

Revisão Sistemática sobre a Importância da Utilização da Estimulação Medular no Tratamento da Síndrome Dolorosa do Membro Fantasma

Systematic Review on the Importance of the Spinal Cord Stimulation on the Phantom Limb Pain Syndrome Treatment

Thiago André Ferreira dos Anjos¹, Elí Matos dos Santos¹, Ledismar José da Silva²

Resumo

A síndrome dolorosa do membro fantasma é uma dor que ocorre no local de um membro previamente amputado, de difícil manejo clínico e altamente debilitante. Enquanto no Brasil não se tem estatísticas da síndrome dolorosa do membro fantasma, na literatura mundial até 85% dos pacientes amputados experimentam tal entidade algica. Com diversos mecanismos fisiopatológicos envolvidos em sua origem, as formas mais comuns de tratamento não apresentam grande eficácia no controle algico, fazendo-se necessário o uso de técnicas intervencionistas como a neuromodulação. Nesse artigo realizamos uma revisão de literatura sobre as bases fisiopatológicas da gênese da síndrome dolorosa do membro fantasma, assim como dos mecanismos de ação da estimulação medular e sua eficácia no manejo dessa patologia.

Palavras-chave: Dor do membro fantasma, Dor crônica, Estimulação medular.

Abstract

The phantom limb pain syndrome is a pain that occurs at the site of a previously amputated limb, being clinically of hard management and highly debilitating. While in Brazil there are no phantom limb pain syndrome statistics, in the world literature about 85% of the amputated patients experience such algic entity. With several pathophysiological mechanisms involved in its genesis, the most common forms of treatment do not present great effectiveness in pain control, making it necessary to use interventional techniques such as neuromodulation. In this article we review the literature on the pathophysiological basis of the genesis of the phantom limb pain syndrome, as well as the mechanisms of action of the spinal cord stimulation and its efficacy in the management of this pathology.

Keywords: Phantom limb pain, Chronic pain, Spinal cord Stimulation.

1. Acadêmicos de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia-GO

2. Médico Neurocirurgião Funcional, Mestre e Docente do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia-GO

E-mail do primeiro autor: izabelarofigueiredo@gmail.com

Introdução

Historicamente, no ano de 1551, após perceber que soldados franceses se queixavam frequentemente de dores intensas em regiões de membros previamente amputados, Ambroise Paré⁽¹⁾ (1510-1590), então médico do Exército Francês (considerado pai da cirurgia francesa), realizou a primeira descrição sobre sensações pós-amputação, à época tendo caracterizado tais sensações como “Síndrome Pós-Amputação”, e propôs diferentes modelos explicativos para a mesma. Posteriormente diversos pesquisadores descreveram detalhadamente o fenômeno da síndrome proposta, sendo que em 1871 Silas Weir Mitchell se utilizou pela primeira vez do termo “membro fantasma”⁽¹⁾⁽²⁾.

Atualmente, de acordo com a Associação Internacional para o Estudo da Dor, define-se síndrome dolorosa do membro fantasma (SDMF) como dor referida em uma extremidade ou porção de extremidade cirurgicamente removida⁽³⁾.

No Brasil, estima-se que a incidência de amputações seja de 13,9 por 100.000 habitantes/ano⁽⁴⁾ (cerca de 40.000 amputações/ano), sendo as amputações de membros inferiores correspondentes a 85% de todas as amputações de membros⁽⁵⁾. As principais indicações para tais amputações são divididas em 2 grandes grupos: 1) grupo de

idosos, devido a complicações de doenças crônico-degenerativas (até 80% destas decorrentes de doenças vasculares periféricas ou diabetes)⁽⁶⁾. 2) homens adultos jovens, devido a causas externas traumáticas (principalmente acidentes de trânsito e ferimentos por arma de fogo)⁽⁷⁾.

Enquanto isso, à nível global há controvérsias quanto ao número de amputações, variando de 2,8 a 43,9 por 100.000 habitantes/ano, dependendo do país analisado⁽⁸⁾.

Os dados epidemiológicos brasileiros sobre SDMF ainda não são conhecidos. Enquanto na literatura médica mundial existe muitas discrepâncias entre as taxas de prevalência da SDMF variando entre 40-85% dos amputados⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾, dentre os diversos motivos que devem ser levados em consideração para tal variação pode-se citar: tipo de população, desenho do estudo e método de avaliação clínica dos indivíduos⁽¹⁾⁽¹¹⁾.

Essa patologia pode ser extremamente resistente aos tratamentos e constituir um desafio singular de manejo da dor em um membro não mais presente⁽¹²⁾.

Tendo em vista a falta de eficácia à longo prazo no manejo medicamentoso da SDMF em alguns pacientes⁽¹¹⁾, a busca por alternativas deve ser uma relevante preocupação dos profissionais de saúde.

Estimulação Medular e Dor do Membro Fantasma

Há algumas décadas, intervenções neuromodulatórias para o tratamento e controle de dores neuropáticas, com destaque para a estimulação medular (EM), têm demonstrado resultados promissores, em especial no manejo da SDMF⁽¹²⁾.

O objetivo desse estudo é realizar uma revisão sistemática sumarizando e organizando a importância da estimulação medular no tratamento da síndrome dolorosa do membro fantasma em pacientes refratários a outras formas de tratamento.

Metodologia

Realizamos uma revisão sistemática da literatura sobre a importância do tratamento por EM no manejo da SDMF. Durante nossa revisão seguimos os parâmetros do protocolo PRISMA.

A busca dos artigos foi realizada por 2 examinadores que realizaram tal função de forma independente. As buscas de artigos foram realizadas nos seguintes bancos de dados: PUBMED, COCHRANE, BVS, LILACS e SCIELO. Foram buscados artigos publicados entre janeiro de 1970 e agosto de 2017. A busca foi realizada no período de outubro de 2016 a agosto de 2017.

Foram utilizados os seguintes termos nas buscas no PUBMED e COCHRANE:

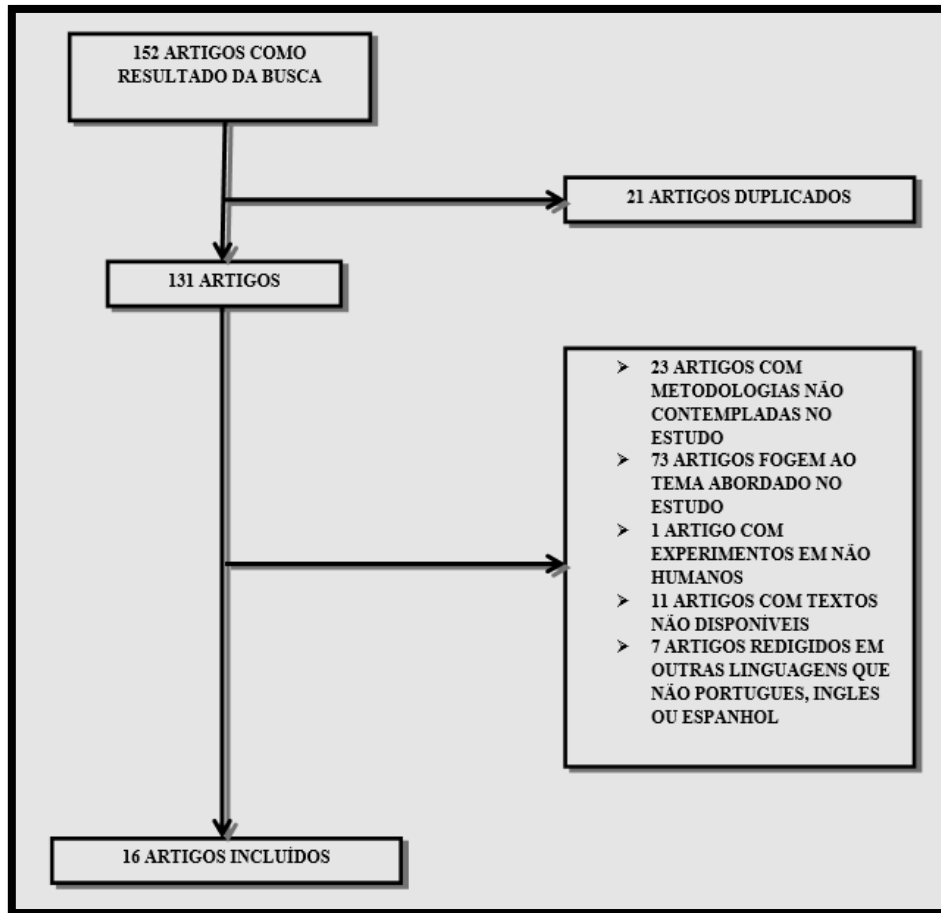
“*Phantom pain AND Spinal cord stimulation*”, “*Phantom pain AND Neuromodulation*”, “*Post amputation pain AND Spinal cord stimulation*” e “*Post amputation pain AND Neuromodulation*”. Foram utilizados os seguintes termos nas buscas no BVS, LILACS e SCIELO: “*Membro fantasma E Estimulação espinhal*”, “*Dor do membro fantasma E Estimulação espinhal*” e “*Dor neuropática E Estimulação espinhal*”.

Os critérios de inclusão são: estudos clínicos envolvendo EM para tratamento da SDMF, em pacientes de ambos os sexos maiores de 18 anos. Os critérios de exclusão são: estudos envolvendo crianças (menores de 18 anos de idade), estudos não-humanos (modelo animal), relatos de caso, revisões e estudos que não estejam em inglês, português ou espanhol.

Os examinadores revisaram de forma independente e selecionaram 152 artigos na busca. Primeiro foram excluídos da seleção 21 artigos que estavam duplicados. Depois dessa etapa, obteve-se os resumos dos 131 artigos restantes que foram analisados. Após esse passo foram obtidos os textos completos dos artigos selecionados submetendo-os aos critérios de exclusão e inclusão. Dos quais restaram 16 artigos que satisfizeram os critérios e foram incluídos no estudo.

Na Figura 1 encontra-se o fluxograma da busca e seleção.

Figura 1 - Fluxograma dos critérios de inclusão e exclusão.



Fonte: Elaborada pelos autores.

Resultados

Os resultados da revisão estão resumidos pelas Tabelas 1-4, sendo considerado nos estudos

apenas o número de pacientes portadores de SDMF para confecção das tabelas.

Estimulação Medular e Dor do Membro Fantasma

Tabela 1

TABELA 1 – RESUMO SUMARIZADO DOS ARTIGOS SELECIONADOS						
AUTORES	ANO	N	TOPOGRAFIA DO	SEGUIMENTO	ESCALA	RESULTADOS
Broggi et al. (14)	1994	26	EM Epidural.	5 anos.	VAS	88,5% dos casos com melhora da dor em pacientes com implantes temporários.
De Caridi et al. (13)	2016	3	EM Peridural.	3 meses.	VAS, uso de analgésicos concomitantemente.	O paciente nº 1 manteve dor entre 30/100 mm (VAS) em ambos os lados e o uso de opioides reduziu em menos de 50%. Os pacientes nº 2 e 3 também se mantiveram com dor 30/100 mm (VAS) em ambos os lados, mas o uso de opioides foi completamente cessado.
Devulder et al. (18)	1990	5	EM Epidural Percutânea.	N/A	A: <u>Bom</u> necessidade de medicação); B: <u>Bom</u> analgésicos opioides); C: <u>Razoável</u> (necessitando uso de	(sem 3 pacientes: alívio sem uso de medicações analgésicas de(A); 1 paciente: pequeno alívio, sendo necessário uso de analgésicos opioides (C); não-1 paciente já não usando sistema estimulador (D).
Eldabe et al. (12)	2015	8	ERGD Epidural.	Média de 14.4 meses.	VAS; EQ-5D (Qualidade de vida); Necessidade de uso de medicações concomitantemente.	Todos os 8 pacientes relataram alívio da dor durante o período teste de neuromodulação do ERGD e receberam o sistema permanente. O VAS médio foi 85,5 mm. Durante os acompanhamentos o VAS diminuiu para 43,5 mm. Dados subjetivos de qualidade de vida e capacidade funcional aumentaram (EQ-5D). 1 paciente apresentou remissão completa da SDMF e de sensações fantasma não-dolorosas. 3 pacientes apresentaram bons resultados iniciais, mas com redução da eficácia do tratamento à longo prazo. Todos os pacientes relataram parestesias decorrentes da ERGD

EM: Estimulação Medular; ERGD: Estimulação de Raiz Ganglionar Dorsal; EETT – Estimulação Elétrica Transcutânea de Nervos; ECP: Estimulação Cerebral Profunda;
VAS: Visual Analogue Scale – Escala Visual da Dor; BPI: Brief Pain Inventory – Registro Resumido da Dor.

Tabela 1

TABELA 2 – RESUMO SUMARIZADO DOS ARTIGOS SELECIONADOS (continuação)					
ANO	N	TOPOGRAFIA DO ELETRODO	SEGUIMENTO	ESCALA	RESULTADOS
1980	64	5 pacientes: EM Subdural; Demais: EM Endodural.	N/A	Relato subjetivo de alívio da dor: <u>Excelente</u> (Alívio >75%); <u>Bom</u> (Alívio 51-75%); <u>Razoável</u> (Alívio 26-50%)	Resultados Iniciais: Excelente: em 13 pacientes (20,3%); Bom: em 16 pacientes (25,0%); Razoável: em 7 pacientes (10,9%) amputados. Todos os 4 pacientes com amputações de MMSS com maus resultados apresentaram avulsão da raiz do plexo braquial. Resultados à Longo Prazo (61 pacientes): 42,6% relataram alívio de mais de 25% em SDMF. Foi observado um declínio significativo no alívio dos pacientes "Excelentes". Crises de SDMF e dor do coto foram menos frequentes e de menores intensidades após estimulação intermitente por vários
1991	2	EM Epidural Percutânea.	N/A	VAS e Questionário McGill	Nenhum dos pacientes apresentaram benefícios em alívio da dor.
1998	3	N/A	N/A	VAS: 1) <u>Razoável</u> : menor que 50%; 2) <u>Bom</u> : 50 - 75%; 3) <u>Excelente</u> : maior que 75%	Casos de SDMF e dor do coto não responderam bem à EM, não havendo alívio da dor.
2012	5	EM Epidural.	5 anos.	VAS	A intensidade da dor antes e depois do procedimento não apresentaram mudanças, com desvio-padrão médio de 66% (18,2%). Benefícios analisados quanto à escala da dor (VAS local e geral) também se mantiveram quase inalterados (VAS local inicial 48,8% [18,7%]; VAS local final 50,0% [17,6%]; VAS geral inicial 60,8% [10,9%]; VAS geral final 57,9%
1974	6	EM Percutânea.	3-18 meses.	0 = <u>Sem alívio</u> ; 1 = <u>Parcial alívio</u> , ainda usando analgésicos simples; 2 = <u>Excelente alívio</u> , sem analgésicos	4 pacientes: Bom alívio (2); 2 pacientes: Sem alívio (0).

EM: Estimulação Medular; ERGD: Estimulação de Raiz Ganglionar Dorsal; EETN – Estimulação Elétrica Transcutânea de Nervos; ECP: Estimulação Cerebral Profunda;
VAS: Visual Analogue Scale – Escala Visual da Dor; BPT: Brief Pain Inventory – Registro Resumido da Dor.

Estimulação Medular e Dor do Membro Fantasma

Tabela 2

TABELA 3 – RESUMO SUMARIZADO DOS ARTIGOS SELECIONADOS (continuação)			
ANO	N	TOPOGRAFIA DO SEGUIMENTO DO ELETRODO	ESCALA RESULTADOS
1978	20	EM Extradural. N/A	<p>0 = <u>Sem alívio</u>; 7 pacientes apresentaram excelentes resultados (2), não necessitando uso de analgésicos. 3 pacientes apresentaram alívio parcial da dor e necessitaram de analgésicos simples ocasionalmente. 3 pacientes apresentaram alívio satisfatório com EETN (O 1º permaneceu apresentando excelentes resultados após 1 ano, o 2º realizou implante de EM com resultados excelentes e o 3º ainda aguardava admissão para implante de EM quando o trabalho foi finalizado). Os demais 6 pacientes esperavam ECP ao final do estudo por ineficácia.</p> <p>1 = <u>Razoável</u>, usando analgésicos ocasionalmente;</p> <p>2 = <u>Excelente</u>, sem analgésicos.</p>
1975	5	EM Subdural. 2-7 anos.	<p>Relato subjetivo de alívio da dor:</p> <p><u>Excelente</u> (Alívio significativo, uso de medicamentos ocasionais);</p> <p><u>Razoável</u> (Alívio relativo, ainda em uso de analgésicos constantemente);</p> <p><u>Falha terapêutica</u> (Dor intolerável em local de implante).</p> <p>3 dos 5 pacientes apresentaram excelentes resultados. 1 dos 5 apresentou um resultado razoável, visto que ainda necessitava de uso de um grande número de analgésicos. O último paciente em questão foi considerado como uma falha terapêutica, não tolerando a dor em local do acesso do implante.</p>
1989	3	EM Epidural. Acompanhamento médio de 5.5 anos.	<p><u>Excelente</u>: Alívio de 2 pacientes não apresentaram alívio da dor, o outro paciente apresentou apenas alívio razoável.</p> <p><u>Bom</u>: Alívio 50-75%;</p> <p><u>Razoável</u>: Alívio 25-50%;</p> <p><u>Sem alívio</u>.</p>

EM: Estimulação Medular; ERGD: Estimulação de Raiz Ganglionar Dorsal; EETN – Estimulação Elétrica Transcutânea de Nervos; ECP: Estimulação Cerebral Profunda; VAS: Visual Analogue Scale – Escala Visual da Dor; BPI: Brief Pain Inventory – Registro Resumido da Dor.

Estimulação Medular e Dor do Membro Fantasma

Tabela 3

TABELA 4 – RESUMO SUMARIZADO DOS ARTIGOS SELECIONADOS (continuação)					
ANO	Nº	TOPOGRAFIA DO ELETRODO	SEGUIMENTO	ESCALA	RESULTADOS
2010	4	EM Percutânea.	5 anos.	BPI; Intensidade da dor antes e depois do procedimento (Escala numérica de dor); Relatório subjetivo de satisfação com o procedimento.	Todos os pacientes relataram alívio subjetivo >80% após o procedimento. 3 relataram diminuição de 2 pontos na intensidade da dor pela escala numérica de dor. 1 paciente não apresentou alterações em sua escala numérica de dor. Usando o BPI, 3 pacientes apresentaram redução da pontuação total de sintomas apresentados em 13, 14 e 4 pontos; 1 paciente aumentou em 5 sua pontuação total de sintomas apresentados devido à recorrência de câncer e reinício do tratamento. 3 pacientes relataram satisfação plena com o procedimento e escolheriam realizá-lo novamente; 1 outro paciente apresentou resultados expressivos no alívio de sua dor, mas relatou que o procedimento não alcançou suas expectativas e que realizá-lo fora um equívoco.
1987	5	EM Epidural.	4–60 meses pós-operatório (média de 15 meses).	Efeito de alívio: <u>Excelente</u> (3); <u>Bom</u> (2); <u>Razoável</u> (1); <u>Sem alívio</u> (0).	Os índices médios de dor passaram de 2,50 antes do implante para 2,13 após EM. O efeito de alívio da EM fora de 0,5; demonstrando que pacientes apresentando SDMF responderam muito pouco à EM, assim como responderam mal aos outros métodos de tratamento.
EM: Estimulação Medular; ERGD: Estimulação de Raiz Ganglionar Dorsal; EETN – Estimulação Elétrica Transcutânea de Nervos; ECP: Estimulação Cerebral Profunda; VAS: Visual Analogue Scale – Escala Visual da Dor; BPI: Brief Pain Inventory – Registro Resumido da Dor.					

Nos estudos analisados observa-se grande heterogeneidade nos métodos de avaliação da dor. Em alguns estudos utiliza-se

a escala visual da dor (*Visual Analogue Scale – VAS*)^{(12) (13) (14) (15) (16) (17)}, que pontua a intensidade da dor em milímetros (0 mm:

Estimulação Medular e Dor do Membro Fantasma

ausência de dor; 100 mm: pior dor imaginável). Em outros considera-se a necessidade do uso de analgésicos concomitantemente ^{(12) (18) (19) (20) (21)}, sendo classificado como “*excelente*” os casos onde não se fazia necessário o uso de medicações para alívio algico, como “*parcial*” os casos onde pacientes utilizavam-se de analgésicos comuns com resolução de sua dor, “*fraco*” para os casos onde opioides complementavam a ação da EM com sucesso no alívio da dor, “*falha*” nos casos onde os opioides não eram suficientes para redução do quadro doloroso. Ambas escalas foram as mais utilizadas nos estudos avaliados.

Entretanto ainda foram utilizadas outras escalas como: relato subjetivo do paciente quanto à percepção de sua dor ^{(21) (22) (23) (24)}, dados subjetivos de qualidade de vida e capacidade funcional (por meio do instrumento EQ-5D) ⁽¹²⁾, Questionário McGill (Pormenorizando as características da dor do paciente) ⁽¹⁵⁾ ou a comparação da intensidade da dor antes e após o procedimento (*Brief Pain Inventory* – BPI) ⁽²⁵⁾ e relato de satisfação com o procedimento por parte dos pacientes ⁽²⁵⁾.

O número de pacientes portadores de SDMF avaliados por estudo variou de 2 a 64 (média: 11,36; desvio padrão: 16,67), demonstrando uma grande variação entre as amostras dos estudos.

De um total de 16 artigos revisados, 11 apresentaram resultados positivos quanto à EM no alívio algico em casos de SDMF, enquanto 5 apresentaram resultados nulos ou negativos ao uso da neuromodulação para tal entidade clínica.

Nos 16 artigos analisados nesta revisão houve um número total de 159 pacientes. Desses 159 pacientes, 57,86% apresentaram resultados favoráveis à curto prazo. Já no acompanhamento a longo prazo apenas 23,90% dos pacientes mantiveram bons resultados da terapêutica, refletindo um decréscimo de eficácia no acompanhamento a longo prazo.

Nos estudos analisados foram descritas complicações do procedimento: mudança da região estimulada (por provável migração do eletrodo), infecção das áreas incisionadas para inserção do eletrodo ou do marcapasso, necessitando de revisão cirúrgica e antibioticoterapia, geralmente sendo bem-sucedidas. Ocorreram ainda, casos de pacientes que queixaram - se do incômodo da parestesia induzida pela neuromodulação necessitando de ajustes nos parâmetros de estimulação.

Discussão

Fisiopatologia da síndrome dolorosa do membro fantasma

A fisiopatologia da SDMF ainda não é totalmente conhecida, mantendo-se ainda explicada apenas por modelos baseados em estudos animais já bem aceitos no meio científico, entretanto sem comprovações a níveis estatisticamente significativos em estudos em humanos. Dentre os modelos explicativos bem aceitos atualmente encontram-se mudanças morfológicas, fisiológicas e químicas tanto no sistema nervoso central quanto no periférico, sendo influenciadas por fatores como predisposição genética, natureza do dano neural, além de fatores psicoemocionais e socioculturais ⁽¹¹⁾ ⁽²⁶⁾.

Dentre os mecanismos periféricos encontram-se: a atividade neuronal ectópica de nervos aferentes provenientes de um neuroma no coto de amputação (“dor do coto”) e atividade anormal de axônios dos gânglios da raiz dorsal devido à ativação de subtipos de canais de sódio resistentes à tetrodotoxina manifestada em neurônios lesionados. As células do gânglio da raiz dorsal passam a apresentar atividade anormal em resposta a estímulos comuns ou até mesmo atividade espontânea, passando a ser fonte de informações aferentes ao corno posterior da

medula. Tais atividades anormais nas células do gânglio da raiz dorsal podem ser resultado de um aumento da barreira aferente de sinais a tais células, devido a um aumento na expressão dos canais de sódio ⁽¹¹⁾.

As primeiras teorias sobre a patogênese da SDMF localizavam a sua origem no coto do membro amputado, postulando que as descargas ectópicas do neuroma eram a principal fonte de geração da dor ⁽²⁷⁾. Injeções de lidocaína no neuroma do coto do membro amputado resultaram em uma redução, mas não na cessação da dor, sugerindo que esta seja uma explicação incompleta ⁽¹²⁾, mas que os neuromas podem evocar ou aumentar sensações dolorosas percebidas nos membros amputados.

Já entre os mecanismos centrais temos: a reorganização cortical e a sensibilização da medula espinhal. A deafferentação do membro induz uma reorganização no córtex somatossensorial ⁽¹¹⁾. De forma similar, plasticidade talâmica e reorganização do córtex motor têm sido observadas após amputações ⁽²⁸⁾ e podem ter relevância na indução ou manutenção da SDMF ⁽²⁾ ⁽²⁹⁾ ⁽³⁰⁾.

A reorganização cortical envolve neurônios GABAérgicos, redução da expressão de receptores opioides e aumento da facilitação induzida por inflamação dos receptores glutamatérgicos, bem como ação da acetilcolina ⁽¹¹⁾.

Estimulação Medular e Dor do Membro Fantasma

A hipótese de que a perpetuação central da SDMF está associada à reorganização neuroplástica da medula espinhal, de regiões do cérebro subcortical e do neocórtex, é uma explicação geralmente aceita, embora as taxas de sucesso com intervenções orientadas centralmente tenham se mostrado igualmente insatisfatórias⁽³¹⁾. Também é provável que as axotomias envolvidas na amputação de membros afetam múltiplas linhas de neurônios aferentes nociceptivos e não-nociceptivos, incluindo um grande número de fibras de A β que se tornam algogênicas em condições traumáticas⁽³²⁾.

A sensibilização da medula se daria pelo estímulo prolongado dos neurônios nociceptivos centrais de segunda ordem no corno dorsal da medula espinhal, que se tornariam hiperexcitados, desestabilizando o “portão da dor” e apresentando respostas anormais a estímulos não-nocivos⁽³³⁾.

Existe a hipótese de que a SDMF está diretamente associada à discrepância entre o que é esperado e o que é observado quando ocorre o “input” aferente no córtex somatossensorial reorganizado^{(31) (34) (35) (36) (37)}. Suportando essa hipótese observa-se o fenômeno fantasma quase universalmente em pacientes amputados quando adultos, em contrapartida é observado em menos de 10% em crianças com ausência congênita de membros que presumivelmente não passaram

pelo processo de reorganização cortical induzida pela deaferentação⁽³⁸⁾.

Neuromodulação

Neuromodulação é um conjunto de técnicas ajustáveis baseadas na capacidade de reorganização neural ou de indução de plasticidade no sistema nervoso central e periférico por meio de estímulo farmacológico ou elétrico.

A teoria do “portão da dor” de *Melzack e Wall (1975)*⁽³⁹⁾ abriu as portas para o início dessa nova estratégia terapêutica para o manejo de dores neuropáticas crônicas⁽⁴⁰⁾. Dois anos mais tarde a neuroestimulação foi introduzida pela primeira vez no manejo de dores crônicas⁽⁴¹⁾. Em 1970, *Shealy et al.*⁽⁴²⁾ descreveram a EM para o tratamento de dores malignas.

A EM é utilizada para o tratamento da SDMF desde 1969, com a primeira série de casos sendo publicada em 1975 por *Nielson et al.* com 6 pacientes tratados por EM, 4 desses pacientes apresentaram excelentes resultados e 1 dos pacientes apresentou bom resultado⁽²¹⁾. A partir de então, a neuroestimulação vem sendo utilizada para o tratamento de diversas condições incluindo SDMF.

Atualmente temos algumas técnicas de neuromodulação descritas como: Estimulação elétrica transcutânea de nervos (EETN), estimulação de nervos periféricos (ENP),

Estimulação Medular e Dor do Membro Fantasma

estimulação cerebral profunda (ECP), ECP periventricular ou periarquedutal (PVG ou PAG); estimulação de córtex motor (ECM), estimulação medular (EM), estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), estimulação magnética transcraniana (EMT); utilizados como meios de tratamento para diversas doenças ⁽⁴³⁾. Mais especificamente sobre a SDMF, as técnicas EETN, ENP, ECP e ECM apresentam utilidade pouco significativa, enquanto que a EM vem demonstrando benefícios em sua utilização no tratamento dessa patologia, seja por ser um procedimento minimamente invasivo, ou por sua fácil reversibilidade ⁽¹²⁾ ⁽⁴⁴⁾. Nos últimos anos, a EM tem sido aplicada com maior eficácia devido a melhor definição dos critérios de seleção do paciente ⁽¹⁶⁾ ⁽⁴⁵⁾, precisão na inserção do eletrodo ⁽⁴⁶⁾ ⁽⁴⁷⁾ ⁽⁴⁸⁾ ⁽⁴⁹⁾ e o surgimento de dispositivos monopolares e multipolares ⁽¹⁶⁾ ⁽⁴⁷⁾ ⁽⁴⁸⁾ ⁽⁴⁹⁾.

A EM consiste na transmissão de pulsos elétricos na coluna posterior da medula espinhal por inserção de eletrodo epidural por técnica percutânea ou laminectomia conectado a um marcapasso interno ou externo (em período de teste), objetivando sensação de alívio da dor ⁽⁴⁴⁾

Técnica utilizada no tratamento de dores neuropáticas (como síndrome pós laminectomia e dores radiculares de padrão neuropático) seu mecanismo de ação ainda não

é bem compreendido. Entretanto, suspeita-se de um "efeito bloqueador" na transmissão de sinais dolorosos pela via espinotalâmica por meio da neuromodulação da via do lemnisco medial ⁽¹⁷⁾.

Eficácia da EM no manejo da SDMF

A SDMF é uma condição crônica de tratamento extremamente desafiador, que pela eficácia limitada das terapias instituídas tradicionalmente urge por opções terapêuticas inovadoras. Os estudos aqui revisados demonstram que a EM constitui uma opção para o enfrentamento desse desafio. Dos 16 artigos revisados 11 apresentaram resultados positivos do uso de EM para o tratamento da SDMF. Cabe ressaltar que os resultados devem ser observados de modo individualizado dada a heterogeneidade dos estudos.

A revisão dos artigos demonstrou que grande parte dos pacientes com SDMF analisados obtiveram alívio parcial ou total dos sintomas da SDMF à curto e moderado prazo. *De Caridi et al.* ⁽¹³⁾ analisaram em seu artigo 3 pacientes tratados com EM após falha de terapia medicamentosa, que apresentavam simultaneamente SDMF em um membro inferior (MI) previamente amputado e isquemia crítica no MI contralateral; após 3 meses da internalização dos dispositivos, as dores em ambos membros foram mantidas em 30 mm no VAS (durante apenas as terapias

Estimulação Medular e Dor do Membro Fantasma

medicamentosas, sem estimulação, há relatos de dores acima de 90 mm nos membros amputados), 1 dos pacientes apresentou redução em mais de 50% do uso de opioides e os outros 2 cessaram o uso desses analgésicos; além disso, os pacientes obtiveram melhora parcial dos parâmetros isquêmicos dos membros contralaterais aos amputados. *Broggi et al.* ⁽¹⁴⁾ em seu estudo italiano multicêntrico constatou que dos 26 pacientes com SDMF tratados com EM, 88,5% apresentaram alívio durante o período de estimulação teste e requisitaram a internalização do dispositivo estimulatório. Dos 5 pacientes com SDMF tratados com EM no artigo de *Devulder et al.* ⁽¹⁸⁾, 3 pacientes apresentaram bom alívio da dor e não utilizaram analgésicos pós estimulação, 1 paciente apresentou pouco alívio da dor ainda necessitando do uso de analgésicos narcóticos e 1 paciente interrompeu a estimulação por resultados não satisfatórios.

A maior parte dos artigos que apresentaram um período de acompanhamento prolongado demonstraram a tendência à perda de eficácia da estimulação à longo prazo. No estudo de *Krainick et al.* ⁽²²⁾ envolvendo 64 amputados tratados com EM, dos 61 amputados inseridos no grupo de acompanhamento à longo prazo (acompanhados por 2,5 anos), 42,6% relataram alívio da dor superior a 25% para a SDMF assim como para “dor do coto” e apenas 1 dos

13 amputados do grupo de resultados classificados como excelentes- (com alívio doloroso superior a 75%) permaneceu nesta classificação após um período de estimulação de mais de 2,5 anos. *Broggi et al.* ⁽¹⁴⁾ no seu estudo multicêntrico italiano, com 1 ano de seguimento clínico, dos 232 pacientes reanalisados (além dos portadores de SDMF foram incluídos no estudo portadores de outras condições neuropáticas e os dados à longo prazo foram expostos de forma geral sobre o número total de participantes do estudo, portanto não foi possível individualizar esses dados somente para participantes do estudo portadores de SDMF), 60% ainda reportaram alívio da dor. Com 2 anos, dos 132 pacientes avaliados, apenas 43% relataram tal alívio. Com 3 anos de acompanhamento, dos 68 pacientes analisados, apenas 28% ainda relatavam os benefícios. Após 5 anos de seguimento, dos 46 pacientes analisados apenas 13% ainda utilizavam o estimulador e relatavam uma leve recrudescência dos sintomas dolorosos. Cabe ressaltar que, mesmo com a redução de eficácia, os portadores de SDMF situaram-se no grupo daqueles com melhores resultados tanto à curto quanto a longo prazo se comparados com os indivíduos portadores de outras condições neuropáticas incluídos no estudo, como por exemplo os portadores de lesões espinhais traumáticas, dos quais ao final de 1 ano de acompanhamento,

Estimulação Medular e Dor do Membro Fantasma

nenhum deles ainda utilizavam os estimuladores. De maneira contrária à tendência de perda da eficácia da EM à longo prazo: no estudo de *McAuley et al.* ⁽¹⁷⁾ que foi composto por 12 pacientes com dores neuropáticas de diversas etiologias tratadas com EM, resultou nos seguintes dados: dos 11 pacientes que apresentaram bons resultados iniciais, 4 foram excluídos do seguimento e após 5 anos: os cinco pacientes que ainda estavam em seguimento apresentavam resultados positivos no alívio da dor com a utilização de EM. Ainda, de acordo com *Sánchez-Ledesma et al.* ⁽²⁴⁾, do total de 12 pacientes do estudo, 10 apresentaram benefícios positivos no primeiro ano e dos 6 pacientes acompanhados em média ao longo de 11 anos, 5 ainda mantinham sua boa experiência com a EM.

Há perspectiva de melhora nesse coeficiente de perda da eficácia à longo prazo, pois historicamente desde o surgimento desse tipo de terapêutica fatores foram otimizados resultando em uma melhor eficácia ⁽⁴⁰⁾. Nesse sentido pode-se citar a otimização da seleção dos candidatos a esse tratamento (pacientes com distúrbios psicológicos majoritários ou dores de etiologias não-neuropáticas ou etiologia maligna geralmente não são bons candidatos para essa terapêutica) e o surgimento de avanços tecnológicos nos equipamentos ⁽⁴⁰⁾. Alguns refinamentos da

técnica desenvolvidos e aplicados no decorrer dos anos foram a inserção percutânea do sistema de estimulação medular e a estimulação-teste durante vários dias antes da internalização do sistema ^{(40) (49) (50) (51)}.

Em alguns poucos estudos analisados, com amostras reduzidas, foram obtidos resultados insatisfatórios à curto prazo (por vez durante o período de teste de estimulação). No estudo de *Kumar et al.* ⁽¹⁵⁾ de 1991 os 2 pacientes com SDMF relacionados no estudo não obtiveram bons resultados à curto prazo. No estudo de *Kumar et al.* ⁽¹⁶⁾ de 1998 os 3 casos de “dor do coto” e SDMF responderam mal durante o período de teste de estimulação e o sistema não foi internalizado, interrompendo assim o tratamento por EM. Em seu estudo, *Sánchez-Ledesma et al.* ⁽²⁴⁾, dos 6 pacientes apresentando SDMF, apenas 3 foram selecionados para o procedimento de implante de eletrodos. Destes 3 selecionados, 2 não apresentaram alívio da dor e 1 apresentou apenas alívio parcial.

Um estudo recente sugere que os neurônios sensoriais primários das raízes dos gânglios dorsais podem ser responsáveis pela SDMF ⁽⁵²⁾. Em alguns estudos, estimulações focadas nas raízes dos gânglios dorsais (ERGD) têm demonstrado vantagens em comparação a EM convencional, incluindo falta de variação posicional da parestesia e consistente cobertura parestésica em posições

Estimulação Medular e Dor do Membro Fantasma

anatômicas de difícil alcance pelo método convencional⁽⁴⁴⁾⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁵⁾. *Eldabe et al.*⁽¹²⁾ em seu estudo sobre ERGD para o tratamento da SDMF, composto por 8 pacientes, dentre eles amputados de membros superiores e amputados de membros inferiores. Obtiveram como resultado a redução média da dor pelo VAS de 83,5 mm para 38,9 mm no último acompanhamento. Cinco pacientes tiveram bons resultados no alívio da dor; em 1 caso alívio completo da dor foi alcançado. Além disso, melhora significativa na qualidade de vida foi observado nos 2 pacientes do estudo avaliados pelo instrumento EQ-5D. A eficácia dessa intervenção foi reduzida à longo prazo (de forma similar ao que ocorre em outras terapias para o tratamento de dores neuropáticas), apesar disso a ERGD é um tipo de neuroestimulação que pode ser uma nova opção valiosa para pacientes que sofrem de SDMF.

Além da redução gradativa dos benefícios da EM no controle da SDMF, diversas complicações são possíveis. Algumas das mais comuns foram: 1) Migração dos eletrodos, mudando a área estimulada pelo sistema; 2) infecções do “bolso subcutâneo” criado para alojar o marcapasso e 3) infecção de ferida operatória. Em alguns casos ainda foi observado o rompimento dos eletrodos ou o término precoce da vida útil de baterias, necessitando de reabordagem cirúrgica para

realocação de eletrodos, remoção do sistema, além de antibioticoterapia. *Nielson et al.*⁽²¹⁾ relata que em seu estudo, dos 5 pacientes acompanhados, todos apresentaram bons resultados durante um período entre 7 e 25 meses. Apesar disso, 1 paciente foi categorizado como “falha terapêutica” devido ao fato de apresentar dor em raízes nervosas torácicas no local de implante do marcapasso, ainda que tenha apresentado remissão completa da dor pré-operatória. Além desse caso, ocorreram ainda complicações temporárias como astenia transitória, fístula liquórica em local de inserção de eletrodos (implante subdural) e 1 caso de infecção de ferida operatória.

Sabe-se que as complicações na verdade são inerentes ao procedimento, não apresentando correlação com a SDMF. Quanto a isso, *Mekhail et a*⁽⁵⁶⁾ em sua revisão de 707 casos de EM realizadas entre os anos de 2000 e 2005 no serviço de neurocirurgia do Departamento de Manejo da Dor da Fundação Clínica de Cleveland, dos 527 pacientes que prosseguiram após o período de testes, 38% apresentou complicações relacionadas ao hardware (22,6% - migração de eletrodos; 9,5% - falha da conexão do condutor; 6% - ruptura de cabos) e em 16,5% foram complicações “biológicas” (12% - dor em local do marcapasso, 4,5% - infecções). Dos 32 casos de infecções, 22 foram casos de infecção

Estimulação Medular e Dor do Membro Fantasma

profunda (20 infecções de bolsa do marcapasso e 2 infecções ao longo do cabo) enquanto 10 foram casos de infecções superficiais, limitadas à derme/epiderme e tecido subcutâneo no sítio de entrada do eletrodo no espaço medular⁽⁵⁶⁾.

Apesar da predominância de resultados favoráveis nos estudos analisados nesta revisão sistemática, estão contidos diversos fatores limitantes nesses artigos: pequenas amostra de pacientes da maioria dos estudos, alguns estudos não apresentaram individualização dos resultados para as diferentes etiologias de dores neuropáticas tratadas, não houve uniformidade das escalas de mensuração de dor utilizadas nos estudos e não foram encontrados estudos selecionados cuja população-alvo fosse brasileira. Esses e outros fatores limitadores, sugerem a necessidade premente da realização de mais estudos focados exclusivamente em portadores de SDMF tratados com EM pautados por metodologias padronizadas e estudos que contemplem pacientes portadores de SDMF da população brasileira.

Conclusão

A SDMF pode ser refratária ao tratamento clínico em alguns pacientes sendo causa de grande sofrimento. A EM surge como opção terapêutica em pacientes selecionados. É uma técnica neuromodulatória reversível,

ajustável e minimamente invasiva. Propicia resultados satisfatórios a curto/médio prazo, mas conforme demonstrado nos artigos o resultado sustentado a longo prazo permanece em um número reduzido de pacientes. Por este motivo deve-se ter critérios rigorosos na sua indicação. Em virtude da presença de diversos fatores limitadores entre os estudos analisados são necessários novos estudos com metodologias padronizadas e otimizadas para avaliar de forma mais efetiva os fatores envolvidos na EM para o tratamento da SDMF.

Referências

1. Luo Y, Anderson TA. Phantom limb pain: a review. *International Anesthesiology Clinics*. 2016; 54(2):121–139.
2. Nikolajsen L, Jensen TS. Phantom limb pain. *British Journal of Anaesthesia*. 2001. 87(1): 107-116.
3. Merskey HBN. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms. IASP Task Force on Taxonomy. 1994.
4. Spichler ERS, Spichler D, Lessa I, e Forti AC, Franco LJ, LaPorte RE. Capture-recapture method to estimate lower extremity amputation rates in Rio de Janeiro, Brazil. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2001; 10(5): 334–340.
5. Ministério da Saúde. Diretrizes de Atenção à Pessoa Amputada. 2013.

Estimulação Medular e Dor do Membro Fantasma

6. de Luccia N, da Silva ES. Aspectos técnicos de Amputações de Membros Inferiores. In Pitta GBB, Castro AA, Burihan E. *Angiologia e cirurgia vascular: guia ilustrado*. Maceió: UNCISAL/ECMAL & LAVA; 2003.
7. Garlippe LA. Estudo epidemiológico dos pacientes com amputação de membros inferiores atendidos no Centro Regional de Reabilitação de Araraquara, estado de São Paulo, Brasil. 2014.
8. GLEASG. Epidemiology of lower extremity amputation in centres in Europe, North America and East Asia. The Global Lower Extremity Amputation Study Group. *The British Journal of Surgery*. 2000; 87(3): 328–337.
9. Pinto CB, Saleh Velez FG, Bolognini N, Crandell D, Merabet LB, Fregni F. Optimizing Rehabilitation for Phantom Limb Pain Using Mirror Therapy and Transcranial Direct Current Stimulation: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial Study Protocol. *JMIR Research Protocols*. 2016. 6; 5(3): 138.
10. Ephraim PL, Wegener ST, MacKenzie EJ, Dillingham TR, Pezzin LE. Phantom pain, residual limb pain, and back pain in amputees: results of a national survey. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2005; 86(10):1910–1919.
11. Faria SS, Silva PL. Revisão sistemática sobre tratamento medicamentoso para dor no membro fantasma. *Revista Neurociências*. 2014; 16; 22(2):177-188.
12. Eldabe S, Burger K, Moser H, Klase D, Schu S, Wahlstedt A, et al. Dorsal Root Ganglion (DRG) Stimulation in the Treatment of Phantom Limb Pain (PLP). *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2015; 18(7):610-616.
13. De Caridi G, Massara M, Serra R, Risitano C, Giardina M, Acri IE, et al. Spinal Cord Stimulation Therapy for the Treatment of Concomitant Phantom Limb Pain and Critical Limb Ischemia. *Annals of Vascular Surgery*. 2016; 32(131): e11-e14.
14. Broggi G, Servello D, Dones I, Carbone G. Italian Multicentric Study on Pain Treatment with Epidural Spinal Cord Stimulation. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 1994; 62(1-4): 273-278.
15. Kumar K, Nath R, Wyant GM. Treatment of chronic pain by epidural spinal cord stimulation: a 10-year experience. *Journal of Neurosurgery*. 1991 75:402-407.
16. Kumar K, Toth C, Nath RK, Laing P. Epidural spinal cord stimulation for treatment of chronic pain - Some predictors of success. A 15-year experience. *Surgical Neurology*. 1998; 50(2):110-120.
17. McAuley J, van Gröningen R, Green C. Spinal Cord Stimulation for Intractable Pain Following Limb Amputation.

Estimulação Medular e Dor do Membro Fantasma

Neuromodulation: Technology at the Neural Interface. 2013; 16(6):530-536.

18. Devulder J, de Couvenaer L, Rolly G, Caemaert J, Caliau L, Martens F. Spinal Cord Stimulation in Chronic Pain Therapy. *The Clinical Journal of Pain*. 1990 6:51-56.

19. Miles J, Hayward M, Mumford J, Lipton S, Bowsher D, Molony V. Pain Relief by Implanted Electrical Stimulators. *The Lancet*. 1974; 27:777-779.

20. Miles J, Lipton S. Phantom Pain Treated by Electrical Stimulation. *Pain*. 1978 1;373-382.

21. Nielson KD, Adams JE, Hosobuchi Y. Phantom limb pain: treatment with dorsal column stimulation. *Journal of Neurosurgery*. 1975; 42: 301–307.

22. Krainick JU, Thoden U, Riechert T. Pain reduction in amputees by long-term spinal cord stimulation: Long-term follow-up study over 5 years. *Journal of Neurosurgery*. 1980; 52: 346-350.

23. Wester K. Dorsal column stimulation in pain treatment. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1987; 75(2): 151-155.

24. Sánchez-Ledesma MJ, García-March G, Diaz-Cascajo P, Gómez-Moreta J, Broseta J. Spinal Cord Stimulation in Deafferentation Pain. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 1989; 53(1): 40-45.

25. Viswanathan A, Phan PC, Burton AW. Use of Spinal Cord Stimulation in the

Treatment of Phantom Limb Pain: Case Series and Review of the Literature. *Pain Practice*. 2010; 10(5): 479-484.

26. da Cruz DL. Tratamento de dor crônica com estimulação da medula espinal em detrimento das terapias convencionais. 2011.

27. Wall PD, Gutnick M. Ongoing activity in peripheral nerves: the physiology and pharmacology of impulses originating from a neuroma. *Experimental Neurology*. 1974; 43(3): 580–593.

28. Montoya P, Ritter K, Huse E, Larbig W, Braun C, Töpfner S, et al. The cortical somatotopic map and phantom phenomena in subjects with congenital limb atrophy and traumatic amputees with phantom limb pain. *European Journal of Neuroscience*. 1998; 10(3): 1095–1102.

29. Flor H. Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurology*. 2002; 1(3): 182 - 189.

30. Knotkova H, Cruciana RA, Tronnier VM, Rasche D. Current and future options for the management of phantom-limb pain. *Journal of Pain Research*. 2012; 5: 39–49.

31. Flor H, Nikolajsen L, Jensen TS. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nature reviews. Neuroscience*. 2006; 7(11): 873-881.

32. Devor M. Ectopic discharge in A β afferents as a source of neuropathic pain.

Estimulação Medular e Dor do Membro Fantasma

- Experimental Brain Research. 2009; 196(1): 115–128.
33. Baron R, Wasner G, Lindner V. Optimal Treatment of Phantom Limb Pain in the Elderly. *Drugs and Aging*. 1998; 12(5): 361-376.
34. Birbaumer N, Lutzenberger W, Montoya P, Larbig W, Unertl K, Töpfner S, et al. Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *Journal of Neuroscience*. 1997; 17(14): 5503–5508.
35. Pereira Jr JC, Alves RC. The labelled-lines principle of the somatosensory physiology might explain the phantom limb phenomenon. *Medical Hypotheses*. 2011 77(5): 853 – 856.
36. Flor H, Denke C, Shaefer M, Sabine G. Effect of sensory discrimination training on cortical reorganisation and phantom limb pain. *Lancet*. 2001. 2; 357(9270): 1763–1764.
37. Flor H, Elbert T, Kneek S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, et al. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*. 1995. 8; 375(6531): 482–484.
38. Wilkins KL, McGrath PJ, Finley GA, Katz J. Phantom limb sensations and phantom limb pain in child and adolescent amputees. *Pain*. 1998. 78(1): 7–12.
39. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965.19; 150(3699): 971-979.
40. Jeon Y, Huh BK. Spinal Cord Stimulation for Chronic Pain. *Annals Academy of Medicine*. 2009; 38: p. 998-1003.
41. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesthesia and Analgesia*. 1967; 46(4): 489-491.
42. Shealy CN, Mortimer JT, Hagfors NR. Dorsal column electroanalgesia. *Journal of Neurosurgery*. 1970; 32(5): 560-564.
43. Nandi D, Yianni J, Humphreys J, Wang S, O’Sullivan V, Shepstone B, et al. Phantom Limb Pain Relieved with Different Modalities of Central Nervous System Stimulation: A Clinical and Functional Imaging Case Report of Two Patients. *Neuromodulation*. 2004. 7(3): 176-183.
44. Deer TR, Mekhail N, Provenzano D, Pope J, Krames E, Leong M, et al. The Appropriate Use of Neurostimulation of the Spinal Cord and Peripheral Nervous System for the Treatment of Chronic Pain and Ischemic Diseases: The Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee. *Neuromodulation*. 2014 A; 17(6): 515-550.
45. Long DM, Erickson D, Campbell J, North R. Electrical stimulation of the spinal cord and peripheral nerves for pain control. A

Estimulação Medular e Dor do Membro Fantasma

- 10-year experience. *Applied Neurophysiology*. 1981; 44: 207-217.
46. Kumar K, Hunter G, Demeria D. Spinal cord stimulation in treatment of chronic benign pain : challenges in treatment planning and present status, a 22-year experience. *Neurosurgery*. 2006; 58(3): 481-496.
47. North RB, Kidd DH, Zahurak M, James CS, Long DM. Spinal cord stimulation for chronic, intractable pain : experience over two decades. *Neurosurgery*. 1993; 32(3): 384-394.
48. Ray CD. Electrical and chemical stimulation of the CNS by direct means for pain control: present and future. *Clinical Neurosurgery*. 1981; 28: 564-588.
49. Ray CD, Burton CV, Lifson A. Neurostimulation as used in a large clinical practice. *Applied Neurophysiology*. 1982; 45(1-2): 160-166.
50. Fox JL. Dorsal column stimulation for relief of intractable problems encountered with neuropacemakers. *Surgical Neurology*. 1974; 2: 59 - 64.
51. Ray CD. Spinal epidural electrical stimulation for pain control: practical details and results. *Applied Neurophysiology*. 1981; 44: 194-206.
52. Vaso A, Adahan HM, Gjika A, Zahaj S, Zhurda T, Vyshka G, et al. Peripheral nervous system origin of phantom limb pain. *Pain*. 2014; 155(7): 1384–1391.
53. Kramer J, Liem L, Russo M, Smet I, Van Buyten JP, Huygen F. Lack of body positional effects on paresthesia when stimulating the dorsal root ganglion (DRG) in the treatment of chronic pain. *Neuromodulation*. 2015; 18(1): 50–57.
54. Van Buyten JP SILLRMHF, Van Buyten JP, Smet I, Liem L, Russo M, Huygen F. Stimulation of dorsal root ganglia for the management of complex regional pain syndrome: a prospective case series. *Pain Practice*. 2015; 15(3):208–216.
55. Schu S, Gulve A, Eldabe S, Baranidharan G, Wolf K, Demmel W, et al. Spinal cord stimulation (SCS) of the dorsal root ganglion (DRG) for groin pain—a retrospective review. *Pain Practice*. 2015; 15(4): 293–299.
56. Mekhail NA, Mathews M, Nageeb F, Guirguis M, Mekhail MN, Cheng J. Retrospective review of 707 cases of spinal cord stimulation: indications and complications. *Pain Practice*. 2011; 11(2):148-153.