolorosa Complexa Regional tipo I.

Uso da Neuroestimulação Medular na Dor Isquêmica

Não existe evidência que suporta o uso da Neuroestimulação Medular em pacientes com dor crônica de origem isquêmica (angina refratária e isquemia

crônica grave de membros inferiores com impossibilidade de revascularização).

REFERENCIAS:

1. Melzack R, Wall PD: Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150: 971-979, 1965 Merry F, Smith WM, Anderson DJ, Emmens DJ, Choong CK: Cost-effectiveness of spinal cord stimulation in patients with intractable angina. *NZ Med J* 114: 179-181, 2001
2. Linderoth B, Gazelius B, Franck J, Brodin E: Dorsal column stimulation induces release of serotonin and substance P in the cat dorsal horn. *Neurosurgery* 31: 289-297, 1992
3. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, Thomson S, O'Callaghan J, Eisenberg E, Milbouw G, Buchser E, Fortini G, Richardson J, North RB. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain*. 2007 Nov;132(1-2):179-88. Epub 2007 Sep 12.
4. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, Thomson S, O'Callaghan J, Eisenberg E, Milbouw G, Buchser E, Fortini G, Richardson

- J, North RB. The effects of spinal cord stimulation in neuropathic pain are sustained: a 24-month follow-up of the prospective randomized controlled multicenter trial of the effectiveness of spinal cord stimulation. *Neurosurgery*. 2008 Oct;63(4):762-70; discussion 770.
5. North RB, Kidd DH, Farrokhi F, Piantadosi SA. Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: a randomized, controlled trial. *Neurosurgery*. 2005;56(1):98-106; discussion 106-7.
 6. Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, de Vet HC, Rijks CP, Furnée CA, van den Wildenberg FA. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med*. 2000 Aug 31;343(9):618-24.
 7. Kemler MA, De Vet HC, Barendse GA, Van Den Wildenberg FA, Van Kleef M. The effect of spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy: two years' follow-up of the randomized controlled trial. *Ann Neurol*. 2004 Jan;55(1):13-8.
 8. Kemler MA, de Vet HC, Barendse GA, van den Wildenberg FA, van Kleef M. Effect of spinal cord stimulation for chronic complex regional pain syndrome Type I: five-year final follow-up of patients in a randomized controlled trial. *J Neurosurg*. 2008 Feb;108(2):292-8.

9. Mannheimer C, Eliasson T, Augustinsson LE, Blomstrand C, Emanuelsson H, Larsson S, Norrsell H, Hjalmarsson A. Electrical stimulation versus coronary artery bypass surgery in severe angina pectoris: the ESBY study. *Circulation*. 1998 Mar 31;97(12):1157-63.
10. Ekre O, Eliasson T, Norrsell H, Währborg P, Mannheimer C; Electrical Stimulation versus Coronary Artery Bypass Surgery in Severe Angina Pectoris. Long-term effects of spinal cord stimulation and coronary artery bypass grafting on quality of life and survival in the ESBY study. *Eur Heart J*. 2002 Dec;23(24):1938-45.
11. Hautvast RW, DeJongste MJ, Staal MJ, van Gilst WH, Lie KI. Spinal cord stimulation in chronic intractable angina pectoris: a randomized, controlled efficacy study. *Am Heart J*. 1998 Dec;136(6):1114-20.
12. de Jongste MJ, Hautvast RW, Hillege HL, Lie KI. Efficacy of spinal cord stimulation as adjuvant therapy for intractable angina pectoris: a prospective, randomized clinical study. Working Group on Neurocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Jun;23(7):1592-7.
13. McNab D, Khan SN, Sharples LD, Ryan JY, Freeman C, Caine N, Tait S, Hardy I, Schofield PM. An open label, single-centre, randomized trial of

spinal cord stimulation vs. percutaneous myocardial laser revascularization in patients with refractory angina pectoris: the SPiRiT trial. *Eur Heart J*. 2006 May;27(9):1048-53. Epub 2006 Mar 22.

14. Jivegård LE, Augustinsson LE, Holm J, Risberg B, Ortenwall P. Effects of spinal cord stimulation (SCS) in patients with inoperable severe lower limb ischaemia: a prospective randomised controlled study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1995 May;9(4):421-5.
15. Claeys LG, Horsch S. Transcutaneous oxygen pressure as predictive parameter for ulcer healing in endstage vascular patients treated with spinal cord stimulation. *Int Angiol*. 1996 Dec;15(4):344-9.
16. Klomp HM, Spincemaille GH, Steyerberg EW, Habbema JD, van Urk H. Spinal-cord stimulation in critical limb ischaemia: a randomised trial. ESES Study Group. *Lancet*. 1999 Mar 27;353(9158):1040-4.
17. Spincemaille GH, Klomp HM, Steyerberg EW, Habbema JD. Pain and quality of life in patients with critical limb ischaemia: results of a randomized controlled multicentre study on the effect of spinal cord stimulation. ESES study group. *Eur J Pain*. 2000;4(2):173-84.

- 18.** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
- 19.** Kemler MA, Reulen JP, Barendse GA, van Kleef M, de Vet HC, van den Wildenberg FA. Impact of spinal cord stimulation on sensory characteristics in complex regional pain syndrome type I: a randomized trial. *Anesthesiology*. 2001 Jul;95(1):72-80.

ANEXO I

1. Pergunta Estruturada

P – Pacientes com dor crônica que não respondeu ao tratamento convencional

I – Neuroestimulação medula

C – Terapia convencional, Reoperação, Neuroestimulação Medular inativa ou ausente
--

O – Desfechos clínicos

2. Estratégia de Busca de Evidência

2.1. PubMed-Medline

Estratégia 1: (((Electric Stimulation Therapy) AND Spinal Cord) AND Pain))

Estratégia 2: com filtro clinical queries (Therapy/Narrow[filter]) AND (((Electric Stimulation Therapy) AND Spinal Cord) AND Pain))

2.2. COCHRANE

spinal cord AND *electric stimulation*

2.3. Busca manual

Na busca manual não foram selecionados trabalhos.

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
---------------------------	----------------------------

Primária	
PubMed-Medline	1347 / 67(com filtro CI. Queries)
EMBASE	249
Secundária	
Biblioteca Cochrane	2 (Rev. Sistem.)

Tabela 1 – Nº de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica

3. Seleção dos estudos

Inicialmente selecionados pelo título, sequencialmente pelo resumo, e por fim através de seu texto completo, sendo este último submetido a avaliação crítica e extração dos resultados relativos aos desfechos.

Todos os trabalhos recuperados nas bases de informação primária e secundária foram avaliados.

Nas bases primárias, após a primeira avaliação crítica, foram selecionados: PubMed-Medline (13), EMBASE (zero) e Cochrane/Lilacs/BVS (zero).

Os trabalhos considerados para sua leitura em texto completo foram avaliados criticamente segundo os critérios de inclusão e exclusão, por Desenho de estudo, PICO, língua e disponibilidade do texto completo.

A **Tabela 2** expõe o número de trabalhos avaliados por situação clínica.

INDICAÇÃO CLÍNICA	NÚMERO DE TRABALHOS
Síndrome pós-laminectomia	3
Síndrome dolorosa complexa regional tipo I	3
Isquemia crônica crítica de membro	3
Angina refratária	4
TOTAL	13

Tabela 2 – Nº de trabalhos selecionados para avaliação crítica segundo a indicação clínica

3.1. Idioma

Foram incluídos estudos disponíveis na língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

3.2. Segundo a publicação

Somente os trabalhos cujos textos completos se encontravam disponíveis foram considerados para avaliação crítica. De 13 trabalhos considerados para avaliação crítica, nenhum foi excluído por indisponibilidade de texto completo

3.3. Critérios de inclusão e exclusão

Os estudos foram incluídos segundo os componentes do PICO, idioma, disponibilidade de texto completo e desenho de estudo.

Os desenhos de estudo incluídos variaram de acordo com a questão clínica, sendo selecionado sempre a maior força da evidência disponível para cada questão.

Foram incluídos na avaliação trabalhos do período entre 1993 e 2011

3.4. Avaliação crítica e força da evidência

Somente os trabalhos cujos textos completos estavam disponíveis foram considerados para avaliação crítica. Quando, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a evidência selecionada na busca, era definida como Ensaio Clínico Controlado Randomizado (ECR), e submetida a um Check-list apropriado de avaliação crítica (Tabela 3).

A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD¹⁸, considerando os Ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes, e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes.

Roteiro de Avaliação Crítica de Ensaios Clínicos Controlados Randomizados (Check-list)

Dados do estudo Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência	Cálculo da amostra Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes
Seleção dos pacientes Critérios de inclusão e exclusão	Pacientes Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas
Randomização Descrição e alocação vendada	Seguimento dos pacientes Tempo, perdas, migração

<p>Protocolo de tratamento</p> <p>Intervenção, controle e cegamento</p>	<p>Análise</p> <p>Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle</p>
<p>Desfechos considerados</p> <p>Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse</p>	<p>Resultado</p> <p>Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média</p>

Tabela 3 – Roteiro de Avaliação Crítica de Estudos Epidemiológicos (Check-list)

4. Extração dos resultados

Os resultados referentes às diferentes situações clínicas consideradas serão expostos individualmente, através dos seguintes itens: questão clínica, número

de trabalhos selecionados (segundo os critérios de inclusão), motivos principais de exclusão, e síntese da evidência disponível.

As referências relacionadas aos trabalhos incluídos e excluídos estarão dispostas no item referências bibliográficas.

Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível: a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano, e as controvérsias.

Na ausência de Ensaio Clínico Randomizado consistente selecionado, a síntese será limitada à impossibilidade de sustentar a indicação.

Não será incluído nos resultados, questões relacionadas a custo.

Os desfechos considerados serão limitados à eficácia e segurança das intervenções. Os resultados serão expostos preferencialmente em dados

absolutos, risco absoluto, redução do risco absoluto e número necessário para tratar (NNT).

5. Descrição da evidência

Com base em indicações para Neuroestimulação Medular bem estabelecidas, que apontam melhor resultado terapêutico, esta Diretriz avaliou o seu uso no tratamento da dor neuropática (Síndrome pós-laminectomia [SPL], Síndrome Dolorosa Complexa Regional Tipo I [SCR-I]) e da dor por isquemia (Isquemia Crítica de Membro [ICM], Angina Refratária [AR]¹⁹.

Foi realizada leitura crítica de cada um dos estudos para busca de vieses que pudessem comprometer a validade interna dos estudos. Na ausência de vieses graves que invalidassem os estudos, esses foram incluídos na revisão e seus

eventuais vieses e limitações descritos individualmente (**Nota** em final de cada avaliação).

Vieses importantes encontrados durante análise crítica dos estudos incluídos nesta Diretriz de Utilização da neuroestimulação medular correspondem a:

1. Pequeno valor amostral na maioria dos trabalhos perfazendo erro tipo II considerável;
2. Risco de viés na análise a longo prazo devido à migração que variou de 54% a 73% aos 6 meses.

Foram incluídos somente estudos que avaliaram pelo menos um desfecho clínico ou clinicamente relevante (por exemplo: dor, capacidade funcional, qualidade de vida, amputação, salvamento de membro). Quando existia mais

de uma publicação do mesmo estudo foi avaliado apenas aquele cujo desfecho clínico era considerado relevante.

Não houve análise de subgrupo, a qual aumenta a possibilidade de associações ao acaso.

Como acontece com qualquer técnica de neuromodulação, resultados terapêuticos da Neuroestimulação Medular podem variar ao longo do tempo conforme a tecnologia é modificada.