MARCOS FORTUNATO DE BARROS FILHO

**Utilização de potenciais evocados a laser para
avaliação da dor neuropática crônica durante a
estimulação do gânglio da raiz dorsal**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Alves Lepski

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011.
A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Barros Filho, Marcos Fortunato de
Utilização de potenciais evocados a laser para
avaliação da dor neuropática crônica durante a
estimulação do gânglio da raiz dorsal / Marcos
Fortunato de Barros Filho. -- São Paulo, 2018.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Neurologia.

Orientador: Guilherme Alves Lepski.

Descritores: 1.Neuralgia 2.Potenciais evocados
por laser 3.Gânglios espinais 4.Qualidade de vida
5.Testes sensoriais quantitativos 6.Neuromodulação
7.Incapacidade relacionada a dor 8.Neurocirurgia
9.Procedimentos cirúrgicos operatórios 10.Estudos
prospectivos

USP/FM/DBD-501/18

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

“Não tento imaginar um Deus personificado; me é suficiente admirar a estrutura do mundo, tanto quanto permitam nossos sentidos inadequados apreciá-lo”

Albert Einstein

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho

aos meus pais, ***Marcos Fortunato de Barros e Márcia Schröder***

a meus irmãos, ***Rogério e Rodrigo***

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. **Guilherme Alves Lepski** por seu exemplo, sua paciência, e sua proatividade em me guiar durante a execução de todos os objetivos estabelecidos neste estudo. Sua contribuição no meu desenvolvimento científico é incontestável e o tenho como exemplo de excelência na busca incessante da melhora continua em tudo o que faz.

Ao Prof. Dr. **Marcos Soares Tatagiba** por seu apoio, pelo exemplo de profissionalismo e pelo alto nível de compromisso e respeito com os seus subordinados e pacientes.

Ao Prof. Dr. **Matthias Morgalla** pelo apoio incondicional em tempo integral durante o todo o estudo. Este estudo não seria possível sem o seu empenho, tempo e conselhos.

Ao Dr. **Surjo Soekadar** pelo aconselhamento valioso e pela contribuição científica durante a execução do trabalho.

Aos **funcionários** da clínica CRONA e do departamento de neurocirurgia do Hospital da Universidade de Tuebingen, Alemanha.

Ao Prof. Dr. **Luis Garcia-Larrea** e Srta. **Claire Bradley** do laboratório NEUROPAIN, Universidade de Lyon, França, pelo apoio e oportunidade de partilhar conhecimentos científicos bem como aconselhamento para a realização do estudo.

Ao leal amigo e colega profissional **Bankim S. Chander** pelo compromisso absoluto, pelas inúmeras horas de discussão, pela ajuda indispensável, e por dividir junto comigo os mesmos objetivos.

A Sra. **Aline Neumann** pelo aconselhamento durante análise estatística.

A Sra. **Ives Lang** e Sra. **Madeleine Asch** pelo apoio na organização das consultas com os pacientes no ambulatório do departamento de neurocirurgia da Universidade de Tuebingen.

A Sra. **Susanne Efferenn** e Sra. **Birgit Teufel** pela organização de todos os documentos necessários e pela orientação com as questões relacionadas a Universidade.

A todos os colegas que colaboraram comigo diretamente ou indiretamente para a realização deste trabalho: Sr. **Humberto Schroeder**, Sr. **Samuel Dobrowolski**, Sr. **Filipe Mapa**, Sr. **Gordan Grahov**, Sr. **Duarte Candido Crispim**, o Sr. **Mohamad Jallah**, Sr. **Renvik Demaur**, Sr. **Danilo Deriggi**, Sr. **Gustavo Zola**, Sr. **Juan Manuel Herrera**, Sr. **Benedict Mössinger**, Sr. **Matthias Wittowski** e Srta. **Marguerita Carboni**.

Ao meu primeiro mentor em neurocirurgia, Dr. **Cyro Alves de Britto Filho**, que sempre apoiou minha decisão de estudar na Alemanha.

Aos meus pais, **Marcos Fortunato de Barros** e **Marcia Schröder** pelo amor, pelos valores de vida que me ensinaram, pelo apoio irrestrito e por nunca permitirem que eu desistisse dos meus sonhos.

Aos meus dois irmãos, **Rogério Fortunato de Barros** e **Rodrigo Fortunato de Barros**, por serem os melhores amigos que já tive e por todo o apoio. A minha cunhada **Camila Campos de Barros** pelo apoio. A meu afilhado **Murilo Gallo de Barros**, minha sobrinha **Marina Gallo de Barros** e meu sobrinho **João de Campos Barros** por serem uma inspiração para perseguir meus objetivos. A **Reinhard Schröder** pelas muitas horas de ajuda e por me ensinar valores importantes na vida. A **Elisangela Tercioti** por sempre me desejar somente o bem.

A todos os meus familiares da família **Giambroni** e família **Barros** por toda a energia positiva recebida. Agradecimento especial a meus avós **Rubens Giambroni** (in memoriam), **Marlene Carvalho**

Giambroni, Raymundo Soares de Barros (in memoriam) e **Catharina Fortunato de Barros**.

A todos os **pacientes que participaram deste estudo**. Este trabalho não seria possível sem a sua cooperação e compromisso.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: *Adaptado de International Committee of Medical Journals Editors* (ABNT).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Gráficos

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	7
3 REVISÃO DA LITERATURA	11
3.1 Dor	13
3.2 Dor neuropática	14
3.3 Gânglio da raiz dorsal (GRD) na dor neuropática.....	17
3.4 Avaliação da dor neuropática	24
3.4.1 Questionários de triagem	24
3.4.2 Questionários de avaliação	25
3.4.3 Exame clínico	25
3.4.4 Avaliação da intensidade da dor	26
3.4.5 Avaliação psicológica	26
3.4.6 Avaliação de incapacidade relacionada a dor neuropática	26
3.4.7 Avaliação da qualidade de vida (QV)	27
3.4.8 Testes sensitivos quantitativos (TSQ)	27
3.4.9 Biópsia de pele	31
3.4.10 Microscopia corneana confocal	31
3.4.11 Potenciais evocados a laser (PELs).....	32
3.5 Tratamento da dor crônica.....	37
3.5.1 Tratamento farmacológico	37
3.5.1.1 Anti-inflamatórios não esteroidais.....	38
3.5.1.2 Anti-inflamatórios esteroidais.....	39
3.5.1.3 Antidepressivos	39

3.5.1.4 Antiepilépticos.....	40
3.5.1.5 Opióides.....	41
3.5.1.6 Relaxantes musculares	42
3.5.1.7 Patches analgésicos	42
3.5.1.8 Toxina botulínica.....	42
3.5.1.9 Canabinóides.....	43
3.5.1.10 Antipsicóticos	43
3.5.1.11 Outras drogas	43
3.5.2 Tratamento clínico.....	44
3.5.2.1 Psicoterapia	44
3.5.2.2 Fisioterapia	44
3.5.2.3 Terapia Manual.....	45
3.5.2.4 Acupuntura	45
3.5.2.5 Outros	45
3.5.3 Tratamento cirúrgico.....	46
3.5.3.1 Técnicas ablativas	46
3.5.3.2 Técnicas de neuromodulação elétrica	50
3.6 Técnicas direcionadas ao GRD para o tratamento da dor.....	55
3.6.1 Radiofrequência convencional e pulsada do GRD.....	55
3.6.2 Ganglionectomia.....	56
3.6.3 Estimulação elétrica do GRD	57
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	61
4.1 Critérios de inclusão	64
4.2 Critérios de exclusão	64
4.3 Técnica cirúrgica	65
4.3.1 Implante do eletrodo.....	65
4.3.2 Fase de teste.....	68
4.3.3 Implante do gerador de energia implantável (GEI).....	68
4.3.4 Avaliação pós-operatória.....	69
4.4 Avaliação funcional.....	70
4.4.1 Questionários clínicos	70
4.4.2 Testes sensitivos quantitativos (TSQ)	71
4.4.3 Potenciais evocados a laser (PELs)	73
4.4.3.1 Preparo dos pacientes	73

4.4.3.2 Registro dos potenciais evocados a laser (PELs).....	74
4.5 Análise estatística.....	78
5 RESULTADOS.....	81
5.1 Análise prospectiva de 34 casos de dor neuropática na região inguinal - grupo 1	83
5.2 Análise prospectiva de 62 casos de dores no joelho, perna, pé, mão, lombar, pós-herpética, pós-mastectomia, e doença vascular periférica - grupo 2	86
5.3 Análise prospectiva de efeitos neurofisiológicos no processamento da dor a nível cortical em pacientes submetidos a estimulação unilateral do GRD - grupo 3	89
5.3.1 Avaliação eletrofisiológica	90
5.3.2 Questionário de triagem para dor neuropática	94
5.3.3 Qualidade de vida.....	94
5.3.4 Depressão	96
5.3.5 Escala Visual Numérica (EVN), Inventário Breve da Dor (BDI) e Índice de Incapacidade Relacionada a Dor (PDI)	97
5.3.6 Testes sensitivos quantitativos (TSQ)	99
6 DISCUSSÃO	105
6.1 Avaliação da intensidade da dor.....	112
6.2 Avaliação complementar.....	117
6.3 Teste sensitivos quantitativos (TSQ)	121
6.4 Mecanismos de ação da estimulação elétrica da medula espinhal (EME) no tratamento da dor	123
6.4.1 Mecanismos antidrômicos	124
6.4.2 Mecanismos segmentares medulares	125
6.4.3 Mecanismos supra-segmentares	126
6.4.4 Mecanismos de ação da estimulação em salvas e de alta frequência	129
6.4.5 Métodos neurofisiológicos para investigação de mecanismos de ação da EME em humanos	130
6.5 Mecanismos de ação da estimulação do GRD.....	132
6.5.1 Efeitos segmentares	134
6.5.2 Efeitos supra-segmentares.....	135
6.5.3 Potenciais evocados a laser (PELs) na avaliação da estimulação do GRD	136
7 CONCLUSÕES	139

8 ANEXOS	143
Anexo 1. Aprovação CEP - Universidade de Tuebingen	145
Anexo 2. Aprovação CEP	148
Anexo 3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) - tradução da versão em alemão	151
Anexo 4. Questionário PainDETECT - versão em inglês	158
Anexo 5. Questionário SF-36 - versão em inglês	160
Anexo 6. Inventário Breve da Dor - versão em inglês	165
Anexo 7. Índice de Incapacidade Relacionada a Dor - versão em inglês.....	167
Anexo 8. Escala de Depressão de Beck - versão em inglês	168
Anexo 9. Escala de Catastrofização da Dor - versão em inglês.....	171
Anexo 10. Publicação 1.....	172
Anexo 11. Publicação 2	180
Anexo 12. Carta de aceite - publicação 3	191
9 REFERÊNCIAS.....	193

LISTAS

ABREVIATURAS E SIGLAS

AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
BOLD	Sinal positivo de oxigênio no sangue
BDI	Escala de Depressão de Beck
BPI	Inventário Breve da Dor
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CID	Classificação internacional de doenças
CO ₂	Gás carbônico
DALYS	Anos de vida ajustados a incapacidade
DNIC	Controle inibitório doloroso difuso
DREZ	Zona de entrada da raiz dorsal
EAV	Escala de avaliação verbal
ECM	Estimulação do córtex motor
ECP	Estimulação elétrica cerebral profunda
EEG	Eletroencefalograma
EME	Estimulação da medula espinhal
EVA	Escala visual analógica
EVN	Escala visual numérica
FDA	Food and Drug Administration
FESN	Federação Européia de Sociedades Neurológicas
fMRI	Ressonância magnética funcional
FNT	Fator de necrose tumoral
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GEI	Gerador de energia implantável
GRD	Gânglio da raiz dorsal
IASP	Associação Internacional para o Estudo da Dor
MEG	Magnetoencefalografia

NAED	Neurônio de amplo espectro dinâmico
NNT	Número necessário a tratar
NeuPSIG	Grupo de interesse em dor neuropática
NMDA	N-Metil D-aspartato
NS	Nociceptivo específico
NSP	Neurônio sensitivo primário
PA	Potencial de ação
PAG	Substância cinzenta periaquedutal
PCS	Escala de Catastrofização da Dor
PDI	Índice de Incapacidade Relacionada a Dor
PELs	Potenciais evocados a laser
PEs	Potenciais evocados
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
QV	Qualidade de vida
RM	Ressonância magnética
RSCP	Reflexos simpáticos cutâneos plantares
SDRC	Síndrome dolorosa regional complexa
SI	Córtex somato-sensitivo primário
SII	Córtex somato-sensitivo secundário
SICE	Síndrome do insucesso da cirurgia espinhal
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
SPECT	Tomografia por emissão de fóton único
TSQ	Testes sensitivos quantitativos

FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma para diagnóstico de dor neuropática.....	15
Figura 2 - Representação esquemática - Estimulação do GRD.....	67
Figura 3 - Exemplo de caso - Estimulação do GRD de L1 e L2.....	67
Figura 4 - Exemplo do primeiro gerador para estimulação do GRD	69
Figura 5 - Instrumentos padronizados para realizar o protocolo de TSQ.....	72
Figura 6 - Configuração para gravação dos PELs	77
Figura 7 - Desenho do estudo	78
Figura 8 - Distribuição topográfica da dor - grupo 2.....	87

TABELAS

Tabela 1 - Mecanismos de dor neuropática	17
Tabela 2 - Classes de drogas para dor neuropática e NNT	38
Tabela 3 - Dados demográficos do grupo de estudo	90
Tabela 4 - Lista de publicações sobre a estimulação do GRD de 2011 a 2018	115
Tabela 5 - Estudos sobre estimulação do GRD que avaliaram questionários e efeitos adversos.....	117

GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Gráficos de linhas dos escores da Escala Visual Numérica (A), Inventário Breve da Dor (B), Índice de Incapacidade Relacionada a Dor (C), Escala de Depressão de Beck (D) e Escala de Catastrofização da Dor (E).....	85
Gráfico 2 -	Gráficos tipo box-plot dos escores da Escala Visual Numérica (A), Inventário Breve da Dor (B), Índice de Incapacidade Relacionada a Dor (C), Escala de Depressão de Beck (D) e Escala de Catastrofização da Dor (E)	88
Gráfico 3 -	Amplitudes de N2-P2 no lado sadio e no lado desaferentado no início do estudo e aos 1 e 6 meses pós estimulação do GRD (A); razões das amplitudes do lado desaferentado sobre o normal (D/C) (B); caso ilustrativo (C)	92
Gráfico 4 -	Gráfico de dispersão e correlação linear negativa entre as amplitudes de N2-P2 e a Escala Visual Numérica	92
Gráfico 5 -	Gráficos de barras das amplitudes e latências dos PELs no início do estudo e aos 1 e 6 meses pós estimulação do GRD	93
Gráfico 6 -	Gráfico de linhas dos escores do questionário PainDETECT nos meses 0, 1 e 6	94
Gráfico 7 -	Escore ponderado do questionário SF-36 nos meses 0,1 e 6.....	95
Gráfico 8 -	Escore da Escala de Depressão de Beck nos meses 0,1 e 6	96
Gráfico 9 -	Escore da Escala Visual Numérica, Inventário Breve da Dor e Índice de Incapacidade Relacionada a Dor nos meses 0,1 e 6	98
Gráfico 10 -	Gráficos de barras das alterações nos diferentes domínios dos TSQ nos meses 0,1 e 6	100
Gráfico 11-	Gráficos por distribuição caso a caso das razões de TSQ do lado desaferentado sobre o normal (D/C) nos meses 0,1 e 6	103

RESUMO

Barros Filho MF de. *Utilização de potenciais evocados a laser para avaliação da dor neuropática crônica durante a estimulação do gânglio da raiz dorsal* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2018.

Objetivos: A dor neuropática crônica origina-se em consequência direta de uma lesão ou doença que afete o sistema somato-sensitivo. Pacientes que são refratários ao tratamento conservador são considerados candidatos a procedimentos invasivos, principalmente de ordem neuro-modulatória. A estimulação do gânglio da raiz dorsal é uma técnica recente de neuromodulação utilizada para o tratamento das dores neuropáticas crônicas de diferentes etiologias. Apesar do sucesso clínico da estimulação do gânglio da raiz dorsal no tratamento de dor neuropática já ter sido relatado em diversos trabalhos da literatura, os mecanismos neurofisiológicos responsáveis pelo alívio da dor ainda permanecem pouco esclarecidos. O presente trabalho avalia o efeito da estimulação do gânglio da raiz dorsal no processamento cortical da dor através do método de potenciais evocados a laser (PELs). **Métodos:** Avaliamos prospectivamente por 3 anos 34 doentes com dor inguinal (grupo 1), 62 doentes com dores neuropáticas diversas (grupo 2) que foram submetidos a estimulação do gânglio da raiz dorsal. Nestes 2 grupos foram analisadas variáveis relacionadas a intensidade da dor, incapacidade relacionada a dor, níveis de depressão e pensamentos catastróficos relacionados a dor. Adicionalmente, um subgrupo de 12 pacientes submetidos à cirurgia de estimulação do gânglio da raiz dorsal para tratamento de dor neuropática crônica unilateral da região inguinal, joelho ou perna por lesão direta de nervo periférico após procedimento cirúrgico, síndrome do insucesso da cirurgia espinhal ou síndrome dolorosa regional complexa tipo II foi avaliado de forma prospectiva (grupo 3). O lado normal foi utilizado como controle. PELs foram evocados por meio de estimulação a laser de CO₂ na área desaferentada e normal. Latências e amplitudes dos componentes N2 e P2 e amplitudes do complexo N2-P2 foram correlacionados à intensidade da dor antes da terapia e após 1 e 6 meses de tratamento com estimulação do gânglio da raiz dorsal. Testes sensitivos quantitativos, escalas de intensidade da dor, incapacidade relacionada a dor, qualidade de vida, e depressão foram avaliadas. **Resultados:** Houve aumento significativo das amplitudes do complexo N2-P2, igualando-se ao lado normal, e em paralelo diminuição significativa da intensidade de dor e na incapacidade relacionada à dor após 1 e 6 meses de tratamento em comparação com o estado pré-tratamento. Houve melhora significativa em 2 dos 8 itens de qualidade de vida avaliados. Não houve alteração significativa nos testes sensitivos quantitativos e na escala de depressão. **Conclusão:** A estimulação do gânglio da raiz dorsal restabeleceu as amplitudes dos PELs oriundos do giro do cíngulo anterior, ínsula e áreas temporais mediais,

restaurando o processamento cortical fisiológico de dor em pacientes com dor neuropática crônica.

Descritores: neuralgia; potenciais evocados por laser; gânglios espinais; qualidade de vida; testes sensitivos quantitativos; neuromodulação; incapacidade relacionada a dor; neurocirurgia; procedimentos cirúrgicos operatórios; estudos prospectivos.

ABSTRACT

Barros Filho, MF de. *Use of laser-evoked potentials for evaluation of chronic neuropathic pain during dorsal root ganglion stimulation* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Objectives: Chronic neuropathic pain originates as a direct consequence of an injury or disease that affects the somatosensory system. Patients who are refractory to conservative treatment are considered candidates for invasive procedures, mainly of neuro-modulatory order. Dorsal root ganglion stimulation is a recent neuromodulation technique used for the treatment of chronic neuropathic pain of different etiologies. Although the clinical success of dorsal root ganglion stimulation in the treatment of neuropathic pain has already been reported in several studies in the literature, the neurophysiological mechanisms responsible for pain relief remain unclear. The present study evaluates the effect of dorsal root ganglion stimulation on cortical pain processing through the use of laser evoked potentials (LEP).

Methods: We evaluated prospectively during 3 years 34 patients with groin pain (group 1), 62 patients with various forms of neuropathic pain (group 2) who underwent dorsal root ganglion stimulation. In these 2 groups, variables related to pain intensity, pain-related disability, depression levels and pain-related catastrophic thoughts were analyzed. In addition, we prospectively analyzed a subgroup of 12 patients treated with dorsal root ganglion stimulation for treatment of chronic unilateral neuropathic pain of the groin region, knee or leg caused by direct injury of the peripheral nerve after surgical procedure, failed back surgery syndrome or complex regional pain syndrome type II (group 3). The healthy side was used as control. LEPs were evoked by means of CO₂ laser stimulation in the deafferented and normal areas. Latencies and amplitudes of the N2 and P2 components and amplitudes of the N2-P2 complex were correlated to the pain intensity before therapy and after 1 and 6 months of treatment with dorsal root ganglion stimulation. Quantitative sensory testing, pain intensity scales, pain-related disability, quality of life, and depression were assessed. **Results:** There was a significant increase in N2-P2 complex amplitudes, matching the normal side, and in parallel a significant decrease in pain intensity and pain-related disability after 1 and 6 months of treatment compared to the pre-treatment state. There was a significant improvement in 2 out of 8 quality of life domains evaluated. There was no significant change in quantitative sensory testing and depression levels. **Conclusion:** Stimulation of the dorsal root ganglion reestablished the amplitudes of the LEPs originated from the anterior cingulate gyrus, insula, and medial temporal areas, restoring

physiological cortical pain processing in patients with chronic neuropathic pain.

Descriptors: neuralgia; laser-evoked potentials; ganglia, spinal; quality of life; quantitative sensory testing; neuromodulation; pain-related disability; neurosurgery; surgical procedures; prospective studies.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

A dor neuropática é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) como “dor causada por uma lesão ou doença que afete o sistema somato-sensitivo”. É considerada crônica nos casos em que persiste além de 6 meses, passando a perder a relevância funcional de advertência e proteção, convertendo-se então em uma doença por si só. A dor neuropática é mais frequente em mulheres e em pacientes com mais de 50 anos. Tem uma prevalência na população geral adulta entre 6,9 e 10% e uma incidência aproximada de 8,2 por 1000 pessoas/ano. Os achados clínicos mais comuns envolvem a presença de sinais e sintomas característicos, como por exemplo dor em queimação, sensibilidade exacerbada ao toque, dor causada por estímulo inócuo, dor aos estímulos de calor ou frio e dormência da região dolorosa.

O tratamento primário envolve o uso de classe de drogas específicas como antidepressivos, antiepiléticos, anestésicos locais, opióides, entre outros, em associação a estratégias complementares como fisioterapia e psicoterapia. Embora muitos pacientes sejam submetidos ao tratamento conservador com algum sucesso, um número considerável não apresenta uma resposta clínica satisfatória no alívio e controle da dor, desenvolvendo deste modo uma dor neuropática refratária - definida como dor neuropática que não é aliviada de forma eficaz ou não é tolerada mesmo após tratamentos de primeira ou segunda linha por pelo menos 6 meses. O prolongamento dos sintomas dolorosos compromete consideravelmente a qualidade de vida desses pacientes, afetando a capacidade do indivíduo na execução de suas atividades diárias. Estima-se que mundialmente, apenas devido a dor lombar crônica, sejam perdidos 818000 anos de vida ajustados a incapacidade (DALYS). Adicionalmente, há o aparecimento de quadros patológicos secundários associados a dor crônica como depressão, distúrbios do sono, dificuldades sexuais, entre outras.

Em casos avançados e de difícil manejo, o uso de técnicas intervencionistas como bloqueios analgésicos, neurotomias por radiofrequência, sistemas de infusão de fármacos intratecais e a neuromodulação tornam-se opções a serem consideradas. Recentemente, a estimulação elétrica do gânglio da raiz dorsal (GRD) surgiu como uma opção adicional no manejo da dor neuropática crônica refratária. Trata-se do implante de um eletrodo por via percutânea na região do forame intervertebral visando a estimulação focal do gânglio sensitivo. Sabe-se que o gânglio da raiz dorsal é uma estrutura diretamente relacionada com a fisiopatologia e a manutenção da dor neuropática crônica e o estímulo elétrico parece bloquear seletivamente a passagem de estímulos dolorosos aberrantes da periferia para o sistema nervoso central (SNC). Seu uso na prática clínica se mostrou bastante promissor para dores de difícil controle.

Apesar de resultados clínicos positivos durante a estimulação do GRD terem sido demonstrados em uma série de publicações, não estão completamente esclarecidos os mecanismos de ação neurofisiológicos responsáveis pelo alívio da dor nesses pacientes. A investigação com uso de métodos apropriados pode ajudar e esclarecer tais lacunas, a fim de elucidar esta indagação. O uso de potenciais dolorosos evocados a laser (PELs) é considerado padrão ouro para avaliação da integridade funcional das vias dolorosas, sendo utilizado tanto como ferramenta diagnóstica, quanto como método de investigação neurofisiológica de intervenções que visem a analgesia, o que inclui a neuromodulação.

Postula-se que existam uma série de alterações anátomo-funcionais que afetem o GRD em pacientes com dor neuropática crônica e que muitas destas possam ser revertidas ou modificadas pela aplicação de corrente elétrica. Portanto, a análise funcional das vias dolorosas em pacientes sob a estimulação do gânglio da raiz dorsal pode ser uma ferramenta útil para o entendimento mais aprofundado desta técnica bem como um complemento para análise da eficácia do procedimento por um método objetivo. Em vista do exposto, nos perguntamos se a estimulação do GRD altera o

processamento doloroso a nível cortical, mensurado por meio de potenciais evocados a laser (PELs).

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMÁRIO

1. Avaliar as alterações eletrofisiológicas pelo uso dos potenciais evocados a laser durante a estimulação do gânglio da raiz dorsal (GRD) em pacientes com dor neuropática crônica refratária ao tratamento conservador e correlacionar os resultados eletrofisiológicos obtidos com a melhora clínica em termos da intensidade de dor.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Avaliar a eficácia da estimulação do GRD em uma série de casos de dor neuropática crônica de diversas etiologias.
2. Comparar a melhora na qualidade de vida, nos níveis de depressão, nos níveis de incapacidade relacionadas a dor e nos níveis de catastrofização relacionadas a dor antes e após a implementação da estimulação do GRD.
3. Avaliar as alterações nos limiares de percepção de diferentes modalidades sensitivas sob efeito da estimulação do GRD, por meio de testes sensitivos quantitativos (TSQ).

3 Revisão da Literatura

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 DOR

A dor é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) como uma “experiência sensorial e emocional desagradável com lesão tecidual real ou potencial ou descrita em termos de tal lesão” (Loeser *et al.*, 2008). A nocicepção compreende o processo neural de codificação e processamento do estímulo doloroso, que é definido como “um evento real ou potencial de dano tecidual” (Loeser *et al.*, 2008). O mecanismo de nocicepção é essencial para detecção precoce de estímulos nocivos ou prejudiciais ao indivíduo. Portanto, a função fisiológica da dor em indivíduos saudáveis é alertar o corpo sobre o dano tecidual potencial ou real, permitindo uma resposta de defesa adequada, evitando desta forma sua progressão a fim de manter a homeostase (Thomas Cheng 2010).

A dor é considerada crônica quando persiste além do tempo normal de resolução de uma dada lesão tecidual, perdendo sua função protetiva e de advertência, quando passa a ser considerada uma doença por si só (Treede *et al.*, 2015). Uma dor superior a 6 meses de duração é classificada como crônica (Treede *et al.*, 2015). Quanto a fisiopatologia, a dor crônica é classificada em dor do tipo nociceptiva, dor do tipo neuropática, dor do tipo mista (quando há ocorrência de componentes nociceptivo e neuropáticos concomitantes, como por exemplo nas dores isquêmicas e oncológicas), dor psicogênica e dor nocidisplásica. Formas especiais de dores mistas crônicas como a dor oncológica e a dor isquêmica possuem características singulares e portanto são abordadas e tratadas com utilização de estratégias específicas.

3.2 DOR NEUROPÁTICA

A dor neuropática foi descrita pela primeira vez em 1773, quando John Fothergill publicou a apresentação clínica da neuralgia trigeminal (Scadding 2004). No entanto, existem evidências que relatam a descrição da dor neuropática ainda no período medieval (Heydari *et al.*, 2015). O termo “neuropatia” foi originalmente introduzido em artigos indexados pelo *Medline* em 1924 (Heydari *et al.*, 2015). Atualmente a dor neuropática é definida como “dor causada por uma lesão ou doença que afete o sistema somato-sensitivo” (Jensen *et al.*, 2011). Uma nova classificação de suas subdivisões foi publicada na 11^a edição da classificação internacional de doenças (CID-11) e foi proposta por uma força-tarefa da IASP (Treede *et al.*, 2015). Na prática clínica, a dor neuropática pode se originar por doença ou lesão que acometa: I) o sistema nervoso periférico (SNP), como ocorre por exemplo na neuropatia diabética, na síndrome dolorosa regional complexa (SDRC) tipo II ou causalgia, na neuralgia pós-herpética, ou ainda que acometa as raízes dos nervos espinhais ; II) o sistema nervoso central (SNC), como ocorre por exemplo na dor pós acidente vascular cerebral, na dor relacionada ao traumatismo raquimedular, ou na dor secundária a esclerose múltipla (Gilron *et al.*, 2015). A dor neuropática do tipo periférica pode ainda ser subdivida em generalizada (usualmente simétrica) ou focal (Colloca *et al.*, 2017) e espontânea (independente de estímulo externo) ou evocada (dependente de estímulo externo) (Pazzaglia *et al.*, 2009).

Um sistema de classificação para o diagnóstico de dor neuropática foi proposto pela IASP em 2008 (Treede *et al.*, 2008) sendo redefinido e atualizado em 2016 (Finnerup *et al.*, 2016). O sistema propõe três níveis de certeza diagnóstica para dor neuropática (diagnósticos possível, provável e definitivo de dor neuropática) (Figura 1). O uso de tais critérios ajuda estratificar os pacientes de acordo com métodos estabelecidos de avaliação e seu uso é recomendado tanto na prática clínica quanto para fins de pesquisa. Um sistema semelhante, que leva em consideração o tamanho da

área da dor ajuda a determinar a dor neuropática localizada (Mick *et al.*, 2014).

Figura 1 - Fluxograma para diagnóstico de dor neuropática em três diferentes níveis (provável, possível e definitivo) – (adaptado de Finnerup *et al.*, 2016)

Algumas características qualitativas que costumam acompanhar a dor neuropática podem ser avaliadas por ferramentas de triagem que tem por objetivo identificar componentes clínicos tipicamente neuropáticos ou doenças que causam ou levam ao aparecimento da dor neuropática (Bennett

et al., 2007). Sintomas de dor neuropática encontrados frequentemente na prática clínica e utilizados como descritores em questionários de triagem incluem queimação ou outras formas de disestesias, hipersensibilidade ao estímulo tátil (hiperestesia tátil), dor causada por estímulo tátil (alodinia tátil), dormência, formigamento (parestesias), choque e sensibilidade ao frio e/ou calor (alodinia térmica) (Colloca *et al.*, 2017).

A apresentação clínica diversa que ocorre na dor crônica de origem neuropática está diretamente relacionada à variedade de mecanismos responsáveis pelo seu aparecimento. Atividade neuronal ectópica devido a hiperexcitabilidade, alterações na expressão e função de canais iônicos, alterações nos neurônios nociceptivos de segunda ordem, alterações na função dos interneurônios inibitórios, sensibilização periférica associada a uma redução do limiar de ativação do neurônio sensitivo primário (NSP) e dos nociceptores, sensibilização central devido ao aumento de excitabilidade e eficácia sináptica dos neurônios em vias nociceptivas centrais, desbalanço entre mecanismos excitatórios e inibitórios de nocicepção, ativação da micróglia, astrócitos e outras células não-neurais no SNC e germinação axonal com formação de neo-sinaptogênese são algumas das mais importantes e estudadas na literatura (Tabela 1) (Gilron *et al.*, 2015). Tais alterações fisiopatológicas ocorrem em graus variados numa série de doenças, como neuralgia pós-herpética, neuropatia pós-cirúrgica, polirradiculopatia cervical e/ou lombar, dor associada a infecção pelo vírus HIV, hanseníase, neuropatia diabética, SDRC do tipo I e II e neuralgia trigeminal. Sabe-se que a manifestação clínica em pacientes com dor neuropática do tipo periférica apresenta algumas particularidades. Tipicamente apresenta-se como dor espontânea, independente de estímulo e/ou dor evocada por estímulo externo (ou seja, dor associada a mecanismo de hipersensibilidade) (Woolf *et al.*, 1999).

A dor espontânea é frequentemente descrita como uma dor do tipo lancinante ou em queimação. Pode ser dividida em dor paroxística e dor contínua, sendo esta a mais comum. Já a dor evocada pode se manifestar como hiperalgesia ou alodinia. Hiperalgesia é definida como "aumento da

sensibilidade a dor" (Loeser *et al.*, 2008), geralmente resultante de alteração funcional do nociceptor, o que pode por sua vez estar presente tanto na dor nociceptiva quanto neuropática. A hiperalgesia neuropática pode ser categorizada como primária ou secundária. Hiperalgesia primária é causada pela sensibilização do tecido lesionado após uma lesão ou doença de um nervo periférico, e a hiperalgesia secundária ocorre em resposta à sensibilização do SNC acometendo uma região adjacente ao tecido primariamente afetado (Cohen *et al.*, 2014). A alodinia, por outro lado, é definida como "dor em resposta a um estímulo não-nociceptivo" (Loeser *et al.*, 2008). Acredita-se que alodinia traduza uma sensibilização pura dos receptores sensitivos periféricos, com redução do limiar mecânico dos nociceptores sensibilizados (Serra 1999). No entanto, a maior parte dos autores sustenta a explicação de que os neurônios nociceptivos centrais estão sensibilizados a estímulos mecanicamente evocados e mediados por fibras A (Truini *et al.*, 2006).

Tabela 1 - Mecanismos fisiopatológicos da dor neuropática (modificado de Gilron *et al.*, 2015)

Mecanismos fisiopatológicos da dor neuropática
Atividade ectópica
Sensibilização periférica
Sensibilização central
Modulação inibitória prejudicada
Ativação da micróglia

3.3 GÂNGLIO DA RAIZ DORSAL (GRD) NA DOR NEUROPÁTICA

Uma estrutura chave no processamento da dor e que afeta mecanismos complexos tanto centrais quanto periféricos é o GRD. Em humanos, os GRDs dão origem a 31 pares de nervos (8 cervicais, 12 torácicos, 5 lombares, 5 sacrais e 1 coccígeo) (Krames 2014). Na porção

proximal, os nervos espinhais são divididos em raízes eferentes motoras ventrais e raízes aferentes sensitivas dorsais. O GRD se localiza na raiz dorsal, próximo as articulações facetárias e disco intervertebral (Hasegawa *et al.*, 1993).

A medida que se movem no sentido caudal ao longo do forame intervertebral, os GRDs se tornam maiores e mais alongados. A localização do GRD mostra pouca variabilidade entre indivíduos e situa-se entre as bordas medial e lateral dos pedículos em indivíduos saudáveis (Shen *et al.*, 2006). O GRD contém quase todos os corpos celulares dos NSPs - até 15.000 (Devor 1999). Devido ao pequeno tamanho do núcleo e longo axônio, 99,8% do citoplasma do NSP está no axônio (Hogan 2010). Deste modo, o GRD apresenta alta demanda metabólica.

Nos neurônios do GRD, um único axônio se origina a partir do corpo celular e então se divide em dois ramos, numa configuração anatômica tipo pseudo-unipolar. Um ramo se estende para periferia e outro para a medula espinhal, formando a junção em T. Esta conformação evita a redução da velocidade do fluxo de potenciais de ação (PAs) pelo soma, garantindo assim sua transmissão sem resistência (Hogan 2010). Os NSPs no GRD funcionam como um filtro para impulsos provenientes de receptores periféricos (Krames 2014).

Nos seres humanos, os neurônios GRD são arredondados e variam em tamanho entre 20-150 μm . Existem várias populações neuronais presentes no GRD: A α , A β , A γ , B α , B β , B γ e C (Sommer *et al.*, 1985). Estes podem ainda ser divididos em dois tipos distintos de acordo com seu tamanho e seus neurofilamentos citoplasmáticos: tipo A e tipo B. Os neurônios tipo A possuem fibras mielinizadas A β enquanto os tipo B têm possuem fibras A δ e C (Devor 1999). Dentro de cada GRD, estas diferentes subpopulações celulares possuem funções distintas, incluindo células que controlam as modalidades sensitivas (térmica, mecânica, química), sensibilidade a diferentes intensidades de estímulo, controle da velocidade de condução e especificidade de liberação de neurotransmissores. Assim, o

GRD é uma estrutura altamente especializada com distintas funções neurofisiológicas (Hogan 2010).

A superfície da somata dos GRDs são cobertas por microvilos, o que aumenta significativamente a superfície de membrana (Devor 1999). Curiosamente, o GRD não possui barreira hematoencefálica, o que permite a troca livre de muitas moléculas, incluindo drogas (Hogan 2010). No entanto, apesar de sua membrana de superfície ser permeável a muitos medicamentos, estes não são retidos, diminuindo assim a chance de intoxicação. Cercando o soma estão células satélites gliais que regulam o ambiente interno dos neurônios e mantêm o isolamento elétrico (Nedergaard *et al.*, 2003). Estas células satélites também se comunicam com o soma adjacente por meio de junções tipo GAP. Esta configuração limita as interações entre os neurônios vizinhos, levando a mecanismos de acoplamento não-sinápticos que são responsáveis por excitação cruzada (Devor 1999). De acordo com Hanani (2005), as células gliais satélites são semelhantes aos astrócitos, com algumas funções adicionais. A configuração espacial em torno do GRD permite que essas células satélites exerçam controle extracelular em relação a outras células gliais, o que também explica a ausência de uma barreira hematoencefálica (Hanani 2005).

A principal função dos NSPs é conduzir PAs da periferia ao SNC, mas há evidências de que isso também aconteça na direção oposta (Hogan 2010). Finalmente, o papel dos neurônios do GRD é manter o potencial de repouso de membrana equilibrado, permitindo a correta interpretação dos estímulos periféricos o que garante respostas adequadas durante a codificação sensitiva. Durante os PAs, o fluxo de íons Na^+ , K^+ e Ca^{2+} através dos canais iônicos de membranas, levam a célula a despolarização seguida por repolarização. Os íons Ca^{2+} têm um papel despolarizante especial nos mecanismos de sinalização no interior do núcleo. Os íons Ca^{2+} também atuam como segundo-mensageiros em funções de desenvolvimento neuronal, expressão gênica, liberação de neurotransmissores e apoptose.

Portanto, o bom funcionamento dos canais de Ca^{2+} , que são amplamente distribuídos na membrana GRD é de suma importância (Abdulla *et al.*, 2001).

O GRD está envolvido em várias alterações fisiopatológicas relacionadas à dor, sejam elas de origem inflamatória, somática ou neuropática. Em recente revisão, sugere-se que o GRD é um importante alvo terapêutico para o tratamento da dor neuropática (Sapunar *et al.*, 2012). Na ocorrência de uma lesão de nervo periférico, os NSPs presentes no GRD sofrem alterações funcionais, o que gera descargas ectópicas e contribui para o desenvolvimento da dor neuropática (Wall *et al.*, 1983, Amir *et al.*, 1999, Sapunar *et al.*, 2005). Oscilações do potencial de membrana em níveis sublimiares estão aumentadas em uma lesão de nervo periférico e são associadas à descargas ectópicas no GRD, o que parece produzir sinais dolorosos (Amir *et al.*, 1999, Truini *et al.*, 2010). Também sabe-se que o GRD responde a liberação de mediadores inflamatórios na corrente sanguínea após uma lesão do nervo, potencializando a dor (Burchiel 1984).

Após uma lesão de nervo periférico, a atividade neural da GRD é intensamente modulada por uma cascata complexa de atividade glial e de células imunológicas (Scholz *et al.*, 2007). A liberação de moléculas inflamatórias destes tipos celulares pode levar a hipersensibilidade dos nociceptores (Julius *et al.*, 2001). As células gliais que circundam o núcleo neuronal se multiplicam em resposta ao stress neuroquímico. Essas células produzem citocinas e neurotrofinas, que por sua vez, contribuem para a manutenção dos estados de dor crônica (Znaor *et al.*, 2007). A liberação destes fatores neurotróficos parece exacerbar a alodinia (Zhou *et al.*, 2000). O fator de crescimento neural, uma das neurotrofinas que está elevada em tecidos inflamatórios, pode modificar o fenótipo do NSP, alterando a sua função e levando a dor persistente (Woolf 1996). A falta de barreira hematoencefálica no GRD facilita a infiltração desta citocinas, promovendo mecanismos inflamatórios da hiperexcitabilidade neuronal (Hu *et al.*, 2002).

Proliferação de células inflamatórias em torno da GRD após lesão do nervo envolve principalmente os macrófagos e linfócitos, que liberam

citocinas excitatórias, gerando atividade ectópica do neurônio e consequente dor neuropática (Hu *et al.*, 2002). Tem sido demonstrado que o fator de necrose tumoral α (FNT), uma citocina pró-inflamatória, pode também induzir a atividade ectópica do neurônio (Sorkin *et al.*, 1997). Além disso, a inflamação ao nível do GRD é importante no desenvolvimento da dor neuropática (Li *et al.*, 2011). São comuns após uma lesão de nervo periférico alterações da transcrição nos neurônios do GRD, que levam a expressão de genes aberrantes, bem como a alterações epigenéticas (Guha *et al.*, 2016).

Uma rede intrincada de diferentes canais iônicos presentes nos neurônios nociceptivos do GRD são responsáveis pelo potencial de repouso da membrana (Du *et al.*, 2014). Alterações nos canais excitatórios de Na^+ , nos canais restauradores dos potenciais de membrana de K^+ e nos canais de transmissão sináptica de Ca^{2+} podem gerar uma frequência aumentada de PAs (Guha *et al.*, 2016). Canais de íons Na^+ estão associados a excitabilidade aumentada em células C do GRD. Demonstrou-se um aumento de excitabilidade de células C após lesão do nervo em ratos, mais provavelmente associado a um mecanismo ligado ao canal de Na^+ (Zhang *et al.*, 1997). De fato, subtipos de canais de Na^+ parecem ter mecanismos distintos de hiperexcitabilidade. Após lesão completa do axônio, há um aumento do mRNA do canal de Na^+ tipo III, que normalmente não é expresso por neurônios do GRD maduros (Waxman *et al.*, 1994). O aumento de canais $\text{Na}_v1.3$ no GRD foi descrito após a lesão de nervo periférico e está associado a descargas espontâneas (Hains *et al.*, 2003). Mediadores inflamatórios amplificam correntes ressurgentes nos canais de sódio $\text{Na}_v1.6$, aumentando a excitabilidade no GRD (Tan *et al.*, 2014). Neurônios com aumento da excitabilidade no GRD devido à alteração funcional do canal de sódio $\text{Na}_v1.7$ têm sido associado a dor neuropática e estes mesmos canais causam mudanças funcionais no processamento sensorial após uma lesão de nervo periférico (Faber *et al.*, 2012, Fukuoka *et al.*, 2015). Canais $\text{Na}_v1.8$ e $\text{Na}_v1.9$ estão aumentados após lesão inflamatória do nervo e envolvidos na maior excitabilidade neuronal no GRD (Guha *et al.*, 2016). Mutações de subtipos de canais $\text{Na}_v1.8$ podem contribuir para a hiperexcitabilidade nos

neurônios do GRD (Han *et al.*, 2014). Modelo de lesão radicular por hérnia discal em ratos mostrou aumento de canais $\text{Na}_v1.7$ e $\text{Na}_v1.8$ com potencialização das correntes de Na^+ em neurônios do GRD (Yan *et al.*, 2016). Limiares diminuídos de PAs em neurônios do GRD com aumento espontâneo de PAs também foram observados em um estudo com ratos após ligadura do nervo ciático, sugerindo que o corpo celular do GRD é a fonte desta atividade anormal (Study *et al.*, 1996). O estado de hiperexcitabilidade que proporciona disparo neuronal espontâneo ou patológico pode estar ligado ao acúmulo de proteínas nos canais Na^+ (Devor *et al.*, 1993, Waxman *et al.*, 1999). Finalmente, a hiperexcitabilidade neuronal encontrada na dor neuropática de fato tem sido associada a hiperexpressão de canais de Na^+ (Devor *et al.*, 1993).

Canais de K^+ também estão envolvidos no desenvolvimento de dor neuropática, como visto em um modelo de lesão do nervo ciático com ratos (Kajander *et al.*, 1992). A perda ou disfunção de canais de K^+ promove hiperexcitabilidade e está associada a quadros de dor crônica, inclusive de dor neuropática (Tan *et al.*, 2006, Du *et al.*, 2013). O comprometimento da homeostase do K^+ em células gliais pode exacerbar o desenvolvimento da dor (Takeda *et al.*, 2011). Uma família de canais de K^+ , os “canais M”, são um subtipo importante de canais de K^+ relacionados a dor neuropática, especialmente no sistema nervoso periférico. Os canais M estão consistentemente presentes no GRD, e têm um papel importante na nocicepção durante a dor neuropática. Terapias que têm como alvo estas subunidades, podem levar ao alívio da dor (Passmore *et al.*, 2003, Du *et al.*, 2017). Outra evidência deste papel é que a injeção de bloqueador de canais de K^+ no GRD produziu um efeito analgésico (Amir *et al.*, 1999). Em linha com estes dados, acredita-se que os canais M podem contribuir em parte para a filtragem dos PAs de alta frequência patológicos na junção T do GRD (Amir *et al.*, 1999). Diminuição da ação de vários genes de canais de K^+ após lesão de nervo periférico é ponto importante na dor neuropática (Du *et al.*, 2017).

Fluxos de íons Ca^{2+} por canais voltagem-dependentes são determinantes para a geração de PA por despolarizar a membrana e também por atuar como sinalizadores tipo segundo mensageiro, resultando em uma cascata bioquímica com liberação de neurotransmissores (Hogan 2010). Um dos principais mecanismos responsáveis pela hiperexcitabilidade do GRD é a perda deste influxo de íons Ca^{2+} que ocorre após lesão de nervo periférico (Hogan *et al.*, 2000, McCallum *et al.*, 2006, Lirk *et al.*, 2008). Esta alteração está relacionada com a passagem de descargas de alta frequência da periferia em direção ao SNC. Adicionalmente há aumento de subunidades de canais de Ca^{2+} relacionadas a nocicepção, o que potencializa a hiperexcitabilidade (Gemes *et al.*, 2009, Feldman *et al.*, 2013).

A função de filtragem de descargas aberrantes que ocorre normalmente na junção T dos neurônios do GRD é prejudicada na dor neuropática (Luscher *et al.*, 1994). Normalmente, a junção T atua como um filtro de passa-baixa que diminui a frequência de disparos oriundos da periferia para o SNC (Luscher *et al.*, 1994). Um modelo computacional para neurônios do GRD assinalou que uma hiperpolarização artificial da junção em T interfere com a transmissão de PAs, e que os compartimentos somáticos e peri somáticos dos neurônios nociceptivos filtram fortemente os estímulos periféricos e desta forma bloqueiam os PAs de alta frequência (Du *et al.*, 2014). Na dor neuropática periférica, a filtragem é parcialmente interrompida nos neurônios tipo C, levando a maior taxa de descargas da periferia para a zona de entrada da raiz dorsal (DREZ) e o SNC. Em conjunto essas alterações contribuem para a geração de dor (Gemes *et al.*, 2013).

Noradrenalina, um neurotransmissor excitatório, pode alterar a fisiologia GRD devido à sensibilidade simpática do GRD nos estados de dor crônica. A sensibilidade a noradrenalina pode levar o NSP no GRD a desenvolver PAs espontâneos. Além disso, após uma lesão de nervo periférico, a noradrenalina influencia o disparo neuronal do fibras A e C sensibilizadas através do aumento de α -2-adrenoceptores, especialmente quando há atividade espontânea do neurônio. A atividade neuronal simpática

anormal pode estar associada com dor cutânea e hiperalgesia (McCallum *et al.*, 2006, Gemes *et al.*, 2013). Finalmente, a inervação simpática do GRD pode, após lesões do sistema nervoso, desempenhar um papel na dor neuropática (Gemes *et al.*, 2013). Ademais, esse mecanismo contribui para exemplificar o papel dos inibidores de recaptação de noradrenalina no controle da dor.

3.4 AVALIAÇÃO DA DOR NEUROPÁTICA

3.4.1 Questionários de triagem

Os questionários de triagem tem por objetivo identificar pacientes com dor neuropática. Estes são padronizados e projetados para reconhecer as características de dor associadas com a lesão dos sistema somato-sensitivo (como por exemplo sensações de queimação, choque elétrico e agulhada). Em comparação com escalas unidimensionais da dor, tal como a escala visual analógica, os questionários de rastreio avaliam síndromes de dor neuropática em maior detalhe. Identificar a dor neuropática é importante para que se possa selecionar a abordagem correta, que inclui tratamentos clínicos, terapia farmacológica ou procedimentos cirúrgicos. Entre os questionários de triagem mais utilizados na literatura médica temos o *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LEEDS), o *Neuropathic Pain Questionnaire*, o *Douler Neuropatique en 4 Questions* (DN4), o *PainDETECT* e o *ID Pain*. Nos estudos de validação estes questionários apresentaram uma sensibilidade entre 67 e 85 % e uma especificidade de 74 a 90% para discriminar dores neuropáticas de não neuropáticas. Apesar de seu uso disseminado, estes questionários têm uma utilidade maior no diagnóstico para não especialistas, sendo utilizados também por alguns centros de referência (Attal *et al.*, 2018). A taxa de diagnóstico incorreto no uso destes questionários está entre 10 e 20% (Haanpaa *et al.*, 2011).

3.4.2 Questionários de avaliação

Os questionários de avaliação tem por objetivo quantificar através de escalas categóricas ou numéricas os sintomas da dor neuropática. Os mais utilizados na prática médica são o *Neuropathic Pain Scale (NPS)*, o *Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)*, o *McGill Short-Form (McGill)* e o *Pain Quality Assessment Scale*. Estes questionários são baseados em descritores sensitivos quase sempre combinados com sintomas associados. Na prática, seu uso ajuda na caracterização da natureza dos sintomas de pacientes com dor neuropática, o que pode ser utilizado como informação útil na avaliação da eficácia de tratamentos em avaliações de seguimento. Estes dados podem ajudar também na identificação de mecanismos associados a dor em questão, por permitir a avaliação do perfil sensitivo individual de cada paciente (Attal *et al.*, 2018).

3.4.3 Exame clínico

O exame clínico tem como objetivo confirmar ou excluir uma lesão do sistema somato-sensitivo que esteja em conformidade com a história de lesão ou doença deste sistema obtida na anamnese. Exame neurológico completo incluindo avaliação motora, sensitiva e autonômica deve ser sempre realizado. O exame sensitivo deve incluir avaliação à beira do leito: I) da sensibilidade profunda: palestesia e artrestesia, II) da sensibilidade superficial: tato fino e protopático, temperatura (calor e frio), e dor (algesia), III) do processamento central: interpretação da textura, da forma do objeto, direção do estímulo na pele, e discriminação de dois pontos. O examinador deve procurar por sinais de alerta como hipo ou hiperestesia, hiperpatia, alodinia e disestesia. Se existir uma área dolorosa, esta deve ser comparada com o lado contralateral homólogo. O exame clínico deve ser sempre realizado previamente a testes mais sofisticados (Haanpaa *et al.*, 2011).

3.4.4 Avaliação da intensidade da dor

A escala visual analógica (EVA), a escala visual numérica (EVN) e escalas de avaliação verbal (EAV) são as escalas de dor mais comumente usadas na literatura (Haanpaa *et al.*, 2011). Outras escalas podem ser usadas para crianças e pessoas analfabetas e se baseiam no uso de faces, possuindo correspondência com a EVA ou a EVN (Bieri *et al.*, 1990).

3.4.5 Avaliação psicológica

A influência de fatores psicológicos em pacientes com dor crônica é inegável e identificar esses fatores ajuda a otimizar a abordagem ao paciente. Escalas de avaliação do sono, humor e ansiedade tem sido propostas como auxiliares para este fim. As escalas que avaliam depressão estão entre as mais estudadas em pacientes com dor crônica. As mais comumente utilizadas são *Profile to Mood States*, *Beck Depression Inventory* (Escala de Depressão de Beck), *Zung Depression Scale* e *Hospital Anxiety and Depression Scale*. A Escala de Depressão de Beck (BDI) tem recomendação nível A para avaliar sintomas depressivos (Haanpaa *et al.*, 2011).

3.4.6 Avaliação de incapacidade relacionada a dor neuropática

Medidas de incapacidade são implementadas como uma evidência indireta de desfecho durante a terapia para dor crônica. Está bem estabelecido que a dor neuropática crônica interfere com o funcionamento físico e psicológico dos pacientes. Incapacidade é definida como uma "condição física ou mental que limita os movimentos, sensações ou atividades de uma pessoa" (Haanpaa *et al.*, 2011). Questionários que medem a incapacidade comumente utilizados incluem o *Sickness Impact Profile* e o *Sheehan Disability Scale*. Alguns questionários para medir a incapacidade foram especificamente concebidos para dor neuropática. O Inventário Breve da Dor (BPI) e o Índice de Incapacidade Relacionada a Dor

(PDI) são recomendados para avaliar pacientes com dor neuropática (nível A). Outros foram concebidos para condições específicas como o *Oswestry Disability Index* para dor lombar com componente neuropático e o *Dallas Pain Questionnaire* ou também o *Japanese Orthopedic Association Scale* para dor lombar (Haanpaa *et al.*, 2011).

3.4.7 Avaliação da qualidade de vida (QV)

Qualidade de vida (QV) relacionada a saúde é uma importante medida que traduz o impacto da doença no status físico, psicológico e social do paciente. Medidas de QV genéricas são escalas ou questionários que avaliam elementos comuns de saúde, bem-estar e funcionalidade. QV é geralmente avaliada como uma medida indireta da eficácia de um tratamento para a dor crônica. Existe uma estreita associação entre dor neuropática crônica e QV reduzida, mesmo que não haja correlação direta entre diminuição da intensidade da dor e a melhora na QV. Sabe-se que a dor neuropática tem um impacto negativo maior na QV do que a não-neuropática (Jensen *et al.*, 2007, Smith *et al.*, 2012). O questionário SF-36 (Brazier *et al.*, 1992) é recomendado pela iniciativa de métodos, medição e avaliação da dor em ensaios clínicos (IMMPACT) (Dworkin *et al.*, 2005). Diretrizes recentes também recomendam o SF-36 ou o questionário *EuroQol five-dimensions* (EQ-5D) para avaliar a QV em pesquisas clínicas (Haanpaa *et al.*, 2011).

3.4.8 Testes sensitivos quantitativos (TSQ)

Os TSQ correspondem a uma série de testes psicofísicos padronizados com a função de detectar doenças de sistema somato-sensitivo e quadros de dor em geral. São realizados com a utilização de estímulos calibrados e limiares de detecção subjetivos para cada um destes estímulos aplicados (Rolke *et al.*, 2006). Devem ser realizados por investigadores treinados, seguindo um protocolo rígido e sistematizado. Informações detalhadas sobre cada teste são fornecidas ao paciente

oralmente antes do início dos exames. Esta bateria de testes permite avaliar a função de fibras do tipo A β , A δ e C. O protocolo utilizado atualmente é o recomendado pelo grupo de pesquisa alemão para o estudo da dor neuropática, que tem sido empregado mundialmente desde 2002 (Mucke *et al.*, 2016). O método de limites e o método de níveis são empregados para determinar os limiares sensitivos, sendo empregado um ou outro a depender do tipo de teste. A bateria de exames consiste de 7 testes individuais que avaliam um total de 13 parâmetros. Estes têm como objetivo determinar e quantificar a função do sistema somato-sensitivo, bem como determinar propriedades nociceptivas e não nociceptivas dos sistemas nervoso central e periférico (Zaslansky *et al.*, 1998, Baron *et al.*, 2012). Os testes aplicados são detalhados abaixo:

Testes Térmicos

São realizados para avaliação de fibras A δ e C. Para tanto é utilizado aparelho específico para produção de estímulos de calor e frio ligados a um computador. São determinados 4 limiares básicos: Frio (F), Calor (C), Dor Relacionada ao Frio (DRF) e Dor Relacionada ao Calor (DRC). O aparelho possui um limite de temperaturas de segurança de 0 grau a 50 graus Celsius, a fim de evitar queimaduras. A temperatura de início é de 32 graus que pode aumentar ou diminuir a uma taxa de 1 grau/segundo. Os limiares são calculados por uma média aritmética obtida a partir de três séries de cada parâmetro.

Limiar de detecção mecânica

Este teste é realizado com uso de um conjunto de filamentos de von Frey, com gradações de pressão entre 0,25 a 512 mN. A duração do contato com a pele deve durar aproximadamente 2 segundos. Este estímulo ativa preferencialmente os mecanorreceptores de baixo limiar, testando desta forma as fibras A β . O limiar de detecção tátil mecânica é calculado pela média aritmética de 5 séries acima e 5 séries abaixo do limiar, pelo método de níveis.

Limiar de dor mecânica

Este teste é realizado para determinar o limiar da dor mecânica com uso de estimuladores mecânicos com ponta tipo agulha romba. As intensidade de pressão aplicadas variam de 8 a 512 mN, com diâmetro da ponta de 0,25mm. As agulhas devem ser aplicadas perpendicularmente a pele e ter um contado com a pele variando de 1 a 2 segundos. Este teste avalia as fibras A δ e C. O limiar de detecção dolorosa mecânica é calculado pela média aritmética de 5 séries acima e 5 séries abaixo do limiar, pelo método de níveis.

Funções de estímulo e resposta – sensibilidade mecânica a dor e alodinia mecânica dinâmica

A fim de determinar a sensibilidade mecânica a dor e a possível presença de alodinia mecânica, são utilizados quatro tipos de estímulos: estímulo doloroso mecânico com ponta romba (como no teste de limiar de dor mecânica); estímulo tátil leve com bastão de algodão (Q-tip); estímulo tátil leve com um pincel de pressão controlada e um estímulo tátil leve com um chumaço pequeno de algodão. Todos estes estímulos são aplicados numa sequência pré-determinada, utilizando uma escala de gradação numérica da dor (0=nenhuma dor a 10=pior dor imaginável). As forças de pressão aplicadas são as mesmas utilizadas no teste de dor mecânica para os estimuladores de ponta romba, 3 mN para o chumaço de algodão, 100 mN para o bastão de algodão (Q-tip) e 200 a 400 mN para o pincel padronizado. São aplicados 50 estímulos de uma forma pseudo-randomizada (15 estímulos táteis e 35 estímulos dolorosos). Sensibilidade mecânica a dor é calculada pela média geométrica de todos os valores individuais dos estímulos dolorosos e a alodinia mecânica dinâmica é determinada pela média geométrica de todos os estímulos táteis. Estes testes avaliam as fibras A δ e C.

Razão de somação temporal (fenômeno de hiperpatia)

O aumento progressivo na descarga do potencial de ação às estimulações repetidas é conhecido como o fenômeno de hiperpatia. Este é causado por uma somação temporal, que aumenta a resposta dos neurônios de amplo espectro dinâmico (NAED) quando estímulos de fibras tipo C estão presentes por mais de 3 segundos. Para este teste é empregado o estimulador mecânico de ponta romba com pressão de 256 mN. Para uso na face é utilizado a agulha com pressão de 128 mN. Para determinar o fenômeno de hiperpatia a sensibilidade da pele a um estímulo único é comparada com a sensibilidade de uma série de 10 estímulos consecutivos. A frequência de aplicação dos estímulos deve ser de 1 Hz. O sujeito então determina um escore de 0=nenhuma dor a 10=pior dor imaginável para o estímulo único e ao final da série de estímulos. Esta sequência de estímulo único e série de 10 estímulos é aplicada 5 vezes. A razão de somação temporal é calculada pela média de percepção da dor da série de estímulos dividida pelo estímulo individual. Este teste avalia as fibras A δ e C.

Limiar de detecção de vibração

Este teste determina o limiar de vibração com o uso de um diapasão de Rydel-Seiffer, calibrado a uma frequência de vibração de 64 Hz com uma escala de gradação de vibração de 1 a 8. Este diapasão deve ser aplicado preferencialmente sobre uma proeminência óssea e o sujeito deve indicar verbalmente quando não sentir mais a sensação de vibração. Neste momento é anotado o valor da escala visualizada no diapasão. A média aritmética de uma série de 3 limiares origina o limiar de vibração. Este teste avalia as fibras A β .

Limiar de dor por pressão

A determinação do limiar doloroso causado por pressão é realizado com uso de um algômetro de pressão. Este aparelho tem uma ponta de borracha romba de aproximadamente 1 cm de diâmetro, de modo que uma pressão de 0 a 2000 kPa possa ser aplicada na pele. A pressão é aplicada a uma taxa de incremento constante de 0,5 kg/cm²s (50 kPa/s). O limiar de dor

por pressão é então calculado pelo média aritmética de três medidas consecutivas. Este teste avalia as fibras A δ e C.

Os limiares dos parâmetros dos TSQ tem diferenças de acordo com a região avaliada, que tendem a ser menores na região da face e maiores nas mãos e pés. Para análise de áreas específicas podem ser utilizadas publicações com dados normativos para cada região específica (Rolke *et al.*, 2006). Estes valores também são diferentes de acordo com os sexos, sendo o sexo feminino mais suscetível a limiares mais baixos que o masculino. A variabilidade interindividual entre lado direito e esquerdo é bastante pequena, o que garante a estabilidade do método. Os limiares tendem a aumentar de acordo com o aumento da idade (Mucke *et al.*, 2016). A utilização de comparação de lado acometido por doença com lado sadio torna-se a primeira opção em caso de neuropatia unilateral de qualquer natureza (Maier *et al.*, 2014). Recentemente, houve uma associação entre diferentes perfis sensitivos avaliados por TSQ e possíveis mecanismos distintos de dor neuropática (Baron *et al.*, 2017).

3.4.9 Biópsia de pele

A biópsia de pele é utilizada para avaliar a inervação da epiderme. É o método mais sensível para diagnóstico de neuropatia de fibras finas. Apesar disso a relação entre biópsia de pele e dor neuropática permanece não esclarecida (Colloca *et al.*, 2017). Sua utilização é indicada em pacientes com suspeita de disfunção de fibras finas através da determinação da densidade de fibras (nível B) (Haanpaa *et al.*, 2011).

3.4.10 Microscopia corneana confocal

Pacientes com neuropatia periférica podem ser avaliados por esta técnica. Seu objetivo é quantificar lesões das fibras nervosas da córnea. Tem como desvantagem seu alto custo e disponibilidade reduzida a alguns

centros de pesquisa. Nenhum estudo mostrou relação entre este método e dor neuropática (Colloca *et al.*, 2017).

3.4.11 Potenciais Evocados a Laser (PELs)

Potenciais evocados (PEs) refletem a atividade elétrica cortical relacionada a um estímulo (ou seja, a soma dos potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios em neurônios corticais) medido através de eletroencefalograma (EEG) e representados graficamente como picos e deflexões. PEs são classificados de acordo com seu tempo de ocorrência em relação ao estímulo inicial (latência), sua polaridade (positiva ou negativa) e sua magnitude (amplitude). Assim, PEs relacionados à dor representam a resposta neuronal a um estímulo doloroso e podem ser usados para detectar e analisar a função neuronal (Madsen *et al.*, 2014).

O uso do calor radiante emitido por um laser para ativar seletivamente as fibras de dor foi descrito pela primeira vez em 1975 (Mor *et al.*, 1975). Nos primeiros relatos sobre esta técnica publicados, foi utilizado um laser de gás carbônico (CO₂), que é categorizado no espectro infravermelho e tem comprimento de onda de 10,6 µm. A densidade total da energia liberada por este laser varia de acordo com o diâmetro de feixe e a duração de estímulo. A taxa de refletância do laser de CO₂ na pele é de menos de 2%, o que é necessário para a obtenção de uma resposta evocada cortical (Hardy *et al.*, 1980).

Em 1976, o mesmo grupo de pesquisa utilizou pulsos de laser de curta duração (na faixa dos ms) acoplado a um sistema de EEG (Carmon *et al.*, 1976). Todos os sujeitos expostos a uma média de 20 a 50 estímulos dolorosos tiveram respostas evocadas extremamente semelhantes. O componente mais proeminente foi gravado a partir eletrodo Cz ligado aos lóbulos das orelhas e sua morfologia era o de uma onda negativa, seguida por uma onda positiva (Carmon *et al.*, 1976). Quanto maior a intensidade do estímulo doloroso, maiores as amplitudes de pico a pico. Estes potenciais surgiam apenas quando os estímulos de fato provocavam dor. Sensações

de calor que não eram interpretadas como dolorosas não produziam resposta alguma.

Em 1978, foi publicado o primeiro estudo abordando o significado clínico dos PELs (Carmon *et al.*, 1978). Houve uma correlação significativa entre a intensidade de dor referida e as amplitudes dos PELs obtidos. Na verdade, os autores concluíram que os PELs mediam a intensidade da dor de forma objetiva. A amplitude dos PELs estava significativamente correlacionada com os escores de avaliação de dor dos indivíduos. Estes resultados estabeleceram os PELs como um método neurofisiológico que avalia a experiência da dor (Carmon *et al.*, 1980).

O laser de CO₂ ativa seletivamente as fibras lentas e finas de condução (tipo A δ e C) (Bromm *et al.*, 1984). Um estudo de análise de componentes dos PELs mostrou que a resposta final, proveniente de um estímulo sobre o dermatomo do nervo radial esquerdo, provocou uma onda de morfologia negativa-positiva sobre o eletrodo Cz referenciado aos lóbulos da orelha com latências de 235 e 380 ms respectivamente e uma amplitude pico-a-pico de 16 μ V (Bromm *et al.*, 1987). Uma onda positiva mais lenta com amplitude de 8 μ V também foi gravada aproximadamente aos 1300 ms, quando foi utilizado um paradigma para bloquear as fibras A β . Esta abordagem resultou em duas respostas independentes para dois padrões distintos de sensações de dor. O componente precoce representaria a ativação de fibras A δ (dor rápida), enquanto o componente tardio estaria supostamente relacionado com a ativação de fibras C (dor lenta). O componente precoce foi nomeado N240/P370 e o componente tardio N1050/P1250 (Bromm *et al.*, 1987). No entanto, outro estudo identificou quatro componentes adicionais: N200, o P320, o N500 e o P800 (Kakigi *et al.*, 1989). Quanto maior foi a intensidade da dor subjetiva, maior foi a amplitude da onda P320, que foi máxima no eletrodo Cz. Isquemia induzida por torniquete sobre a parte superior do braço durante 30 minutos diminuiu gradualmente a amplitude dos PELs, a um nível que estes não pudessem ser detectáveis. A ausência do sinal se correlacionou com incapacidade do indivíduo para avaliar o estímulo como doloroso. Também, após um bloqueio

anestésico aplicado ao nervo ulnar, houve ausência de sensação de dor e, portanto, nenhum PEL foi detectado. Nesse estudo, apenas as ondas refletindo atividade A δ foram claramente identificadas. Além disso, nenhum PE foi detectado após estimulação tátil ou mecânica. Portanto, os autores concluíram que o componente P320 reflete uma resposta evocada específica que codificaria a intensidade da dor (Kakigi *et al.*, 1989).

Arendt-Nielsen (1988) testou indivíduos saudáveis para estabelecer limites térmicos seguros para a estimulação dolorosa evocada por laser. Na análise foram considerados a espessura da pele, temperatura da pele, cor da pele, sexo e refletância, bem como a duração do estímulo e o diâmetro do feixe de laser. A temperatura mais elevada da pele foi associada com menores limiares de dor. Ao aumentar a duração do estímulo houve um decréscimo logarítmico dos limiares sensitivos e de dor. Além disso, quanto menor o diâmetro do feixe de laser, menor o limiar da dor ou o limiar sensorial, contanto que a potência do laser fosse mantida constante (Arendt-Nielsen *et al.*, 1988). Não foram observadas diferenças para os limiares da dor quando consideradas diferentes pigmentações de pele. As mulheres apresentaram limiares de dor relativamente mais baixos, provavelmente devido a menor espessura da pele em comparação aos homens. Finalmente, a variabilidade interindividual foi baixa, sugerindo resultados reproduzíveis e confiáveis (Arendt-Nielsen *et al.*, 1988).

O tipo de pele também afeta o limiar da dor. A pele glabra tem um limiar de dor mais elevado em relação à pele com pelos. Além disso, um aumento de temperatura em qualquer tipo de pele reduziu a quantidade de energia necessária para provocar sensação dolorosa. Em conclusão, estímulos a laser de CO₂ estimulam seletivamente fibras aferentes primárias, em especial os receptores nociceptivos, provocando assim sensações dolorosas (Pertovaara *et al.*, 1988).

Atualmente, dois componentes principais dos PELs são obtidos: N1, que é uma onda negativa de pequena amplitude obtida das regiões temporais contralaterais ao local da estimulação com latência aproximada de

170 ms quando o estímulo for provocado no dorso da mão, e o complexo bifásico N2-P2, o componente que é máximo no vértice da cabeça (Cz) com latência de aproximadamente 236 ms para N2 e 315 ms para P2 também quando o estímulo for provocado no dorso da mão, e 275 ms para N2 e 361 ms para P2 quando o estímulo for provocado no pé (Truini *et al.*, 2005). O componente N2-P2 é a medida mais confiável e reprodutível em estudos (Madsen *et al.*, 2014).

Os PELs são o método de avaliação padrão-ouro para avaliar a neurofisiologia da dor e seus mecanismos fisiopatológicos (Bromm *et al.*, 1998, Haanpaa *et al.*, 2011). Os PELs podem ser usados para investigar doenças específicas que possam afetar o sistema nociceptivo (Treede *et al.*, 1988, Kakigi *et al.*, 1990, Bromm *et al.*, 1991, Treede *et al.*, 1991, Kakigi *et al.*, 1992, Agostino *et al.*, 2000, Cruccu *et al.*, 2001, Garcia-Larrea *et al.*, 2002, Spiegel *et al.*, 2003, Truini *et al.*, 2003). Num período posterior ao laser de CO₂, lasers de estado sólido (por exemplo, neodímio ítrio-alumínio-perovskita (YAP), facilitaram a aplicação do estímulo em qualquer região do corpo e também diminuíram as queimaduras superficiais não intencionais na pele (Spiegel *et al.*, 2000, Cruccu *et al.*, 2003).

Em 2004, a Federação Européia de Sociedades Neurológicas (FESN) publicou diretrizes para avaliação de dor neuropática (Cruccu *et al.*, 2004). Na época desta publicação, os estudos utilizando PELs somavam pouco mais de 100 artigos científicos. A revisão do grupo de autores atestou os PELs como o método neurofisiológico mais confiável para avaliar a integridade funcional das vias nociceptivas. Os PELs receberam grau B de recomendação para diagnosticar a dor neuropática periférica e central.

Um sistema de classificação clínica proposto para diagnosticar a dor neuropática incluiu os PELs como um dos principais testes complementares, reforçando sua relevância na investigação de dor neuropática (Treede *et al.*, 2008). PELs detectam qualquer anormalidade funcional da condução nas vias da dor, mesmo quando causadas por lesões mínimas do sistema somato-sensitivo (Cruccu *et al.*, 2008). Os PELs devem ser incluídos na

investigação de pacientes com dor crônica, particularmente em situações onde os testes clínicos são inconclusivos ou desconhece-se a doença causal (Haanpaa *et al.*, 2009, Pazzaglia *et al.*, 2009).

A revisão das orientações da FESN publicada em 2010, mostrou um aumento substancial no número de estudos de alta qualidade com PELs, melhorando do nível de recomendação de PELs para grau A (Lefaucheur *et al.*, 2004, Truini *et al.*, 2008, Truini *et al.*, 2009, Cruccu *et al.*, 2010). Uma segunda revisão publicada em 2011 pelo grupo de interesse em dor neuropática (NeuPSIG) da IASP também emitiu uma nota de nível de recomendação A para o uso de PELs na avaliação da funcionalidade das vias nociceptivas para fibras A δ (Haanpaa *et al.*, 2011).

Mais recentemente, Garcia-Larrea propôs que uma “fotografia fisiológica” com o uso de métodos neurofuncionais (por ex. PELs) é altamente relevante, possibilitando estratégias otimizadas de manejo terapêutico (Garcia-Larrea 2012). O diagnóstico definitivo de dor neuropática necessita de pelo menos um teste de confirmação objetivo, demonstrando a existência de lesão ou doença que afete o sistema somato-sensitivo (Finnerup *et al.*, 2016). Os PELs podem determinar melhor do que qualquer outra ferramenta tal alteração. PELs anormais obtidos de uma região dolorosa devem ser interpretados como uma assinatura eletrofisiológica de dor neuropática (Garcia-Larrea 2012). Estudo de Valeriani (2012) também destacou o papel dos PELs em identificar os mecanismos fisiopatológicos de subtipos de dor neuropática (Valeriani *et al.*, 2012).

Em conclusão, os PELs são o método mais avançado e confiável para avaliar a integridade funcional das vias da dor e podem também ser utilizados para estudar a modulação e a sensação de dor (Matre *et al.*, 2014, La Cesa *et al.*, 2015, Mainka *et al.*, 2015).

3.5 TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA

Desde a antiguidade, tratamentos para a dor crônica tem sido descritos. Na Grécia antiga, o mais antigo registro escrito sobre o tratamento da dor está contido nos poemas épicos de Homero. Tratava-se do uso de uma substância com o nome nepente, que significa “o que leva o sofrimento embora”, e que provavelmente se tratava de ópio (Robson 1999). Hipócrates, o pai da medicina moderna e o primeiro médico a separar a doença da religião acreditava no equilíbrio dos 4 humores (sangue, fleuma, bile amarela e bile negra) como remédio para tratar a dor (Fradelos *et al.*, 2014). Sabe-se também do uso do peixe elétrico bagre do Nilo como tratamento para algumas formas de dor crônica na época do antigo Egito (El-Ansary 1989). Na medicina moderna, a decisão terapêutica é norteadada em grande parte pelos níveis de evidência relacionados a uma determinada intervenção. O grau do nível de evidência é determinado levando-se em consideração a qualidade metodológica de determinado estudo em termos de desenho, validação e aplicabilidade (ex. evidência nível I é relacionada a ensaios clínicos randomizados com N amplo e resultados claros). A partir desta análise são designados os graus de recomendação para cada intervenção específica (ex. grau A de recomendação é sustentado por nível de evidência I) (Burns *et al.*, 2011). Maneiras objetivas de medir o efeito de uma intervenção ou droga no tratamento da dor crônica incluem o tamanho do efeito (potência analgésica), a eficácia e o número necessário a tratar (NNT).

3.5.1 Tratamento farmacológico

O tratamento farmacológico para as dores crônicas é substancialmente complexo e inclui diferentes classes de drogas com mecanismos de ação distintos. Para as dores de origem neuropática, algumas classes de drogas são utilizadas há muitas décadas, como os neurolépticos (Sadove *et al.*, 1955), os antidepressivos tricíclicos (Paoli *et al.*, 1960) os anticonvulsivantes

(Blom 1963) e os agentes bloqueadores da atividade simpática (Hannington-Kiff 1974). Uma série diretrizes e artigos de revisão analisando o tratamento farmacológico da dor neuropática crônica já foram publicados na literatura (Baron *et al.*, 2010, Szczudlik *et al.*, 2014, Wong *et al.*, 2014, Finnerup *et al.*, 2015, Gilron *et al.*, 2015, Deng *et al.*, 2016, Mu *et al.*, 2017), e o NNT de cada composto também foi calculado (Tabela 2) (Finnerup *et al.*, 2015).

Tabela 2 - Número necessário a tratar (NNT) de cada classe de drogas para tratamento farmacológico da dor neuropática crônica. Intervalo de confiança de 95% (IC 95%) (modificado de Finnerup *et al.*, 2015.)

Classe de medicação	NNT (IC 95%)
Antidepressivos tricíclicos	3,6 (3,0-4,4)
Inibidores da receptação da serotonina e noradrenalina	6,4 (5,2-8,4)
Pregabalina	7,7 (6,5-9,4)
Gabapentina	7,2 (5,9-9,1)
Tramadol	4,7 (3,6-6,7)
Opióides fortes	4,3 (3,4-5,8)
Capsaicina 8%	10,6 (7,4-18,8)
Toxina botulínica A	1,9 (1,5-2,4)

3.5.1.1 Anti-inflamatórios não esteroidais

Para as dores crônicas predominantemente nociceptivas os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são considerados como de primeira linha. Atuam inibindo a enzima ciclo-oxigenase e tem como mecanismo associado a prevenção de hiperalgesia mediada por prostaglandinas. Podem ser inibidores não seletivos da ciclo-oxigenase 2 (ex. Ibuprofeno, Naproxeno, Diclofenaco ou Ácido Acetilsalicílico), ou seletivos (ex. Celecoxibe). As principais indicações são doenças que levam a dor aguda como a artrite, gota, lesão tecidual aguda, dor associada ao câncer, doenças

inflamatórias e dores de origem musculoesquelética. Mesmo sem serem consideradas droga de escolha na dor neuropática, esta classe de fármacos está presente em 18 a 47% das prescrições (Vo *et al.*, 2009). No entanto, não há evidência suficiente para recomendar ou contraindicar seu uso na dor neuropática (Moore *et al.*, 2015).

3.5.1.2 Anti-inflamatórios esteroidais

Os anti-inflamatórios esteroidais também são muito utilizados em dores crônicas tanto por via oral quanto por via injetável. São drogas com ação anti-inflamatória potente e imunomoduladoras. Seus principais mecanismos de ação são a trans-repressão de sequência de genes pró-inflamatórios (Mao 2005), trans-ativação de uma cascata de genes anti-inflamatórios (Stahn *et al.*, 2008) e ação mediada por efeitos não transcricionais, como estabilização da membrana celular e diminuição da nocicepção (Groeneweg *et al.*, 2011). No entanto, quando administrados por via oral, tem seu uso mais restrito, especialmente para tratamento de dores relacionadas a doenças inflamatórias crônicas como a artrite reumatóide, a polimialgia reumática ou a dermatomiosite. O uso de corticoides orais não parece ter efeito em dores lombares e radiculares (Chou *et al.*, 2017). Os corticoides por via injetável são muito utilizados como droga adjuvante para bloqueios neurais em toda extensão da coluna vertebral, por via foraminal ou epidural, injeções articulares, facetárias e em bursas e também para injeções de pontos musculares dolorosos (Manchikanti *et al.*, 2018). Não há consenso sobre qual tipo de corticoide (particulado ou não particulado) seria o mais efetivo (Kennedy *et al.*, 2014). O uso anti-inflamatórios esteroidais orais para tratamento da dor neuropática crônica não é recomendado por nenhum dos consensos atuais apesar de seu uso ser efetivo e recomendado em algumas situações clínicas.

3.5.1.3 Antidepressivos

O uso de antidepressivos tricíclicos (ex. Amitriplina e Nortriptilina) e dos antidepressivos recaptadores seletivos da serotonina e noradrenalina (ex. Duloxetina e Venlafaxina) para o manejo da dor neuropática crônica é

considerado como de primeira linha no tratamento farmacológico (Gilron *et al.*, 2015, Deng *et al.*, 2016, Colloca *et al.*, 2017, Mu *et al.*, 2017). O mecanismo de ação dos antidepressivos tricíclicos está relacionado a inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina, ao bloqueio da hiperalgesia mediada por agonistas do NMDA e ao bloqueio de canais de sódio (Jensen *et al.*, 2009). A ação analgésica dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina é diminuir a recaptação de ambos na sinapse neuronal, sendo seu efeito independente da ação antidepressiva, o que ocorre num regime de dose mais baixo que o utilizado para o tratamento da depressão (Sullivan *et al.*, 1992). Finalmente, a ação analgésica de ambos os tipos de antidepressivos parece estar também diretamente relacionada a sua ação em mecanismos de controle da modulação descendente inibitória e a ação em β_2 adrenoreceptores (Yalcin *et al.*, 2009, Colloca *et al.*, 2017). A qualidade de evidência para uso no tratamento de dor neuropática crônica em adultos dos antidepressivos tricíclicos é moderada com número necessário a tratar (NNT) de 3,6 (3,0-4,4) e dos receptores seletivos da serotonina e noradrenalina é alta com NNT de 6,4 (5,2-8,4) (Finnerup *et al.*, 2015).

3.5.1.4 Antiepilépticos

Os antiepiléticos da classe dos gabapentinóides (ex. Pregabalina e Gabapentina) são assim como os antidepressivos considerados fármacos de primeira linha para tratamento da dor neuropática crônica (Gilron *et al.*, 2015, Deng *et al.*, 2016, Colloca *et al.*, 2017, Mu *et al.*, 2017). Outros antiepiléticos como a Lamotrigina e a Lacosamida são menos eficazes e consideradas drogas de quarta linha (Mu *et al.*, 2017). Os gabapentinóides atuam pela redução do influxo de íons Ca^{+2} nos terminais dos neurônios aferentes primários no corno posterior da medula espinhal levando a uma diminuição da sensibilização central (Jensen *et al.*, 2009). Há também evidências que eles atuem complementarmente na ativação de receptores gabaérgicos pré-sinápticos e receptores de K^+ (Sills 2006). A qualidade de evidência tanto para a Pregabalina quanto para Gabapentina é alta para seu uso na dor neuropática crônica em adultos com NNT de 7,7 (6,5-9,4) para Pregabalina e

7,2 (5,9-9,1) para Gabapentina (Finnerup *et al.*, 2015). Finalmente, a Carbamazepina e a Oxcarbazepina, antiepiléticos bloqueadores de canais de Na⁺ são as drogas de escolha para tratamento da neuralgia trigeminal (Di Stefano *et al.*, 2017).

3.5.1.5 Opióides

Os opióides são uma classe de drogas muito utilizadas na dor crônica em geral. A morfina é considerada o composto de referência e comparada as demais formulações (Ogura *et al.*, 2013). Podem ser utilizadas virtualmente por qualquer via de administração e a escolha do composto ideal deve se basear principalmente em seu tempo de ação e sua potência analgésica. Em geral, seu mecanismo de ação é obtido pela ativação dos receptores opióides *mu*, o que inibe a transmissão de estímulos nociceptivos dos neurônios aferentes primários para o corno dorsal da medula (Chahl 1996). O uso do composto Tramadol, um opióide fraco, é considerado como de segunda linha no tratamento da dor neuropática crônica (Mu *et al.*, 2017). Ele age principalmente como agonista fraco do receptor opióide *mu* e inibe a receptação de noradrenalina e serotonina, e outros efeitos parecem contribuir para sua ação analgésica (Minami *et al.*, 2015). A qualidade de evidência para o uso de Tramadol para pacientes com dor neuropática crônica é moderada com NNT de 4,7 (3,6-6,7) (Finnerup *et al.*, 2015).

Opióides de maior potência analgésica (ex. Oxicodona e Morfina) são consideradas drogas de terceira linha e a evidência para seu uso na dor neuropática crônica é moderada com NNT de 4,3 (3,4-5,8). Evidência para um composto mais recente, o Tapentadol é inconclusiva (Finnerup *et al.*, 2015). Apresentações por vias de administração alternativas como a Buprenorfina (disponível para via transdérmica ou por filme bucal) apresentam algumas vantagens. Porém não existe nível de evidência documentado para seu uso em dores neuropáticas crônicas (Fishman *et al.*, 2018).

3.5.1.6 Relaxantes musculares

Os relaxantes musculares são drogas utilizadas em dores crônicas de origem músculo-esqueléticas por deprimir reflexos centrais ou espinais e reduzir a hipertonia muscular (Pope *et al.*, 2017). Apesar de seu uso amplo, não há evidência estabelecida na dor neuropática crônica em nenhuma diretriz recente de tratamento. Na dor lombar crônica não há evidência suficiente para sua indicação, havendo apenas alívio efetivo da dor em casos de lombalgia aguda para os compostos Tizanidina, Ciclobenzaprina e Baclofeno (Abdel Shaheed *et al.*, 2017). Pode ser eficaz no tratamento clínico quando há associação entre dor neuropática e dor nociceptiva (ex. sd. Miofascial).

3.5.1.7 Patches analgésicos

Patches de uso transdérmico de compostos não opiáceos também são uma opção no tratamento da dor neuropática crônica. São consideradas drogas de terceira linha os compostos de Lidocaína a 5% e de Capsaicina a 8% (Finnerup *et al.*, 2015). Os patches de Lidocaína atuam por bloquear os canais de Na^+ não permitindo a passagem deste íon pela membrana celular, o que diminui descargas ectópicas (Jensen *et al.*, 2009). Seu uso está bem estabelecido para algumas síndromes de dor neuropática crônica como a neuralgia pós herpética e as lesões traumáticas de nervos periféricos mas a qualidade da evidência é baixa (Colloca *et al.*, 2017). A Capsaicina (componente ativo das pimentas tipo chili) a 8% atua por ativar o receptor TRPV1 nas fibras nociceptivas levando a sua dessensibilização e desativação (Jensen *et al.*, 2009). Apresenta bons resultados para neuralgia pós herpética e neuropatias periféricas. A qualidade da evidência é alta e seu NNT é de 10,6 (7,4-18,8) (Finnerup *et al.*, 2015).

3.5.1.8 Toxina botulínica

A toxina botulínica é uma neurotoxina potente e droga de terceira linha com um papel benéfico no tratamento da dor neuropática periférica (Finnerup *et al.*, 2015). Atua por inibir os receptores vanilóides o que inibe a

liberação do glutamato e substância P (Jensen *et al.*, 2009). Possui NNT de 1,9 (1,5-2,4) e a qualidade da evidência para seu uso é moderada (Jensen *et al.*, 2009, Colloca *et al.*, 2017).

3.5.1.9 Canabinóides

Os canabinóides são em geral derivados dos compostos 9-delta-tetrahydrocannabinol e cananabidiol. Este compostos são administrados através da mucosa oral por preparações em spray. Atuam por serem agonistas de receptores canabinóides inibindo a liberação pré-sináptica de neurotransmissores e neuropeptídeos; modulam a excitabilidade neuronal pós- sináptica; ativam as vias da dor inibitórias descendentes e reduzem a sinalização neuroinflamatória (Starowicz *et al.*, 2017). Foram utilizados com alguma efetividade em pacientes com dor crônica induzida por esclerose múltipla ou dor neuropática periférica com alodinia, apesar de alguns ensaios clínicos terem apresentado resultados negativos (Finnerup *et al.*, 2015, Colloca *et al.*, 2017). Recente revisão sistemática classifica a qualidade de evidência para seu uso de muito baixa a moderada e questiona a utilização pelo risco de potenciais efeitos colaterais (Mucke *et al.*, 2018).

3.5.1.10 Antipsicóticos

Drogas antipsicóticas típicas e atípicas tem sido utilizadas como adjuvantes no tratamento da dor neuropática crônica. Seu mecanismo de ação analgésico parece estar relacionado com propriedades antidopaminérgica, antagonismo serotoninérgico e antagonismo de adrenoreceptores α -2 (Schreiber *et al.*, 1999, Silberstein *et al.*, 2002, Seidel *et al.*, 2013). Revisão sistemática suporta seu uso como adjuvante na dor neuropática refratária, desde que sejam considerados seus potenciais efeitos colaterais, como sintomas extrapiramidais e sedativos (Seidel *et al.*, 2013).

3.5.1.11 Outras drogas

Outras classes de drogas podem ser utilizadas como adjuvantes nos tratamentos das dores crônicas, inclusive as neuropáticas. Estas incluem Acetaminofeno, simpaticolíticos, agonistas α -2 adrenérgicos, antagonistas

adrenérgicos, anti-histaminicos, antagonistas do NMDA, imunoglobulina G, benzodiazepínicos e anestésicos locais (Yong *et al.*, 2017).

3.5.2 Tratamento clínico

3.5.2.1 Psicoterapia

A psicoterapia tem se mostrado efetiva em muitos quadros de dor crônica, já vez que variáveis psicológicas são frequentemente relacionadas a dor (Carragee *et al.*, 2005). Estratégias incluem o uso de técnicas de educação para pacientes e familiares, terapia cognitiva comportamental, técnicas de meditação/relaxamento e tratamento de sintomas psicológicos concorrentes como ansiedade e depressão (Kerns *et al.*, 2011). O nível de evidência para tratamento psicológico da dor crônica é controverso e depende da doença analisada e do tipo de técnica aplicada (Marks *et al.*, 2005, Brox *et al.*, 2006, Eccleston *et al.*, 2013, Majeed *et al.*, 2018, Nicholls *et al.*, 2018). Para o tratamento da dor neuropática crônica a evidência é baixa (Colloca *et al.*, 2017).

3.5.2.2 Fisioterapia

A fisioterapia é outra estratégia conservadora utilizada para tratamento de dores crônicas. É empregada com mais frequência em quadros de dores músculo-esqueléticas tais como osteoartrite, fibromialgia, artrite reumatóide, dor lombar e dor miofascial. Em geral, a abordagem envolve mobilização passiva e exercícios específicos para melhorar a amplitude de movimento. Diversas modalidades de fisioterapia podem ser utilizadas em conjunto para otimizar o tratamento. Entre elas estão por exemplo, o calor úmido, a estimulação elétrica transcutânea, o laser de baixa intensidade, a crioterapia e o ultrassom. A qualidade da evidência no uso de fisioterapia para dores crônicas, mesmo apesar de seu uso bastante difundido, permanece baixa tanto para dores crônicas em geral quanto para dores do tipo neuropática (Colloca *et al.*, 2017, Geneen *et al.*, 2017).

3.5.2.3 Terapia Manual

A terapia manual ou manipulação espinhal é utilizada fundamentalmente nas dores relacionadas à coluna vertebral. Pode ser uma estratégia útil para dores cervicais e lombares assim como para dores musculares em geral e alguns tipos de cefaleias. Sua função é otimizar a mecânica corporal e melhorar a restrição ao movimento a fim de corrigir o balanço postural e maximizar a função (Wellington 2014). A qualidade da evidência permanece bastante limitada para dores lombares agudas (Paige *et al.*, 2017), e dores lombares crônicas após 6 e 12 meses de seguimento (Chou *et al.*, 2017). No entanto, a técnica de flexão-extensão foi capaz de melhorar a dor irradiada para membro inferior em pacientes com componente neuropático associado a dor lombar (Gudavalli *et al.*, 2006).

3.5.2.4 Acupuntura

A acupuntura, um método milenar originado da medicina oriental, se tornou bastante difundido na prática médica para tratamento da dor crônica. Nesta técnica, utilizam-se pequenas agulhas metálicas descartáveis aplicadas na pele em locais específicos, associadas ou não a aplicação simultânea de corrente elétrica (Wellington 2014). Seu uso tem sido estudado principalmente para tratamento da dor lombar crônica com resultados satisfatórios e melhora significativa no seguimento de curto prazo (Liu *et al.*, 2015). Também foi encontrado nível de evidência positivo do uso da acupuntura para o tratamento da dor oncológica (Hu *et al.*, 2016) e da dor cervical de origem muscular (Trinh *et al.*, 2016). Até o momento, não existe evidência suficiente para recomendar ou não o uso da acupuntura no tratamento da dor neuropática crônica (Ju *et al.*, 2017).

3.5.2.5 Outros

Existem ainda outros métodos conservadores e que apresentam nível de evidência inconclusivo no tratamento da dor crônica. Estes incluem a massagem e seus diferentes métodos (*petrissage*, *effleurage*, compressão, tapotagem e vibração), métodos derivados da acupuntura (acupressão e reflexologia), aromaterapia, yoga e hipnose (Wellington 2014). Tratamentos

considerados como alternativos ou complementares parecem ter pouco efeito no tratamento da dor neuropática crônica e devem ser melhor avaliados por estudos mais sólidos e ensaios clínicos randomizados (Pittler *et al.*, 2008, Mishra *et al.*, 2015).

3.5.3 Tratamento cirúrgico

3.5.3.1 Técnicas ablativas

O tratamento cirúrgico ou invasivo da dor crônica, incluindo a dor neuropática tem sido uma opção válida há mais de 1 século. As técnicas ablativas foram as que surgiram inicialmente nesta modalidade de tratamento. A teoria que originou estas técnicas está baseada na interrupção das vias dolorosas em determinados níveis do sistema nervoso ou lesão de estruturas relacionadas a origem ou manutenção da dor. A primeira cirurgia moderna para dor crônica descrita foi uma cordotomia realizada no ano de 1912 (Spiller *et al.*, 1912) . Após, seguiu-se a mielotomia comissural em 1927 (Armour 1927), a talamotomia em 1949 (Hécaen *et al.*, 1949), a tractotomia do núcleo espinotalâmico mesencefálico em 1962 (Spiegel *et al.*, 1962), a lesão seletiva da raiz dorsal em 1974 (Sindou *et al.*, 1974) e a lesão da inserção radicular dorsal em 1976 (Nashold Jr 1976).

Na medicina moderna, várias técnicas invasivas ablativas percutâneas ou cirúrgicas são utilizadas para o tratamento da dor crônica.

Neurotomias

As neurotomias são procedimentos ablativos em que é utilizado o calor (como por ex. a lesão por radiofrequência) ou o frio para produzir a destruição das fibras nervosas sensitivas, levando a sua degeneração e consequente alívio da dor.

As neurotomias em geral promovem alívio de curto prazo com resultados variados a longo prazo (Cetas *et al.*, 2008).

Simpatectomia

Dores mediadas por atividade simpática anormal como ocorre na SDRC tipo I ou II ou na angina pectoris podem ser abordadas por simpatectomia. Esta interrupção da atividade simpática anômala pode aliviar a dor crônica. Pode ser realizada cirurgicamente, por uso de radiofrequência ou por agentes químicos (fenol/álcool/guanetidina). Este tratamento é ainda mais efetivo quando realizado nas fases precoces da doença (Albazaz *et al.*, 2008). Os resultados são menos robustos para dor neuropática quando comparados a SDRC tipo I ou II (Mailis *et al.*, 2003, Happak *et al.*, 2012). Nível de evidência é inconclusivo.

Rizotomias espinais

As rizotomias são exemplo de tratamento ablativo, porém tendo como alvo a raiz nervosa. Sua primeira descrição foi publicada em 1974 (Shealy 1974). As rizotomias, principalmente a lesão do ramo medial da raiz dorsal, tem sido usadas com sucesso para diversas síndromes dolorosas, tais como a dor facetaria lombar, dor cervical, e a cefaléia em salvas (Raslan *et al.*, 2007, Bogduk *et al.*, 2009). O nível de evidência a favor da rizotomia por radiofrequência para dor nos segmentos da coluna cervicais e lombares é II e no segmento torácico, III (Manchikanti *et al.*, 2015).

Rizotomia gasseriana

As rizotomias gasserianas ou trigeminais, utilizadas principalmente para tratamento da neuralgia do trigêmeo podem ser realizadas por meio de várias técnicas. As mais comuns incluem a rizotomia por radiofrequência, a microcompressão percutânea por balão, a rizotomia por aplicação de glicerol e a radiocirurgia por gamma-knife (Lepski *et al.*, 2015). Há evidência nível C para técnicas percutâneas (rizotomia/balão/glicerol) e gamma-knife em casos de neuralgia trigeminal refratária ao tratamento clínico (Cruccu 2017). Importante salientar o nível de evidência baixo, que pode ser explicado pela escassez de estudos prospectivos controlados a despeito da longa experiência clínica.

Tractotomia de Lissauer

A tractotomia de Lissauer, ou lesão da substância gelatinosa, ou lesão DREZ (*dorsal root entry zone lesion*) destrói a zona de entrada das raízes dorsais, as camadas superficiais do corno dorsal e a parte superficial do trato de Lissauer. É geralmente utilizada em pacientes com dor neuropática unilateral de distribuição limitada, como a dor decorrente de lesões do plexo braquial com 54 a 91% de bons resultados (Konrad 2014). Nível de evidência é inconclusivo (Mehta *et al.*, 2013).

Cordotomia

A cordotomia aberta ou endoscópica, consiste na lesão unilateral do trato espinotalâmico ascendente na sua porção cervical, e é indicada em dores torácicas e abdominais, principalmente de caráter oncológico. As principais indicações são infiltrações tumorais da parede torácica ou abdomino-pélvica. Não existem ensaios randomizados publicados para cordotomia, mas séries de caso tem mostrado bons resultados (Collins *et al.*, 2013, Fonoff *et al.*, 2016). A cordotomia não está bem indicada quando a sobrevida do doente é maior do que 1 ano, pelo risco de dor em espelho decorrente da desafferentação cirúrgica.

Mielotomia

A mielotomia comissural bloqueia sinais dolorosos na decussação espinhal das fibras aferentes ascendentes. Seu uso é mais efetivo nas dores oncológicas já que a recorrência da dor ocorre frequentemente após alguns meses. Técnicas de mielotomia limitada ou pontual da linha média foram introduzidas na busca de melhores resultados, e tem resultados satisfatórios para dores viscerais ou da linha média. Pode ser feita por via estereotática na região cervical alta ou por via microcirúrgica aberta na altura do cone, separando-a em duas metades (esta última forma indicada principalmente em casos de “pelve congelada” por tumor). Outra opção é a técnica de mielotomia extralemniscal. A evidência é baseada em algumas séries e relatos de caso (Kim *et al.*, 2000, Nauta *et al.*, 2000), constituindo nível de

evidência III a favor da mielotomia no manejo da dor refratária (Cetas *et al.*, 2016).

Talamotomia

A talamotomia, em particular dos núcleos talâmicos ventral pósterolateral (para dores de tronco e membros) ou ventral pósteromedial (para dores faciais), provoca bom alívio da dor. Pode ser usado para tratamento de dores oncológicas, ou de origem central (isquêmicas), e dores por desaferentação (como por exemplo dores faciais por infiltração tumoral ou lesão do trigêmeo e gânglio de Gasser). Evidência é limitada a algumas séries de caso e o nível de evidência é inconclusivo (Sindou *et al.*, 2005, Raslan *et al.*, 2007, Kanpolat *et al.*, 2009, Cleary *et al.*, 2015, Rosenow 2018).

Tractotomia mesencefálica

Na tractotomia mesencefálica periaquedutal a lesão é causada na formação reticular peri-substância cinzenta periaquedutal mesencefálica (PAG), desinibindo-a e favorecendo o sistema descendente supressor de dor. O sucesso é maior em dores nociceptivas e oncológicas, mas limitado nas dores neuropáticas, centrais isquêmicas ou por desaferentação. No entanto, por não haver estudos mais modernos evidência é inconclusiva (Bosch 1991, Fountas *et al.*, 2004, Kim *et al.*, 2014).

Lesões para tratamento específico da dor facial atípica ou por desaferentação (neuralgia pós-herpética, sd. de Wallenberg, anestesia dolorosa, dor facial atípica e dores oncológicas) podem ser feitas no núcleo do trato espinhal do trigêmeo, no tronco encefálico (por via estereotática ou aberta) ou na transição tronco-medular (por via estereotática) (Teixeira *et al.*, 2003). Na dor oncológica a tractotomia trigeminal tem nível de evidência III (Cetas *et al.*, 2016).

Ablação do córtex do giro do cíngulo

Ablação estereotática do córtex do giro do cíngulo (área 25 de Brodman ou giro sub-caloso) diminui o componente afetivo da dor,

constituindo *per se* numa intervenção psicocirúrgica. Esta melhora foi notada pela primeira vez em pacientes com dor intratável que melhoraram após lobotomia pré-frontal (Kim *et al.*, 2000, Nauta *et al.*, 2000). Seu uso é benéfico em casos de dor central, dor oncológica e algumas formas de dor neuropática. O número de séries de casos é pequeno e heterogêneo tanto para dor não oncológica quanto para oncológica, resultando em evidência inconclusiva (Cetas *et al.*, 2016).

3.5.3.2 Técnicas de neuromodulação elétrica

A estimulação elétrica para o tratamento da dor data de aproximadamente 3000 anos A.C. no antigo Egito, onde o peixe elétrico bagre do Nilo era utilizado para tratar dores de provável origem gotosa através da imersão do membro afetado na água (Cunha 1949). Na década de 60, os métodos de neuroestimulação por corrente elétrica se desenvolveram, em resposta ao melhor entendimento da fisiopatologia da dor neuropática e também devido aos resultados clínicos insatisfatórios e complicações, muitas vezes graves observadas após procedimentos ablativos (Scadding 2004). Também houveram concomitantemente avanços tecnológicos que permitiram produção e o desenvolvimento dos equipamentos necessários para estimulação. Um melhor entendimento no papel das fibras grossas mielinizadas na fisiopatologia da dor, e o possível efeito da estimulação elétrica foi propiciado pela teoria da comporta da dor proposta por Melzack e Wall em 1965 (Melzack *et al.*, 1965). A primeira técnica cirúrgica moderna, baseada neste conceito foi a estimulação de nervos periféricos, descrita em 1967 (Wall *et al.*, 1967), seguida da estimulação medular (Shealy *et al.*, 1967). Desde então, o campo de neuromodulação elétrica para a dor evoluiu exponencialmente. Em consequência, diferentes métodos de estimulação foram desenvolvidos até os dias atuais. No entanto, estas são técnicas mais complexas e invasivas e que devem ser utilizadas quase sempre após outras modalidades de tratamento terem falhado.

Estimulação de nervos periféricos

A estimulação de nervos periféricos é uma técnica útil em pacientes com dor neuropática que ocorre obedecendo distribuição anatômica de um nervo periférico e devido a lesão prévia neste nervo. A colocação do eletrodo se faz proximamente à lesão. A resposta satisfatória durante um período de teste antes do implante definitivo é também importante. A técnica de implante pode ser aberta ou percutânea. Os parâmetros terapêuticos de voltagem comuns de estimulação estão entre 0,5 e 3 V, com largura de pulso de 120 a 400 microssegundos e frequência de 50 a 80 Hz (Harsh *et al.*, 2015). Resultados positivos foram publicados na literatura para SDRC (Hassenbusch *et al.*, 1996), lesões traumáticas de nervos periféricos (Novak *et al.*, 2000), lesões iatrogênicas de nervos periféricos (Mobbs *et al.*, 2007), migrânea (Saper *et al.*, 2011) cefaléia em salvas (Wilbrink *et al.*, 2013) e dores faciais (Slavin *et al.*, 2006). O nível de evidência é inconclusivo.

Estimulação subcutânea de campo

A estimulação subcutânea de campo ou estimulação subcutânea dirigida, uma técnica mais recente, envolve a estimulação de nervos periféricos, com o implante de eletrodos realizado diretamente na área dolorosa e não em contato direto com um nervo. É indicada quando a dor não obedece uma distribuição anatômica de um nervo periférico específico (Harsh *et al.*, 2015). Resultados são positivos em algumas publicações da literatura para dor lombar, dor cervical, neuralgia pós-herpética (Sator-Katzenschlager *et al.*, 2010), dor na parede torácica (Goroszeniuk *et al.*, 2006), dor na parede abdominal (Paicius *et al.*, 2006), dor no joelho (McRoberts *et al.*, 2010) e dor no ombro (Theodosiadis *et al.*, 2008).

Adicionalmente, existem relatos de séries de casos mostrando benefício adicional com a combinação entre estimulação subcutânea dirigida e medular (Lepski *et al.*, 2013, Goroszeniuk *et al.*, 2014). Técnicas menos invasivas como estimulação percutânea de nervos periféricos, estimulação direta e estimulação externa já foram descritas (Goroszeniuk *et al.*, 2014).

Estimulação da medula espinhal (EME)

Como já mencionado, a estimulação elétrica da medula espinhal (EME) foi descrita pela primeira vez por Shealy (1967), que implantou um eletrodo no espaço subaracnóideo da medula espinhal para tratar um paciente com dor oncológica (Shealy *et al.*, 1967). O primeiro sistema de estimulação da medula espinhal disponível comercialmente foi lançado em 1968. Desde sua introdução e até recentemente, basicamente um único modo de estimulação estava disponível para o tratamento da dor. Neste sistema denominado estimulação tônica, a frequência de estimulação é ajustada a uma taxa fixa regularmente espaçada, usualmente entre 30 e 300 Hz (Meier 2014). North (2005) e Kumar (2007) publicaram de forma pioneira os primeiros ensaios clínicos randomizados no uso da EME e encontraram evidências mostrando que a EME é mais efetiva no tratamento da dor do que a reoperação ou do que tratamento médico convencional exclusivo em pacientes com Síndrome do Insucesso da Cirurgia Espinhal (SICE) (North *et al.*, 2005; Kumar *et al.*, 2007). Atualmente, o nível de evidência para estimulação da medula espinhal (EME) tônica é II para SICE e SDRC, e nível IV para neuropatia diabética, dor pélvica ou abdominal e síndrome isquêmica dolorosa (Benyamin *et al.*, 2018). No entanto, houve nos últimos anos, a introdução uma série de novos equipamentos com modalidades inovadoras de estimulação medular, como estimulação de alta frequência, estimulação em salvas, e outros modos de estimulação (Sdrulla *et al.*, 2018).

EME de alta frequência

A EME de alta frequência é usualmente aplicada a 10 kHz. Resultados de estudo randomizado mostraram sua superioridade no alívio da dor lombar e radicular em relação a estimulação tônica convencional e levaram a sua aprovação pelo *Food and Drug Administration* (FDA) (Kapural *et al.*, 2015). Sua eficácia se manteve estável após 24 meses de seguimento (Kapural *et al.*, 2016). Importante enfatizar que este estudo demonstrou superioridade em todos os desfechos, tanto primários (segurança, eficácia e porcentagem de respondedores) quanto secundários (melhora na dor lombar e radicular)

em comparação a EME convencional. Porém, esses resultados não foram completamente replicados em estudo recente não financiado pela indústria (De Andres *et al.*, 2017).

EME em salvas

A EME em salvas consiste numa salva de 5 pulsos entregues numa frequência de 500 Hz com largura de pulso de 1 ms sobre uma frequência inter-salvas de 40 Hz. A carga cumulativa dos 5 pulsos é passivamente balanceada por carga, imediatamente após o final da sequência de 5 pulsos (De Ridder *et al.*, 2010). A estimulação em salvas também se mostrou superior no alívio da dor lombar e radicular quando comparada a estimulação convencional em estudo randomizado, o que levou a aprovação pelo FDA (Deer *et al.*, 2018). A melhora foi estatisticamente significativa para os desfechos primários (não-inferioridade e superioridade no alívio da dor) e secundários (taxa de respondedores e menor sensação de parestesia). No entanto, a estimulação em salvas nem sempre parece ser a melhor indicação em alguns pacientes, como demonstrado em outro estudo comparativo (Kriek *et al.*, 2017). Seu mecanismo de ação se baseia na possível ativação concomitante das vias lateral e medial da dor, o que difere da estimulação tônica convencional, que não parece modular a via medial. (De Ridder *et al.*, 2016).

Outros modos de EME

Outros modos de estimulação da medula espinhal inovadores como o modo em alta densidade e o modo 3D tem mostrado bons resultados, mas ensaios clínicos randomizados são necessários para confirmar estes resultados preliminares (Provenzano *et al.*, 2017, Veizi *et al.*, 2017). Estimulação em circuito fechado também parece ser uma opção promissora, com resultados robustos em estudo piloto. Este modo pioneiro se baseia na estimulação que se autorregula a partir da leitura da soma de potenciais de fibras individuais em resposta a estimulação, denominados potenciais de ação evocados compostos (Russo *et al.*, 2018).

Estimulação cerebral profunda

Estimulação cerebral profunda (ECP) é outra estratégia cirúrgica para tratamento da dor neuropática crônica. A primeira aplicação de estimulação elétrica encefálica profunda para dor crônica data dos anos 50 (Pool 1954). As indicações são diversas e incluem dor neuropática facial (anestesia dolorosa), dores talâmicas pós-isquemia ou hemorragia, dores relacionadas a lesão da medula espinhal, dor fantasma e SICE (Kalia *et al.*, 2015). Como as outras modalidades de tratamento cirúrgico invasivo, deve ser reservada para casos refratários ao tratamento conservador. Os alvos mais comumente utilizados incluem a região periventricular hipotalâmica ou substância cinzenta periaquedutal, que parece induzir o aumento dos níveis de metabólitos opiáceos no líquido (Young *et al.*, 1993) e a estimulação indutora de parestesias em regiões tálamo-específicas (estimulação do núcleo ventral pósteromedial para dores na região da cabeça e ventral pósterolateral para o resto do corpo) (Tasker *et al.*, 1995). Outros alvos como núcleo accumbens, região septal e córtex do giro do cíngulo também já foram descritos (Keifer *et al.*, 2014). Os resultados mostram uma taxa de resposta em 30 a 60% dos pacientes, com taxas de sucesso superiores em pacientes com dores nociceptivas (Bittar *et al.*, 2005). Sistemas que empregam o conceito de circuito fechado, baseados na possibilidade da utilização de potenciais de campo locais das regiões de SI, giro do cíngulo anterior e giro orbitofrontal como marcadores de dor crônica, podem ser uma alternativa futura para melhores resultados da ECP no tratamento da dor. Um ensaio clínico testando esta hipótese está em andamento (Shirvalkar *et al.*, 2018).

Estimulação do córtex motor

A estimulação do córtex motor (ECM) por via cirúrgica para o tratamento da dor neuropática foi introduzida por Tsubokawa em 1991 e difundiu-se logo a seguir (Tsubokawa *et al.*, 1991). O alvo desta estimulação é o córtex motor primário no giro pré-central (Hosomi *et al.*, 2008). Em tese, a estimulação deve ser feita exatamente na região do córtex motor que corresponde a área da dor e esta precisão tem relação com a eficácia da

analgesia (Lefaucheur *et al.*, 2009). A resposta a este tipo de terapia para dor neuropática parece ser efetiva, apesar dos resultados serem discrepantes entre os estudos (Henderson *et al.*, 2004). A taxa de sucesso média de pacientes com dor neuropática em tratamento com ECM é de aproximadamente 60% mas essa taxa decresce com o aumento do tempo de observação (Nutti *et al.*, 2005, Lefaucheur 2016). Outros métodos de estímulo não invasivos do córtex motor, como a estimulação magnética repetitiva transcraniana em alta frequência e a estimulação transcraniana por corrente direta também são úteis em casos onde a cirurgia está contraindicada, com limitação do efeito durante o período de tratamento. Modalidades não-invasivas de estimulação também são utilizadas para rastreio de candidatos a ECM (Lefaucheur 2016, Hussein *et al.*, 2018). O valor preditivo positivo para sucesso do ECM com teste utilizando estimulação magnética repetitiva transcraniana em alta frequência foi de 1,0 enquanto o valor preditivo negativo foi de 0,6 em estudo com 59 pacientes (Lefaucheur *et al.*, 2011).

3.6 TÉCNICAS DIRECIONADAS AO GRD PARA O TRATAMENTO DA DOR

3.6.1 Radiofrequência convencional e pulsada do GRD

A técnica convencional consiste no uso corrente elétrica de alta frequência, a fim de provocar uma lesão celular por calor. Temperaturas a partir de 45 graus Celsius já são suficientes para provocar lesão quando aplicadas adjacentes ao GRD, o que leva a lesão completa das fibras não mielinizadas e quase completa das fibras mielinizadas (Cosman *et al.*, 2005). Os resultados dessa técnica são variados com poucos estudos controlados sendo necessários mais estudos prospectivos (Pope *et al.*, 2013). Estudo randomizado não mostrou benefício no tratamento por radiofrequência convencional do GRD para radiculopatia lombo-sacral (Geurts *et al.*, 2003). Já a técnica pulsada emprega o estímulo elétrico sem o objetivo de lesar

permanentemente o GRD, mas sim exercer um efeito neuromodulador da dor (Hildebrandt *et al.*, 2002). Este estímulo é gerado por pulsos de corrente elétrica com duração de 10 a 30 ms e frequência de repetição de 1 a 8 Hz, sobre uma frequência de radiofrequência aproximada de 500 Hz o que minimiza o aumento de temperatura acima de 42 graus Celsius e provoca uma efeito analgésico sem destruição celular (Hamann *et al.*, 2006). Os resultados também são variados e existem poucos ensaios clínicos randomizados (Pope *et al.*, 2013). Para radiculopatia cervical e lombar há evidências positivas (van Kleef *et al.*, 1996, Fujii *et al.*, 2012). Revisão sistemática demonstrou superioridade da técnica convencional sobre a pulsada para dor lombar tipo facetária (Contreras Lopez *et al.*, 2018). No entanto, para dores predominantemente neuropáticas o uso da radiofrequência pulsada é mais segura, apresenta melhores resultados e menos complicações (Malik *et al.*, 2007, Vanneste *et al.*, 2017).

3.6.2 Ganglionectomy

A ganglionectomy, ou seja, a remoção cirúrgica completa do gânglio sensitivo, era recomendada em casos onde a rizotomia havia sido ineficaz, já que grande parte das fibras não mielinizadas aferentes sensitivas entram na medula espinhal pela raiz ventral, o que explicaria o insucesso em alguns casos de falha no controle da dor após a rizotomia (Coggeshall *et al.*, 1975, Coggeshall 1979). A ganglionectomy tem predominantemente as mesmas indicações da rizotomia lombar, com resultados diversos, e poucos pacientes relatando alívio prolongado. Pode ainda ser utilizada como estratégia para tratar a neuralgia occipital e a cefaleia em salvas (Cetas *et al.*, 2016). Dores oncológicas torácicas e do mediastino podem ser também uma boa indicação para ganglionectomy torácica (Taha 2002). O procedimento tem como ponto negativo o surgimento de dor por desafferentação como complicação comum. A evidência da ganglionectomy é baseada em séries de casos e estudos controlados não foram publicados. Desta forma deve ser um tratamento utilizado apenas como última

alternativa em casos selecionados (Cetas *et al.*, 2008, Pope *et al.*, 2013). O grau de evidência é considerado inconclusivo.

3.6.3 Estimulação elétrica do GRD

A estimulação do GRD espinal como opção adicional para o tratamento da dor neuropática crônica surgiu há poucos anos. Os primeiros autores a relatarem essa abordagem foram Wright e Colliton, que mostraram redução na dor, após estimularem o GRD em um paciente diagnosticado com dor lombar discogênica refratária (Wright *et al.*, 1998). Neste relato de caso, a pontuação da escala visual analógica (EVA) passou de 8 para 2,5 após 8 meses de estimulação dos GRDs de L2 bilateralmente. Estimulação da raiz nervosa na tentativa de recrutar o GRD também se mostrou benéfica (Alo *et al.*, 1999), incluindo a estimulação por abordagem transforaminal, resultando em alívio efetivo da dor (Haque *et al.*, 2006, Kellner *et al.*, 2011). Além disso, foi desenvolvido um método para implante de eletrodo com um guia curvado, o que facilita o procedimento (Haque *et al.*, 2009). Em outro relato de caso de um paciente com neuralgia pós-herpética afetando o dermatomo de C2 a esquerda, foi possível o controle da dor sem o uso qualquer medicação após a estimulação do GRD (Lynch *et al.*, 2011). Em 2013, uma série de casos testou pela primeira vez um sistema de estimulação do GRD especificamente desenvolvido para este alvo, com bons resultados preliminares (Deer *et al.*, 2013). Os eletrodos para estimulação do GRD são mais delicados, menores, mais finos e mais flexíveis do que eletrodos de EME. Podem ser introduzidos por via percutânea e inter-laminar diretamente no forame, tornando o procedimento minimamente invasivo (Bara *et al.*, 2016).

Observações iniciais indicam que a estimulação do GRD é superior a EME convencional para o tratamento da dor neuropática localizada, tais como dores na região da mão, dedos, pé, joelho ou na região inguinal (Deer *et al.*, 2016, Morgalla *et al.*, 2017, van Bussel *et al.*, 2017, Yang *et al.*, 2017, Goebel *et al.*, 2018, Morgalla *et al.*, 2018). Além disso, as parestesias

induzidas pela EME podem sofrer alterações de intensidade a depender do posicionamento do corpo e da movimentação, ou ainda sensações desagradáveis, o que não costuma ocorrer com a estimulação do GRD (Kramer *et al.*, 2015). A EME também não é tão eficiente quando a área de dor é pequena, gerando áreas de estimulação maiores do que as necessárias (Deer *et al.*, 2013b). O mapeamento prévio da representação dermatômica das regiões dolorosas antes do implante ajuda na seleção do nível ou níveis, garantindo alta concordância entre a área estimulada e a área de dor (Zuidema *et al.*, 2014). Mais recentemente, o mapeamento intraoperatório com potenciais evocados sensitivos também foi utilizado (Falowski *et al.*, 2018). Menor amplitude de corrente é necessária em comparação com a EME, economizando a vida útil da bateria, que pode durar até 6,5 anos em condições de uso normais, evitando substituições adicionais (Deer *et al.*, 2013). Após o primeiro artigo em 2013, muitos relatos ou séries de casos foram publicados. Estes mostraram resultados clínicos positivos no uso da estimulação do GRD para variadas indicações, como por exemplo dor fantasma (Eldabe *et al.*, 2015), dor inguinal (Schu *et al.*, 2014, Zuidema *et al.*, 2014, Morgalla *et al.*, 2017), meralgia parestésica (Mol *et al.*, 2017), dor pós cirurgia na região do períneo (Zuidema *et al.*, 2016), neuralgia pós-herpética (Lynch *et al.*, 2011), dor pélvica (Rowland *et al.*, 2016), neuropatia de pequenas fibras (Maino *et al.*, 2017), dor lombar (Huygen *et al.*, 2017), Síndrome do Insucesso da Cirurgia Espinhal (SICE) (Liem *et al.*, 2014, Weiner *et al.*, 2016) e SDRC I e II (Van Buyten *et al.*, 2014, Garg *et al.*, 2015, van Bussel *et al.*, 2015, van Bussel *et al.*, 2017), mesmo em casos refratários a EME convencional (Yang *et al.*, 2017). Um recente ensaio clínico randomizado demonstrou a superioridade no alívio da dor da estimulação do GRD em comparação com a EME tradicional para pacientes com diagnóstico de SDRC. Este estudo foi a base para que fosse autorizado seu uso nos Estados Unidos pelo FDA (Deer *et al.*, 2016). Apesar de resultados promissores, ainda existe a necessidade de mais ensaios clínicos randomizados para acompanhamento e análise a longo prazo (Forget *et al.*, 2015, Bremer *et al.*, 2016, Harrison *et al.*, 2017). Nesta direção, estudo

recente avaliando 217 pacientes retrospectivamente confirmou a eficácia da estimulação do GRD durante a fase teste no tratamento de todas as síndromes dolorosas avaliadas (Hunter *et al.*, 2018). Adicionalmente, um consenso publicado recentemente determinou o nível de evidência para as várias indicações já descritas. Foi determinado nível I de evidência para pacientes com síndromes dolorosas neuropáticas focais e SDRC tipos I e II dos membros inferiores; nível II-2 para pacientes com dor neuropática da região inguinal e nível III para pacientes com dores neuropáticas pós-cirúrgicas (Deer *et al.*, 2018).

Apesar das evidências clínicas favoráveis, trabalhos que discutem os possíveis mecanismos fisiopatológicos por trás da eficácia do tratamento de estimulação do GRD são escassos, especialmente em humanos. Nesse sentido, o emprego de testes sensitivos quantitativos e métodos eletrofisiológicos de mensuração são essenciais. Esta abordagem ajudaria a interpretar melhor os sintomas e finalmente determinar qual subpopulação com dor neuropática pode se beneficiar de tratamentos como a neuromodulação (Garcia-Larrea 2012, Forget *et al.*, 2015).

Um modelo computacional projetado para prever a atividade neuronal do neurônios tipo C no GRD desaferentado revelou que estes apresentavam potenciais oscilatórios sublimiáres de membrana e potenciais de ação em salvas no cone somático (Kent *et al.*, 2018). É bem conhecido que interações neurônio-a-neurônio, neurônio-glia, e mesmo neurônio-células inflamatórias desempenham papéis importantes no padrão de disparo. Por exemplo, uma lesão nas fibras aferentes periféricas causa hipersensibilidade de nociceptores, reduzindo seu limiar de disparo e aumentando estímulos aferentes ao GRD (sensibilização periférica) (Krames 2015). Além disso, as lesões das fibras A distais ao GRD causam descarga espontânea maciça de neurônios A dentro do GRD (Sukhotinsky *et al.*, 2004). Mediadores pró-inflamatórios produzidos por células de Schwann e células gliais satélites influenciam a frequência de disparos dos neurônios do GRD e a ocorrência de dor neuropática (Scholz *et al.*, 2007).

Um dos mecanismos responsáveis pela hiperexcitabilidade é a perda de influxo de Ca^{2+} no soma de GRD desaferentado (Lirk *et al.*, 2008). Foi demonstrado que a diminuição de correntes de Ca^{2+} está relacionada com a passagem potenciais em salvas de alta frequência da periferia para a medula espinhal e o SNC. Além disso, a função de filtragem tipo passa-baixa que ocorre normalmente nas células neuronais do GRD saudáveis na junção em T está comprometida (Luscher *et al.*, 1994).

Sabe-se que a aplicação de corrente elétrica externa no GRD aumenta o influxo de Ca^{2+} para dentro do soma, restabelece a função de filtragem tipo passa-baixa e restaura a frequência de disparo normal dos neurônios, o que parece diminuir os impulsos dolorosos e consequentemente a dor reportada (Koopmeiners *et al.*, 2013, Kent *et al.*, 2018).

Estas considerações teóricas levaram à elaboração de nossa principal pergunta científica, que é saber em que grau a estimulação do GRD interfere no processamento cortical da dor e na interpretação da consciência dolorosa.

4 Casuística e Métodos

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

O presente projeto foi aprovado pela Comissão de Ética da Universidade de Tuebingen, Alemanha, sob o número 0262011/BO2 (Anexo 1) e também pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) para a Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), sob o número 2.695.429 (Anexo 2).

O estudo foi realizado de forma prospectiva com pacientes do ambulatório de dor crônica do departamento de neurocirurgia da Universidade Eberhard Karls em Tuebingen, Alemanha, ambulatório esse coordenado pelo Prof. Guilherme A. Lepski e pelo Prof. Matthias H. Morgalla. A estimulação do GRD neste departamento tem sido utilizada desde março de 2012, introduzida pelo orientador do presente estudo, e a série avaliada considera os pacientes operados até março de 2016. Um subgrupo submetido à avaliação experimental por meio de potenciais evocados a laser (PELs) foi submetido a um desenho de estudo controlado aberto, com avaliações após 1 e 6 meses da terapia com a estimulação do GRD. Os pacientes e os examinadores sempre estavam cientes da estimulação da área dolorosa quando a terapia estava em modo ativo. Este tipo de estimulação produz parestesias na área correspondente ao dermatomo da raiz dorsal do nervo estimulado e não pode ser “cegado” do paciente. A ingestão de medicamentos manteve-se estável ao longo do estudo. Os pacientes assinaram o termo de consentimento informado sobre o projeto de pesquisa e seus possíveis riscos e benefícios (Anexo 3).

4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos pacientes adultos, maiores de 18 anos de ambos os sexos, com nível cognitivo normal para entendimento dos procedimentos necessários durante o estudo. O diagnóstico da dor neuropática crônica foi baseado em critérios clínicos já estabelecidos na literatura, consistindo em história de lesão ou doença neurológica relevante e dor de distribuição neuroanatômica plausível associada a sinais sensitivos (perda sensorial, hiperalgesia, hiperpatia ou alodinia) na mesma distribuição neuroanatômica. Para a inclusão nos procedimentos neurofisiológicos, a dor deveria estar localizada unilateralmente, em região inguinal ou membro inferior. Todos os pacientes do subgrupo submetido a avaliação experimental apresentaram escore acima de 12 para o questionário de triagem para dor neuropática PainDETECT. A indicação da cirurgia para estimulação do GRD foi realizada em pacientes com dor refratária ao tratamento médico convencional com medicação (gabapentinóides, antidepressivos e analgésicos), fisioterapia ou outros tratamentos não invasivos por pelo menos 6 meses. A ausência de melhora dos sintomas após este período de tratamento conservador foi considerado como critério de refratariedade.

4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os pacientes com quadro predominante de dor do tipo nociceptiva, dor psicossomática ou depressão moderada/grave (avaliada por psiquiatra), incapacidade de compreensão dos termos do estudo (demência ou retardo cognitivo), incapacidade de comparecimento para as avaliações periódicas, lesão ou doença de pele na região dolorosa (contraindicação à aplicação do laser). O doente era orientado que poderia sair do estudo a qualquer momento se assim o desejasse, sem prejuízo para a continuidade do tratamento.

Durante a primeira consulta, de acordo com o protocolo de avaliação da dor do departamento de neurocirurgia da Universidade de Tuebingen, era assinalada a área dolorosa, e marcados o nível ou níveis propostos para o implante do eletrodo de GRD de acordo com o(s) dermatomo(s) afetado(s). Em casos de incerteza clínica, era realizado um bloqueio anestésico ganglionar teste por fluoroscopia.

Também realizamos avaliações e exames de rotina como parte da avaliação de risco anestésico pré-operatório, e os pacientes foram informados sobre os objetivos cirúrgicos e riscos em conformidade com a lei federal alemã (mínimo de 12 h antes do procedimento para reflexão e apresentação de alternativas ao tratamento proposto). A intensidade da dor foi avaliada pelo uso da escala visual numérica (EVN). Triage da dor neuropática foi feito com o questionário PainDETECT (Anexo 4). Qualidade de vida foi avaliada segundo a avaliação do questionário SF-36 (Anexo 5) validado para língua alemã (Bullinger 1995). Incapacidade relacionada a dor foi avaliada pelo uso do questionário Inventário Breve da Dor (BPI) e do questionário Índice de Incapacidade Relacionada a Dor (PDI) validados para a língua alemã (Anexo 6 e Anexo 7) (Dillmann *et al.*, 1994, Radbruch *et al.*, 1999). Sintomas depressivos foram avaliados pelo questionário Escala de Depressão de Beck (BDI) validado para a língua alemã (Hautzinger *et al.*, 1994) (Anexo 8). Pensamentos catastróficos foram avaliados pela Escala de Catastrofização da Dor (PCS) validada para língua alemã (Meyer *et al.*, 2008) (Anexo 9). Uma série parcial do protocolo de testes sensitivos quantitativos (TSQ) foram avaliados conforme publicação original.

4.3 TÉCNICA CIRÚRGICA

4.3.1 Implante do eletrodo

O procedimento inicia-se com a escolha da anestesia que pode ser geral ou local. A anestesia local é em geral a opção de escolha já que

permite o acompanhamento neurológico intraoperatório do paciente com maior precisão, permitindo também a checagem do posicionamento mais adequado do eletrodo do ponto de vista funcional. Os pacientes são posicionados na mesa de cirurgia em posição prona com os braços e pontos de pressão firmemente amortecidos por coxins. Cifotização da coluna lombar é realizada para facilitar a punção do espaço peridural. Fluoroscopia na incidência anteroposterior é então utilizada para selecionar o ponto ideal de entrada da agulha para melhor direcionamento do eletrodo para o alvo. Também é marcado o local da incisão designada para o gerador de energia implantável (GEI), geralmente abaixo da crista ilíaca pósterio superior em torno da região superior das nádegas. O ponto de entrada da agulha está localizado 1,5 a 2 níveis abaixo do espaço inter espinhoso planejado, exatamente sobre a linha pedicular contralateral. A ponta da agulha deve apontar para o GRD em um ângulo de aproximadamente 30 graus em relação à linha média anatômica da coluna. O espaço peridural é acessado por meio da orientação fluoroscópica e pela técnica de punção epidural com a perda de resistência. Após a punção, a posição no espaço epidural é verificada através da inserção de um fio-guia metálico flexível.

Em seguida, um eletrodo cilíndrico percutâneo de 4 contatos (Spinal Modulation, Menlo Park, CA, EUA) é inserido dentro de uma bainha semirrígida com uma ponta distal curvada e protegida e com uma trava de pressão a fim de evitar deslizamento do eletrodo durante a navegação. O eletrodo é navegado sob orientação da fluoroscopia para o forame neural de interesse. A posição ideal é alcançada quando os 4 contatos são colocados exatamente abaixo do pedículo, onde o GRD está localizado (Figura 2). Fluoroscopia lateral é executada em seguida, a fim de mostrar os 4 contatos do eletrodo, que devem ser idealmente inseridos na porção dorsal do forame neural (Figura 3). Uma vez que o posicionamento ideal é alcançado, a bainha é recolhida cuidadosamente.

Figura 2 - Representação esquemática – Estimulação do GRD. Cortesia da Abbott® - todos os direitos reservados

Figura 3 - Exemplo de caso – Estimulação do GRD colocadas nos níveis lombares (L1 e L2) GRDs no lado direito - radiografias pós-operatórias em visão anteroposterior (A) e lateral (B)

Um laço para alívio de tensão do eletrodo no espaço peridural é realizado para evitar deslocamento inadvertido do eletrodo. Antes de retração da agulha, é criada uma bolsa subcutânea ao redor do local de punção e a fáscia lombar é exposta. Em seguida, a agulha pode ser completamente retirada. Não se faz necessária fixação adicional do

eletrodo. Outro laço de alívio de tensão é criado e colocado no espaço subcutâneo. Então, conecta-se o eletrodo definitivo a uma extensão, que é um tunelada através do tecido subcutâneo e exteriorizada através da pele na parte lateral da região lombar. É realizada uma verificação intraoperatória da impedância a fim de verificar a integridade do circuito elétrico e os resultados idealmente devem variar entre 600 e 1500 mΩ. O fechamento da ferida é executado em dois planos. A extensão exteriorizada é suturada a pele e as feridas são ocluídas com um curativo estéril.

4.3.2 Fase de teste

Após a cirurgia, o paciente é levado para a enfermaria e os cabos são ligados a um gerador externo de energia. A programação dos eletrodos é realizada de acordo com a resposta do paciente aos diferentes parâmetros de estimulação. O objetivo é cobrir a maior área possível da região acometida pela dor a fim de garantir resultados satisfatórios. Após ajuste das configurações ideais, a estimulação é definida como ligada e o paciente é liberado do hospital no dia seguinte para testar a estimulação em casa. O teste é conduzido por uma semana, e o paciente é novamente avaliado no ambulatório após este período. Se a resposta é considerada positiva (alívio da dor média de 50% ou mais em comparação com os níveis de dor pela EVN pré-tratamento sem mudança de medicação), procedemos ao implante do gerador de energia definitivo. Os contatos externos são cortados de forma estéril e uma sutura é feita no local da exteriorização do eletrodo evitando o risco de infecção.

4.3.3 Implante do GEI

O paciente é levado ao centro cirúrgico e o procedimento é realizado sob anestesia geral. O local previamente planejado para o GEI é reabordado com dissecação romba a fim evitar a dano ao eletrodo, que pode estar logo abaixo da ferida. Após a localização dos contatos distais do

eletrodo, uma loja no tecido celular subcutâneo da região glútea é criada através de dissecação romba, controlando cuidadosamente qualquer sangramento com uso de cautério bipolar. Uma vez que a abertura é grande o suficiente para alojar o GEI, os contatos são conectados às portas específicas do GEI e fixados ao mesmo com um sistema de chave de torque. Em seguida, o GEI é colocado dentro da bolsa subcutânea e duas suturas fixam o GEI na fáscia muscular, evitando o excesso de movimento (Figura 4). As impedâncias de eletrodo são novamente verificadas através de um controle remoto. O fechamento é em executado em três planos e a ferida é coberta com um curativo estéril.

Figura 4 - Exemplar do primeiro gerador para estimulação do GRD aprovado na Europa em 2012 (Spinal Modulation, Menlo Park, CA, EUA). Cortesia da Abbott ® - todos os direitos reservados

4.3.4 Avaliação pós-operatória

Após o implante do GEI, a estimulação é colocada no modo desligado. Duas semanas após terminada a fase de teste, a intensidade da dor crônica reportada retorna aos níveis pré-tratamento. Neste momento se processava o recrutamento dos doentes para o estudo. Era explicado os termos do estudo ao paciente e os procedimentos para inclusão e o termo de consentimento livre e esclarecido era lido e em seguida assinado.

4.4 AVALIAÇÃO FUNCIONAL

4.4.1 Questionários clínicos

No primeiro pós operatório (mês 0), enquanto a estimulação ainda estava desligada, os pacientes foram convidados a completar sete instrumentos de avaliação:

1. Escala Visual Numérica (EVN) que avalia a intensidade da dor. Para podermos medir a intensidade da dor, o paciente é solicitado a atribuir um número entre 0 e 10 que melhor representa a intensidade de dor que ele ou ela está experimentando naquele momento. '0' significa ausência de dor e '10' a pior dor imaginável. Como a dor em queimação em curso é o tipo mais comum de dor associada com a dor neuropática crônica, a EVN é uma das medidas de desfecho primário neste trabalho (Garcia-Larrea 2012, Forget *et al.*, 2015);
2. PainDETECT (Freyenhagen *et al.*, 2006), um questionário de triagem para dor neuropática (apenas para os pacientes do grupo experimental);
3. SF-36 (Bullinger 1995), um questionário que avalia a qualidade de vida (apenas para os pacientes do grupo experimental);
4. Inventário Breve da Dor (BPI) (Radbruch *et al.*, 1999), um questionário que mede o grau de incapacidade relacionada a dor neuropática crônica;
5. Índice de Incapacidade Relacionada a Dor (PDI) (Dillmann *et al.*, 1994), um instrumento que avalia e mede o grau de interferência da dor em 7 atividades da vida diária;
6. Escala de Depressão de Beck (BDI) (Hautzinger *et al.*, 1994), um teste psicométrico que mede a severidade da depressão;

7. Escala de Catastrofização da Dor (PCS) (Sullivan *et al.*, 1995), questionário que avalia pensamentos de ruminação, magnificação e desesperança relacionados a dor (apenas para os pacientes dos grupos 1 e 2 de avaliação clínica).

Os pacientes receberam instruções detalhadas sobre como preencher os questionários. Foram fornecidas aos mesmos dois conjuntos de formulários em branco para que pudessem levar para casa após a alta. Os participantes foram então orientados a preenchê-los um dia antes de retornar para o restante das avaliações pós operatórias (medições neurofisiológicas após 1 mês e 6 meses).

4.4.2 Testes sensitivos quantitativos (TSQ)

No primeiro pós operatório os pacientes foram avaliados com uma bateria parcial do protocolo de testes sensitivos quantitativos (TSQ). Os seguintes limiares ou testes sensitivos foram avaliados:

- Limiar de detecção mecânica
- Limiar de dor mecânica
- Sensibilidade a dor mecânica
- Alodinia mecânica dinâmica
- Razão de somação temporal
- Limiar de detecção de vibração
- Limiar de dor por pressão

Estes testes foram realizados seguindo a sequência do protocolo de medição do TSQ primeiramente no lado normal (C) e após no lado desaferentado (D). Os instrumentos utilizados para cada medição foram os seguintes (Figura 5):

- A. Kit de filamentos de Von Frey MARSTOCK®, Alemanha (Limiar de detecção mecânica)

- B. Kit de algodão/Q-tip/Pincel padronizado SOMEDIC®, Suécia + kit de estimuladores de dor, MRC systems®, Alemanha (Limiar de dor mecânica, sensibilidade a dor mecânica, alodinia mecânica dinâmica e razão de somação temporal)
- C. Diapasão de 128 Hz com escala de gradação, AESCULAP®, Alemanha (limiar de detecção de vibração)
- D. Algiômetro de pressão modelo FPK WAGNER Instruments®, EUA (limiar de dor por pressão).

Figura 5 - Instrumentos padronizados para realizar o protocolo de TSQ, **A.** kit de filamentos de Von Frey, **B.** kit de algodão/Q-tip/Pincel + kit de estimuladores de dor, **C.** diapasão de 128 Hz com escala de gradação, **D.** Algiômetro de pressão

4.4.3 Potenciais Evocados a Laser (PELs)

4.4.3.1 Preparo dos pacientes

Na manhã do 2º dia PO, os pacientes foram recrutados a realizar os PELs. Antes de sair da enfermaria, eles foram cuidadosamente instruídos sobre o procedimento, os riscos e as recomendações de segurança. Esses procedimentos eram realizados numa sala específica no MEG-Zentrum (Centro de Magnetoencefalografia), reformada para estudos com laser classe IV e com aprovação do Comitê de Segurança da Universidade de Tuebingen (sem espelhos e metais refletivos, alarmes luminosos de sinalização de uso do laser, placas indicadoras e proteção de janelas e vidros). Os pacientes sempre foram admitidos durante a manhã, entre 10:00 e 11:00 a.m.. O paciente era convidado a expor as pernas e/ou região inguinal e relaxar em uma poltrona reclinável. Este deveria então indicar o local em que a dor crônica fosse máxima. Esta era assinalada com uma caneta de ponta macia para a pele. Esta área foi sequencialmente utilizada ao longo do estudo para todas as medições e a área de homóloga contralateral normal foi utilizada como a região de controle. Antes de iniciar as medições, usamos a EVN para determinar a intensidade da dor de cada paciente no momento da medição. Em seguida, montamos o equipamento de EEG de 64 canais e eletrodos ativos (ActiCap, BrainProducts®, Gilching, Alemanha). PELs foram gravados a partir de 32 canais. Dois canais adicionais foram usados para gravação de movimentos oculares e um outro canal no nariz para re-referenciamento *offline* totalizando 35 canais.

A unidade de EEG incluiu dois amplificadores de sinal, uma fonte de energia, conexões com cabos adequados, software para gravação de EEG Brain Recorder versão 2.0 (BrainProducts®, Gilching, Alemanha), montados e configurados conforme orientações do fabricante. O aparelho de EEG foi acoplado ao aparelho de laser, utilizando-se uma unidade de detecção de disparo desenhada e testada pelo orientador do estudo, sem modificações das características de biossegurança do laser. Os eletrodos

foram colocados no paciente seguindo o sistema internacional 10/20 de 32 canais, com um código de números em cada eletrodo. Os três eletrodos extras foram fixados por adesivo específico acoplado a suportes plásticos: dois no ângulo ocular externo bilateralmente para gravações de movimentos oculares e um no nariz. A impedância dos eletrodos foi mantida sempre abaixo de 5 k Ω .

4.4.3.2 Registro dos potenciais evocados por laser (PELs)

As medições foram realizadas com um dispositivo de laser tipo CO₂ (MCO25, KLS Martin®, Tuttlingen, Alemanha). As configurações do laser selecionadas durante o estudo foram determinadas após sessões de teste extensivo com voluntários saudáveis. O diâmetro do feixe foi definido em 3,5 mm e a duração do pulso de laser em 15 ms. Esses parâmetros provocavam uma sensação de dor aguda sem causar queimaduras indesejáveis. O primeiro procedimento com o uso do laser era realizado para determinação do limiar de dor de cada paciente. Antes de iniciar a sessão, verificamos novamente o lado da dor. O limiar de dor foi determinado na área normal (controle), contralateral à região dolorosa, a fim de se evitar queimaduras na área da pele desaferentada. Desse modo, fomos capazes de obter PELs normais da região de controle, o que permitiu uma medida de referência e também um controle interno. Cada participante recebeu instruções padronizadas quanto ao processo de determinação do limiar de dor. Eles foram informados que a sensação evocada deveria ser semelhante a uma gota de água fervente caindo sobre a pele (ou seja, uma sensação dolorosa intensa, rápida e levemente desagradável). Usamos um sistema ascendente de detecção para aferir o limiar de dor de cada paciente. Quando a sensação de dor aguda sugerida foi constante e equivalente a EVN=4 após 3 pulsos consecutivos do laser, o valor da intensidade do laser era anotado e este era definido como o limiar doloroso. O mesmo valor foi utilizado ao longo de todo o experimento, nos três diferentes momentos de análise.

Fones de ouvido com isolamento acústico reproduzindo som de ruído foram utilizados para mascarar dos pacientes o clique de segurança produzido pelo aparelho de laser, a fim de evitar quaisquer potenciais auditivos relacionados e que fossem capazes de gerar artefatos durante o experimento. Antes de iniciar o experimento, os pacientes eram instruídos a permanecerem relaxados, fixando o olhar em um ponto fixo na parede a sua frente. Eles foram orientados a evitar o piscar dos olhos ou realizar qualquer movimento do corpo durante as sessões de gravação. Para garantir que os pacientes mantivessem a atenção, orientava-se que os mesmos contassem mentalmente o número de estímulos de laser percebidos como dolorosos durante cada sessão. Ao final, foi solicitado que eles nos informassem o número de pulsos de laser dolorosos percebidos.

A sessão de medição foi realizada em duas partes. Na primeira parte, realizada para a familiarização do paciente com o método, nós gravamos PELs de um dermatomo no lado normal (não-doloroso) para garantir que o paciente tinha compreendido o experimento e seguido as instruções. Sempre que possível, os PELs foram obtidos do dermatomo de L3, na porção medial da pele do joelho. Se o dermatomo L3 da região dolorosa estivesse afetado, a calibração era realizada a partir do dermatomo acima. Vinte a trinta pulsos consecutivos de laser realizados a intervalos aleatórios foram utilizados nesta sessão. Durante a medição, o ponto alvo do raio laser na pele era deslocado ligeiramente depois de cada pulso a fim de evitar efeitos de habituação ou estimulação repetitiva do mesmo local.

Na segunda parte do experimento potenciais eram gravados. Foram utilizados de 20 a 30 pulsos de laser e cada sessão. O valor de potência em Watts foi determinado pelo limiar de dor estabelecido previamente. A pontuação da EVN relacionada sensação de dor evocada pelo laser na região controle foi equivalente a 4. O feixe de laser era movido ligeiramente entre os pulsos. Primeiramente, os PELs foram gravados a partir do lado normal não-doloroso (C). O mesmo procedimento foi realizado em seguida no lado doloroso desaferantado (D) (Figura 6).

Após essa primeira mensuração, a estimulação do GRD foi ligada. O paciente foi então instruído a manter a estimulação ativa ininterruptamente. Depois de 1 mês e 6 meses sob efeito da estimulação, o paciente ou a paciente retornava ao hospital e as mensurações eram repetidas (Figura 7).

Os dados de EEG foram obtidos a uma taxa de amostragem de 500 Hz. Os dados foram então filtrados de 0,3 a 30Hz, segmentado em blocos (-100 ms a 700 ms) e re-referenciados ao eletrodo do nariz. Estes dados foram armazenados e codificados com o programa Brain Recorder versão 2.0 (BrainProducts®, Gilching, Alemanha). Pré-processamento foi realizado utilizando o software Brain Analyzer versão 2.1 (BrainProducts®, Gilching, Alemanha). O componente N2-P2 geralmente aparece entre 150 e 450 ms após o estímulo com o laser e determinou a escolha da janela temporal de gravação. Correção de linha de base foi realizada de -100 ms até 0. Filtro de exclusão automática de artefatos foi utilizado para descartar dados do canal Cz que mostrassem amplitudes ultrapassando $\pm 50 \mu\text{V}$. Inspeção visual foi utilizada para excluir manualmente qualquer dado que apresentasse artefato de movimento muscular ou ocular. Finalmente, foi calculada a média dos potenciais livres de artefato de cada sessão (N2-P2). Os picos de N2 e P2 foram visualmente assinalados em cada traçado de acordo com a polaridade, latência e mapa do EEG. Sempre que nenhuma resposta evocada fosse detectada do lado doloroso devido à dor neuropática, as latências de N2 e P2 dos PELs gravados do lado controle foram utilizadas como referências nas análises estatísticas. Os picos de N2 e P2 possuem amplitudes máximas no vértice (eletrodo Cz) (Madsen *et al.*, 2014). Amplitude de pico-a-pico do complexo N2-P2 a partir dos dados de eletrodo Cz foi medida utilizando o software Brain Analyzer versão 2.1.

Figura 6 - Configuração para gravação dos PELs

Figura 7 - Desenho do estudo

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os grupos foram comparados quanto a mediana ou a média dos valores obtidos para cada variável na linha de base e pós estimulação do GRD nos tempos 1 e 6 meses. Foram avaliados a melhora dos escores (dados clínicos) e a alteração dos valores das amplitudes e latências dos dados eletroencefalográficos (dados neurofisiológicos).

Os dados foram armazenados em uma planilha de *Excel*[®] for MAC e posteriormente foram exportados para o programa *SPSS*[®] 20.0 for MAC para análise. Os dados não-paramétricos foram descritos em medianas (Mdn) e em intervalo interquartis (IQR). Medianas dos dados não-paramétricos foram comparadas pelo teste de Kruskal-Wallis para comparações múltiplas e Mann-Whitney U ou Tukey entre pares. Os dados de EEG foram avaliados quanto a distribuição normal pelo teste de Shapiro-Wilk e descritos em média (M) e $\pm$ desvio padrão (Dp). Médias de dados paramétricos foram comparadas por meio do teste ANOVA para comparações múltiplas e de Tukey HSD entre pares.

Análise de correlação entre duas variáveis (paramétrica e não-paramétrica) foi realizada com o teste de Spearman. Para consideramos diferença estatisticamente significativa, foi aceito erro alfa de 5% ou de 10% (este especificamente para a análise de correlação de Spearman).

5 Resultados

5 RESULTADOS

De março de 2012 a março de 2016, 96 pacientes com diagnóstico de dor neuropática crônica de diversas etiologias foram submetidos a estimulação do GRD no departamento de neurocirurgia da Universidade de Tuebingen, Alemanha. Todos os pacientes foram avaliados pela mesma equipe médica e o diagnóstico de dor neuropática seguiu os critérios de dor neuropática provável segundo diretrizes já estabelecidas (Finnerup *et al.*, 2016). Em caso de haver sinais de SDRC tipo II, foram preenchidos os critérios de Budapeste para diagnóstico. Os pacientes com dor inguinal foram avaliados separadamente (grupo 1). O restante dos pacientes foi avaliado em conjunto (grupo 2). A avaliação estatística foi realizada obedecendo esta estratificação. Esses resultados foram publicados na revista *Neuromodulation* em novembro de 2017 (grupo 1) (Morgalla *et al.*, 2017) (Anexo 10) e na revista *Pain Physician* em julho de 2018 (grupo 2) (Morgalla *et al.*, 2018) (Anexo 11).

5.1 ANÁLISE PROSPECTIVA DE 34 CASOS DE DOR NEUROPÁTICA NA REGIÃO INGUINAL – GRUPO 1

Dos 34 pacientes com idade entre 24 e 84 anos (média de idade=50,4, razão de 13:21 de mulheres para homens) admitidos para implante, 4 (11,7%) foram excluídos por não apresentarem resposta positiva durante a fase de teste. 30 pacientes receberam o sistema de estimulação do GRD e destes 11 chegaram ao seguimento de 3 anos. Demonstramos alteração estatisticamente significativa dos escores de EVN durante o seguimento de 3 anos ($H(4)=48,60$, $p<0,001$) – teste de Kruskal-Wallis. Os pacientes apresentaram melhora significativa nos escores de EVN após 3 meses ($N=30$, $Mdn=3$; $p<0,001$), 1 ano ($N=25$, $Mdn=3,5$,

$p < 0,001$), 2 anos ($N=19$, $Mdn=4$, $p < 0.001$) e 3 anos ($N=11$, $Mdn=4,5$, $p=0,005$) em comparação aos escores da linha de base ($Mdn=8$) – teste de Tukey. Também foi demonstrado melhora estatisticamente significativa nos escores dos questionários Inventário Breve da Dor (BPI) ($H(4)=15,95$, $p=0,003$), Índice de Incapacidade Relacionada a Dor (PDI) ($H(4)=13,01$, $p=0,011$); Escala de Depressão de Beck (BDI) ($H(4)=13,24$, $p=0,010$) e Escala de Catastrofização da Dor (PCS) ($H(4)=15,47$, $p=0,004$) – teste de Kruskal-Wallis (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Gráficos de linhas mostrando diminuição estatisticamente significativa dos escores da Escala Visual Numérica (EVN) (A), Inventário Breve da Dor (BPI) (B), Índice de Incapacidade Relacionada a Dor (PDI) (C), Escala de Depressão de Beck (BDI) (D) e Escala de Catastrofização da Dor (PCS) (E). * Diferenças significantes entre as Mdns

5.2 ANÁLISE PROSPECTIVA DE 62 CASOS DE DORES NO JOELHO, PERNA, PÉ, MÃO, LOMBAR, PÓS-HERPÉTICA, PÓS-MASTECTOMIA, E DOENÇA VASCULAR PERIFÉRICA – GRUPO 2 (Figura 8)

Sessenta e dois pacientes foram incluídos neste grupo (30 com dor em região do joelho, 9 com dores nas pernas, 8 com dores no pé, 6 com dores na mão, 6 com dor lombar, 1 com dor pós-herpética, 1 com dor pós-mastectomia e 1 com dor decorrente de doença arterial vascular periférica (Figura 8). Dos 62 pacientes com idade entre 28 e 82 anos (média de idade=56,8, razão de 27:34 de mulheres para homens) admitidos para implante, 11 foram excluídos por não apresentarem resposta positiva durante a fase de teste (29%). Cinquenta e um receberam o sistema e destes, 25 chegaram ao seguimento de 3 anos.

Figura 8 - Distribuição topográfica da dor nos casos do grupo 2 tratados com estimulação do GRD

Demonstramos melhora estatisticamente significativa dos escores de EVN durante o seguimento de 3 anos ($H(3)=105,77$, $p<0,001$) – teste de Kruskal-Wallis. Os pacientes apresentaram melhora significativa nos escores de EVN após 1 ano ($N=40$, $Mdn=3$, $p<0,001$), 2 anos ($N=33$, $Mdn=4$, $p<0,001$) e 3 anos ($N=25$, $Mdn=4$; $p<0,001$) em comparação aos escores da linha de base ($Mdn=8$) – teste de Tukey. Também foi demonstrado melhora estatisticamente significativa nos escores dos questionários Inventário Breve da Dor (BPI) ($H(3)=85,10$ $p<0,001$), Índice de Incapacidade Relacionada a Dor (PDI) ($H(3)=72,51$, $p<0,001$); Escala de Depressão de Beck (BDI) ($H(4)=61,82$, $p<0,001$) e Escala de Catastrofização da Dor (PCS) ($H(4)=58,90$, $p<0,001$) – teste de Kruskal-Wallis (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Gráficos tipo box-plot mostrando diminuição estatisticamente significativa dos escores da Escala Visual Numérica (EVN) (A), Inventário Breve da Dor (BPI) (B), Índice de Incapacidade Relacionada a Dor (PDI) (C), Escala de Depressão de Beck (BDI) (D) e Escala de Catastrofização da Dor (PCS) (E).
* Diferenças significantes entre as Mdns

Ao final de 3 anos, 72,2% dos pacientes do grupo 1 (N=8/11) e 72% dos pacientes do grupo 2 (N=18/25) reportaram alívio maior do que 50% em comparação a dor pré-tratamento. Dos noventa e seis pacientes, dezenove apresentaram complicações (19,7%): 7 por quebra do eletrodo, 3 por infecção, 2 por dor em sítio do implante do gerador na região glútea e necessidade de troca para região abdominal, 4 por necessidade de um eletrodo extra devido a insuficiência de cobertura da área dolorosa, 1 por deslocamento do eletrodo e 2 por ineficácia no alívio da dor e necessidade de retirada de todo o sistema.

5.3 ANÁLISE PROSPECTIVA DE EFEITOS NEUROFISIOLÓGICOS NO PROCESSAMENTO DA DOR A NÍVEL CORTICAL EM PACIENTES SUBMETIDOS A ESTIMULAÇÃO UNILATERAL DO GRD - GRUPO 3

Dezesseis pacientes provenientes do grupo total de noventa e seis foram admitidos no estudo experimental prospectivo com avaliação neurofisiológica. Quatro foram excluídos antes da segunda sessão de avaliação (mês 1): um por quebra do eletrodo antes da segunda sessão de mensuração; um devido à intolerância à dor experimental provocada pelo laser; um manifestou intenção de abandonar o estudo, e um devido a sinais de EEG de baixa qualidade (problemas técnicos durante a gravação). Assim, 12 pacientes com idade entre 40 e 57 anos (média de idade: $51,8 \pm 6,05$; razão de 5:7 de mulheres para homens; Tabela 3), diagnosticados com dor neuropática crônica unilateral afetando a região inguinal ou membros inferiores foram incluídos no estudo. Destes, outros três foram perdidos na avaliação aos seis meses (mês 6) devido a quebra do eletrodo (1) ou por decisão de deixar o estudo (2), totalizando um grupo final de nove pacientes aos 6 meses.

Tabela 3 - Dados demográficos do grupo de estudo – avaliação eletrofisiológica

Pacientes	Sexo (M/F)	Idade (anos)	Localização da dor	Territórios de inervação acometidos	GRD's estimulados
01	F	60	Inguinal	n. genitofemoral e n. ilioinguinal	L1-L2 a direita
02	F	57	Inguinal	n. genitofemoral e n. ilioinguinal	L1-L2 a direita
03	M	47	Inguinal e Coxa	n. ilioinguinal e n.femoral	L2-L3-L4 a direita
04	F	43	Joelho	n. safeno	L3-L4 a esquerda
05	F	40	Inguinal	n. genitofemoral e n. ilioinguinal	L1-L2 a esquerda
06	M	53	Inguinal e Coxa	n. genitofemoral, n. ilioinguinal e n.femoral	L1-L2 a esquerda
07	M	53	Inguinal	n. genitofemoral e n. ilioinguinal	L1-L2 a esquerda
08	M	50	Perna	n. fibular superior	L4-L5 a direita
09	M	53	Inguinal	n. genitofemoral e n. ilioinguinal	T12-L1 a esquerda
10	F	52	Inguinal	n. genitofemoral e n. ilioinguinal	L1-L2 a direita
11	M	59	Perna	n. femoral	L1-L2 a direita
12	M	55	Inguinal	n. genitofemoral e n. ilioinguinal	L1-L2 a direita

5.3.1 Avaliação eletrofisiológica

Os registros eletrofisiológicos foram avaliados pelo teste de análise de variância - ANOVA (visto que as mensurações eletrofisiológicas obedeceram distribuição normal pelo teste de Shapiro-Wilk). Houve um aumento significativo nas amplitudes de N2-P2 no lado desaferentado (D)

após o início da estimulação do GRD ($F(2,30) = 7,129$, $p < 0,01$) mas não para as amplitudes de N2-P2 no lado controle (C) ($F(2,30) = 0,119$, $p = 0,888$). As amplitudes de N2-P2 aumentaram significativamente no mês 1 ($p < 0,01$) e mês 6 ($p < 0,05$) em comparação com o valor basal (mês 0) – teste de Tukey. Além disso, a relação D/C (razão entre as amplitudes de N2-P2 do lado desaferentado sobre o lado normal) mostrou que as amplitudes de N2-P2 no mês 1 e mês 6 atingiram valores próximos aos do lado sadio (Gráfico 3). O coeficiente de correlação entre a amplitude de N2-P2 e a dor contínua relatada no momento do registro (EVN) foi de $r_s = -0,31$ ($p < 0,10$ – teste de Spearman), revelando que quanto maior a amplitude dos PELs, menor a intensidade da dor relatada (Gráfico 4). Quando analisadas de forma independente, mudanças na amplitudes do componente N2 se aproximaram da significância estatística e foram estatisticamente significantes para as amplitudes do componente P2 ($p=0,058$ e ($F(2,30) = 3,32$, $p=0,050$), respectivamente – Gráfico 5) Não houveram diferenças significativas para as latências de N2 no lado normal (C) ($F(2,30) = 0,042$, $p=0,959$) ou no lado desaferentado (D) ($F(2,30) = 0,51$, $p=0,605$); para amplitudes de N2 em C ($F(2,30) = 0,185$, $p = 0,832$) ou D ($F(2,30) = 0,313$, $p=0,058$); para latência P2 em C ($F(2,30) = 0,590$, $p=0,560$) ou D ($F(2,30) = 0,590$, $p= 0,560$); para as amplitudes de P2 em C ($F(2,30) = 0,047$, $p=0,954$) – Gráfico 5.

Gráfico 3 - No gráfico A, as amplitudes de N2-P2 no lado normal (C) não foram significativamente diferentes entre as medições ($p = 0,888$, ANOVA). No lado desaferentado (D), as amplitudes aumentaram de $3,63 \pm 4,07$ no mês 0 para $10,03 \pm 5,24$ no mês 1 ($p < 0,01$) e para $10,00 \pm 4,6$ no mês 6 ($p < 0,05$). Da mesma forma, as razões de amplitudes entre o lado desaferentado em relação ao lado normal aumentaram de uma média de 30,97% (IC 95% 7,24-54,7) para 82,97% no mês 1 (IC 95% 60,35-105,22, $p < 0,01$), e 93,97% (IC 95% 64,13-123,81, $p < 0,01$) no mês 6, aproximando-se dos níveis normais (B). Um caso ilustrativo (sujeito 7) não apresentou PELs no mês 0 e restaurou os PELs nos meses 1 e 6 (C). Barras de erro em A representam SDs e em B, intervalos de confiança de 95% (IC 95%). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Gráfico 4 - Gráfico de dispersão e correlação linear negativa entre as amplitudes de N2-P2 e a EVN ($r_s = -0,31$, $p < 0,10$)

Gráfico 5 - Gráfico de barras mostrando alterações nas amplitudes e latências dos PELs no início do estudo, após 1 mês e 6 meses do início da estimulação nos lados normal (C) e desaferentado (D). Não houve diferenças significativas no gráfico A para as latências de N2 em ambos os lados (C ou D), no gráfico B para as amplitudes de N2 em ambos os lados, no gráfico C para latências de P2 em ambos os lados e no gráfico D para amplitudes de P2 no lado normal. Houve aumento estatisticamente significativo das amplitudes do componente P2 no lado desaferentado (D) após 1 e 6 meses de observação. Barras de erro representam SDs.* $p < 0,05$

5.3.2 Questionário de triagem para dor neuropática

Houve uma melhora dos escores do questionário PainDETECT no mês 1 e mês 6 pós estimulação do GRD, que diminuíram com relação a linha de base. Porém, esta diminuição não foi estatisticamente significativa ($p = 0,128$ – Teste de Kruskal-Wallis).

Gráfico 6 - Gráfico de linhas, mostrando melhora dos escores do questionário PainDETECT nos meses 1 e 6 quando comparados a linha de base. Círculos representam Mdn. Barras de erro representam IQR

5.3.3 Qualidade de vida

Observou-se uma melhora significativa nas medianas dos domínios do questionário SF-36 relacionados ao funcionamento físico ($H(2) = 6,540$, $p < 0,05$) e dor corporal ($H(2) = 13,922$, $p < 0,001$) em comparação com a linha de base (0). Melhoria para o funcionamento físico foi observada no mês 1 ($p < 0,05$) e os valores permaneceram constantes até o mês 6 ($p < 0,05$). Um padrão semelhante foi observado para dor corporal (mês 1, $p < 0,01$ e mês 6, $p < 0,001$). Não encontramos nenhuma diferença entre os escores para o desempenho físico ($p = 0,190$), desempenho emocional

($p = 0,831$), vitalidade ($p=0,053$), saúde mental ($p=0,529$), funcionamento social ($p=0,131$) ou saúde geral ($p=0,592$).

Gráfico 7 - Gráfico de barras representando os escores ponderados do questionário SF-36 nos meses 0, 1 e 6. Houve aumento estatisticamente significativo nos escores de FF e DC. Funcionamento físico (FF), desempenho físico (DF), desempenho emocional (DE), vitalidade (V), saúde mental (SM), funcionamento social (FS), dor corporal (DC) e saúde geral (SG). * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$. Barras representam Mdn e barras de erro representam IQR

5.3.4 Depressão

Como nenhum paciente nesta série apresentava depressão moderada ou grave (critério de exclusão do estudo), a Escala de Depressão de Beck (BDI) avaliou os sintomas de depressão leve. A esse respeito, não houve melhora ou deterioração significativa do humor durante o tempo de observação ($p = 0,242$ - teste de Kruskal-Wallis), embora as medianas observadas tenham sido menores ao longo do tempo.

Gráfico 8 - Gráfico de barras ilustrando o escore de depressão pela Escala de Beck. As medianas dos escores mostraram uma tendência de melhora do humor após um mês, que foi mantida até o 6º mês ($p = 0,242$, Kruskal-Wallis). Barras representam medianas. Barras de erro representam IQR

5.3.5 Escala Visual Numérica (EVN), Inventário Breve da Dor (BPI) e Índice de Incapacidade Relacionada a Dor (PDI)

Houve melhora significativa dos escores de EVN no grupo de estudo ($H(2) = 21,239$, $p < 0,001$ - teste de Kruskal-Wallis). As medianas dos escores de dor espontânea (EVN) relatados durante os registros do PELs foram 8 no mês 0 (IQR 7-8), 2,25 no mês 1 (IQR 0-3, $p < 0,001$ - teste de Mann-Whitney) e 2,5 no mês 6 (IQR 0,25-3,5, $p < 0,001$, teste de Mann-Whitney) (Gráfico 9-A). Da mesma forma, observamos melhora em ambos os domínios do Inventário Breve da Dor (BPI) e do Índice de Incapacidade Relacionada a Dor (PDI) ao longo do período de observação. Escores de interferência da dor (BPI-I) diminuíram de uma mediana de 5,7 inicialmente (IQR 3,6-6,8) para 2,3 após um mês (IQR 0,7-4,8, $p < 0,01$ - teste de Mann-Whitney) e 1,8 após 6 meses (IQR 1,0-3,8, $p < 0,01$ - teste de Mann-Whitney). Os escores intensidade da dor (BPI-D) diminuíram de uma mediana de 6,8 (IQR 4,2-7,7) para 3,5 (IQR 1,5-5,1, $p < 0,05$) e para 3,2 (IQR 1,5-4,5, $p < 0,05$), respectivamente no mês zero, após 1 mês e 6 meses (Gráfico 9-B). Os escores do Índice de Incapacidade Relacionada a Dor (PDI) diminuíram de uma mediana no mês 0 de 34,5 (IQR 23,5-48,5) para 20,0 (IQR 8,5-33,2, $p < 0,05$ - teste de Mann-Whitney) no mês 1 e 12,0 (IQR 9,0-26,0 $p < 0,01$ - teste de Mann-Whitney) no mês 6 (Gráfico 9-C).

Gráfico 9 - Melhora dos escores da Escala Visual Numérica (EVN) (A). Melhora dos escores de Inventário Breve da Dor (BPI), avaliada pelo BPI-I e BPI-D (B) e do Índice de Incapacidade Relacionada a Dor (PDI) (C). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. Círculos representam MdN. Barras de erro representam IQR

5.3.6 Testes sensíveis quantitativos (TSQ)

Nesta variável específica foram avaliados 10 pacientes nos momentos mês 0 e mês 1 e 8 pacientes no mês 6. Os dados mostraram-se de distribuição não normal pelo teste de Shapiro-Wilk e desta forma testes não paramétricos foram utilizados (teste de Kruskal-Wallis). Não houveram diferenças significativas para os limiares de detecção mecânica no lado normal (C) ($p = 0,937$) ou no lado desaferentado (D) ($p=0,713$); para os limiares de dor mecânica em C ($p=0,937$) ou D ($p=0,474$); para sensibilidade mecânica a dor em C ($p=0,878$) ou D ($p=0,144$); para alodinia mecânica dinâmica em C ($p=0,874$) ou D ($p=0,913$); para razão de somação temporal em C ($p=0,909$) ou D ($p=0,252$); para limiares de detecção de vibração em C, ($p=0,840$) e D ($p=0,667$); e para limiares de dor por pressão em C ($p=0,858$) e D ($p=0,138$) (Gráfico 10).

continua

Gráfico 10 - Gráfico de barras mostrando alterações nos diferentes domínios dos TSQ no início do estudo (0), após 1 mês e 6 meses do início da estimulação nos lados normal (C) e desaferentado (D). Não houve diferenças significativas em nenhum dos testes avaliados (gráfico A para limiar de detecção mecânica, gráfico B para limiar de dor mecânica, gráfico C para sensibilidade mecânica a dor, gráfico D para alodinia mecânica dinâmica, gráfico E para razão de somação temporal, gráfico F para limiar de detecção de vibração e gráfico G para limiar de dor por pressão. Barras representam Mdn e barras de erro representam IQR

A fim de identificar possíveis diferenças entre os lados avaliamos a razão entre o lado desaferentado (D) e o lado normal (C) no seguimento de 6 meses. As razões dos itens alodinia mecânica dinâmica e somação temporal não foram incluídas na análise por apresentarem muitos valores nulos (0). Não houveram diferenças significativas para a razão D/C dos limiares de detecção mecânica ($p=0,883$); para a razão D/C dos limiares de dor mecânica ($p=0,494$); para a razão D/C da sensibilidade mecânica a dor ($p=0,788$); para a razão D/C dos limiares de detecção de vibração ($p=0,494$) e para a razão D/C dos limiares de dor por pressão ($p=0,063$) – Teste de Kruskal-Wallis (Gráfico 11).

Gráfico 11 - Gráficos por distribuição caso a caso das razões de TSQ D/C mostrando as alterações nos diferentes domínios dos TSQ na linha de base (0), após 1 mês (1) e 6 meses (6) do início da estimulação do GRD. Não houve diferenças significativas em nenhum dos testes avaliados (gráfico A para limiar de detecção mecânica, gráfico B para limiar de dor mecânica, gráfico C para sensibilidade mecânica a dor, gráfico D para limiar de detecção de vibração e gráfico E para limiar de dor por pressão)

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

Pesquisas na área de neuromodulação elétrica para a dor tem elucidado alguns possíveis mecanismos de ação relacionados a esta técnica e desta forma contribuído para sua evolução e consequente melhora nos resultados clínicos.

Diversas revisões abordando a eficácia da neuromodulação em condições de dor crônica foram publicados na última década (Boswell *et al.*, 2005, Airaksinen *et al.*, 2006, Boswell *et al.*, 2007, Cruccu *et al.*, 2007, North *et al.*, 2007, Manchikanti *et al.*, 2009, Manchikanti *et al.*, 2013, Cruccu *et al.*, 2016) considerando sistemas de EME com especificações destinadas a estimulação das colunas dorsais da medula espinhal. A frequência de estimulação avaliada se encontrava usualmente entre 30 e 300 Hz (nomeada estimulação tônica) (Meier 2014).

A despeito do número de publicações abordando neuromodulação invasiva para dor, poucos estudos abordam seus efeitos fisiopatológicos, e poucos estudos de qualidade abordam de maneira prospectiva e controlada, sem vieses diversos, a eficácia clínica, de modo que ainda não dispomos de grau de evidencia nível I justificando a maioria das intervenções. Há a recomendação de que consensos periódicos sejam publicados a fim de que a utilização da neuroestimulação para dor crônica seja otimizada. De acordo com Meier (2014), 25 a 50% dos pacientes não se beneficiam EME (Meier 2014). Taylor (2014) calculou a média de alívio da dor no uso da EME numa meta-análise incluindo 63 trabalhos e esta foi de 58% (Taylor *et al.*, 2014). Entretanto, vários autores sugerem maneiras de alcançarmos melhores resultados. Sindou (2003) por exemplo, recomendou a avaliação de potenciais somato-sensitivos pré-operatórios, objetivando avaliar a condução neural de impulsos nervosos pelas colunas dorsais, a fim de prever o sucesso do implante (Sindou *et al.*, 2003). Atkinson (2011) propõe um algoritmo de terapias sequenciais para dor crônica, até que se chegue ao

uso da EME (Atkinson *et al.*, 2011). Campbell (2013) sugere o uso sistemático de avaliação psicológica rigorosa e testes sensitivos quantitativos (TSQ) pré-operatórios, a fim de determinar fenótipos sensitivos favoráveis e preditores de sucesso para a EME (Campbell *et al.*, 2013). Alguns ensaios clínicos randomizados já foram publicados para avaliar a eficácia da EME para indicações como a Síndrome do Insucesso da Cirurgia Espinhal (SICE), SDRC e neuropatia diabética. North (2005) avaliou 50 pacientes prospectivamente e comparou o uso de EME com a reoperação em pacientes com diagnóstico de SICE, mostrando que a EME obteve melhor efeito que a reoperação no alívio da dor ($p < 0,05$) (North *et al.*, 2005). Kumar (2007 e 2008) avaliou 100 pacientes com diagnóstico de SICE e comparou o tratamento médico convencional associado a EME com o tratamento médico convencional exclusivo. O grupo de tratamento combinado (EME + tratamento médico convencional) apresentou melhor alívio da dor, qualidade de vida quando comparado ao grupo controle tanto aos 12 quanto aos 24 meses (Kumar *et al.*, 2007, Kumar *et al.*, 2008). Kemler (2008) encontrou melhores resultados em termos de alívio da dor em estudo randomizado comparando a EME com fisioterapia exclusiva em pacientes com diagnóstico de SDRC tipo I após 5 anos de seguimento (Kemler *et al.*, 2008). Dois outros ensaios randomizados também compararam a EME com o tratamento médico convencional para pacientes com dor devido a neuropatia diabética e ambos demonstraram superioridade da EME em relação ao tratamento clínico no alívio da dor (de Vos *et al.*, 2014, Slangen *et al.*, 2014). Atualmente, nível de evidência robusto (II) no uso da EME tônica é encontrado para tratamento da SICE de acordo com revisão sistemática que seguiu a metodologia de classificação de evidência da *Cochrane* (Turner *et al.*, 2012, Grider *et al.*, 2016). Este nível de evidência (II) também é demonstrado para tratamento da SDRC (Benyamin *et al.*, 2018). No entanto, o benefício da EME é questionado por diretrizes recentes, que demonstram apenas evidência fraca a moderada (Cruccu *et al.*, 2016). A crítica neste estudo é que a metodologia utilizada para classificar o nível de evidência foi diferente (sistema GRADE – *Grade of*

Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) da utilizada no estudo de Grider (2016) (Guyatt *et al.*, 2011). Evidência nível IV é encontrada para o uso da EME na neuropatia diabética, dor pélvica/abdominal e síndrome isquêmica dolorosa (Benyamin *et al.*, 2018).

Visto a efetividade questionável da EME em algumas situações clínicas, diversas inovações tem sido propostas. Estas incluem geradores recarregáveis, eletrodos multicolunas, telemetria de longo alcance, estimulação auto-ajustável, sistemas compatíveis com ressonância magnética, geradores recarregáveis sem fio, novas formas de estimulação e eletrodos desenvolvidos para novos alvos anatômicos. Algumas tecnologias esperadas e que devem emergir comercialmente em um futuro próximo incluem novos paradigmas de estimulação, estimulação em circuito fechado, técnicas opto genéticas de estimulação, adição de neuroquímicos em sistemas híbridos e miniaturização (Slavin 2014). As técnicas mais modernas já disponíveis comercialmente e com maior impacto na prática clínica são duas novas formas de estimulação medular (estimulação em alta frequência e estimulação em salvas) e a estimulação do GRD.

Em comparação à EME tônica tradicional, as técnicas em salvas e em alta frequência mostraram melhores resultados clínicos (De Ridder *et al.*, 2013, Kapural *et al.*, 2015).

A estimulação em alta frequência consiste no uso de frequências de até 10 kHz com estímulos regularmente espaçados. Estudo piloto que demonstrou sua aplicabilidade foi publicado em 2013 com 24 pacientes apresentando dor radicular e dor lombar axial, com preferência de 88% dos pacientes pelo sistema de 10 kHz sobre o tônico (Tiede *et al.*, 2013). Estudo multicêntrico randomizado (SENZA) na Europa e posteriormente no Estados Unidos, confirmaram estes resultados preliminares e o sistema recebeu a aprovação do *Food and Drug Administration* (FDA) em 2015 para tratamento da dor lombar de forma pioneira e também da dor radicular (Kapural *et al.*, 2015, Kapural *et al.*, 2016). Seu modo de ação parece se basear principalmente no bloqueio da condução neural nos nervos

periféricos. Este bloqueio inibe o sinal doloroso por bloquear as fibras grossas da coluna dorsal (Ahmed *et al.*, 2018). Como vantagem apresenta a maior facilidade de implante - já que não requer de mapeamento intraoperatório - e pode ser feito com o paciente em anestesia geral, sempre por via percutânea. Também exerce seu efeito sem provocar parestesia, o que parece ser uma característica que atrai uma parte dos pacientes. Os resultados em outros estudos subsequentes foram positivos para tratar a dor lombar axial, até mesmo em pacientes sem cirurgia prévia, apesar de um estudo não mostrar superioridade sobre a estimulação tônica, como visto nos trabalhos precedentes (Russo *et al.*, 2016, De Andres *et al.*, 2017, Al-Kaisy *et al.*, 2018). O uso deste modo de estimulação para tratar migrânea pode ser uma opção segundo estudos preliminares (Arcioni *et al.*, 2016, Lambru *et al.*, 2016). Como desvantagem, o sistema apresenta a necessidade de recarga frequente (em alguns casos diária), já que a demanda energética é alta se comparada a estimulação tradicional (Chakravarthy *et al.*, 2018).

Já a estimulação em salvas corresponde a uma salva de 5 pulsos entregues numa frequência de 500 Hz com largura de pulso de 1ms sobre uma frequência inter-salvas de 40 Hz. A carga cumulativa dos 5 pulsos é passivamente balanceada por carga imediatamente após o final da sequência de 5 pulsos. Estudo piloto foi publicado em 2010 com resultados preliminares positivos (De Ridder *et al.*, 2010). Estudo multicêntrico randomizado (SUNBURST) comprovou sua superioridade em comparação ao sistema tônico no alívio da dor lombar e radicular o que levou a aprovação do sistema pelo FDA em 2016 (Deer *et al.*, 2018). Seu mecanismo de ação parece estar ligado a modulação das vias medial e lateral da dor e na ativação independente dos receptores GABA inibitórios (Ahmed *et al.*, 2018). A estimulação em salvas, assim como a de alta frequência, não provoca parestesia. O sistema possui a vantagem de ser híbrido, sendo capaz de estimular em modo salvas ou em modo tônico tradicional. Isto reduz o consumo de bateria e permite adaptar a terapia de acordo com a preferência do paciente. Uma vantagem teórica do modo em

salvas é a capacidade de ativar a via medial da dor, o que promove uma melhora no componente psico-afetivo da sensação dolorosa. Outros estudos demonstraram resultados positivos para diversas síndromes dolorosas, como a SICE e a neuropatia diabética, bem como superioridade em comparação a estimulação convencional (de Vos *et al.*, 2014, Schu *et al.*, 2014, De Ridder *et al.*, 2015).

Artigo de revisão atestou nível de evidência IV para a estimulação em salvas e nível de evidência II-III para a estimulação de alta frequência (Grider *et al.*, 2016).

Mesmo com todos os avanços na área da EME e melhora dos resultados com os novos modos de estimulação implementados, algumas limitações da EME permanecem: I) o alívio da dor é insuficiente em alguns casos (Kumar *et al.*, 2006); II) dores em alguns locais do corpo podem não ser responsivas a EME (ex. dor inguinal) – provavelmente pela incapacidade de recrutamento de fibras necessárias da coluna dorsal; III) o tratamento é altamente dependente da localização do eletrodo (Struijk *et al.*, 1993); IV) efeitos colaterais podem ser intoleráveis (ex. mudanças abruptas na intensidade de estimulação ou parestesia em áreas não dolorosas) (Cameron *et al.*, 1998); V) a migração do eletrodo é comum (Eldabe *et al.*, 2016); VI) alguns programas ou tipos de estimulação tem alta demanda energética, com necessidade de recargas ou trocas de baterias relativamente frequentes (Lam *et al.*, 2010).

A estimulação do GRD para o tratamento da dor crônica é uma técnica recente. Desde 2011, a estimulação do GRD está disponível em alguns países europeus e na Austrália (Deer *et al.*, 2014). Revisões recentes destacam a estimulação do GRD como uma opção emergente para tratamento da dor neuropática (Pessoa *et al.*, 2015, Harrison *et al.*, 2017). No entanto, Forget (2015) propõe que evidências mais robustas da sua eficácia e segurança a longo prazo são necessárias. Até o momento, nenhum estudo clínico-experimental abordou os efeitos eletrofisiológicos da

estimulação do GRD (efeitos estes apenas investigados em estudos experimentais com animais) (Forget *et al.*, 2015).

Estudo clínico randomizado mostrou que a estimulação do GRD se mostrou superior a EME tradicional para tratamento da SDRC tipo II. Resultados no seguimento de 12 meses foram estatisticamente significantes a favor da estimulação do GRD; 74,2% dos pacientes que receberam a estimulação do GRD foram considerados bem sucedidos no desfecho alívio da dor (diminuição de 50% ou mais no escore de EVA em relação a linha de base) em comparação a 54,3% dos pacientes do grupo controle ($p = 0,005$). Além disso, a maioria dos pacientes com estimulação do GRD obteve melhor estimulação segmentar, permitindo cobertura mais efetiva da área dolorosa. Houve também uma menor taxa de parestesia na região estimulada (Deer *et al.*, 2016). Como resultado, o FDA aprovou a técnica nos Estados Unidos em 2016 (Deer *et al.*, 2016). Contudo, é importante salientar que este ensaio clínico foi patrocinado pelo fabricante do sistema, criando um potencial conflito de interesses.

6.1 AVALIAÇÃO DA INTENSIDADE DA DOR

Diversas publicações tem demonstrado a eficácia clínica da estimulação do GRD para o tratamento da dor. Em um estudo piloto, Deer (2013) relatou 70% de melhora global da dor após um estudo piloto com 10 pacientes diagnosticados com dores intratáveis do tronco, lombar e/ou membros durante seguimento de 4 semanas (Deer *et al.*, 2013). Liem (2013 e 2015) relatou 58% e 56% de redução geral da dor aos 6 meses e 1 ano de seguimento, respectivamente, na primeira série prospectiva de longa duração publicada. Este estudo avaliou um grupo de 32 doentes com dores em região do pé, perna e lombar. Os diagnósticos incluíram SDRC, Síndrome do Insucesso da Cirurgia Espinhal (SICE), dor pós-operatória, dor radicular, dor discogênica, dor lombar por estenose de canal e dores por lesão de nervo periférico. Houve também melhora significativa em escores

de qualidade de vida, humor e incapacidade relacionada a dor (Liem *et al.*, 2013, Liem *et al.*, 2015). Schu (2014) relatou uma redução global da dor de 71,4% na dor crônica em região inguinal num grupo de 29 pacientes após um seguimento médio de 42,5 meses. A etiologia da dor incluiu: dor pós herniorrafia, dor pós acesso vascular e Síndrome do Insucesso da Cirurgia Espinhal (Schu *et al.*, 2014). Van Buyten (2014) relatou 62% de redução global da dor em um estudo com 8 pacientes em pacientes com diagnóstico de SDRC (Van Buyten *et al.*, 2014). Eldabe (2015) relatou 50,8% na redução geral de dor em um estudo abordando a dor do membro fantasma - definida com dor referida a um membro ou seguimento removido cirurgicamente - após um seguimento médio de 14,4 meses. Neste diagnóstico os resultados foram menos robustos em comparação a outras indicações (Eldabe *et al.*, 2015). Deer (2016) relatou 74,2% de taxa de sucesso - alívio da dor igual ou maior a 50% em comparação a linha de base - em estudo randomizado em pacientes diagnosticados com SDRC I e II no seguimento de 12 meses. Resultado foi estatisticamente significativo quando comparado a taxa de sucesso do grupo controle tratado com EME convencional (54,3%, $p < 0,001$) (Deer *et al.*, 2016). No nosso grupo de estudo (2017 e 2018) foi demonstrado que, mesmo após seguimento de três anos de estimulação do GRD, houve 63,5% de alívio da dor medida pela EVN em comparação a linha de base para dor inguinal (grupo 1), com 72,7% destes apresentando mais de 50% de alívio da dor ($N=11$ neste período de seguimento, $p=0,005$); e 65,5% de alívio da dor medida pela EVN para causas diversas que incluíram dores no joelho, mãos, pés, lombares, perna, de origem vascular, pós herpes zoster e pós-mastectomia (grupo 2), com 72% dos pacientes apresentando mais de 50% de alívio da dor ($n=25$ neste período de seguimento, $p=0,001$) (Morgalla *et al.*, 2017, Morgalla *et al.*, 2018). Observamos com esses dados que a estimulação do GRD apresenta uma menor taxa de habituação se comparada a EME, já que a analgesia se mantém relativamente estável mesmo após 36 meses. Na literatura, somos o grupo com o acompanhamento mais extenso dentre os trabalhos já publicados abordando a estimulação do GRD. Uma hipótese plausível para

este achado seria talvez a menor complexidade homológica do GRD (ex. menos conexões centrais), implicando em pouca ou nenhuma habituação, o que pode conferir vantagem adicional ao método sobre outras formas de modulação. Taxas bem-sucedidas de alívio da dor foram observadas em outras séries de casos (Huygen *et al.*, 2017, Mol *et al.*, 2017, van Bussel *et al.*, 2017, Eldabe *et al.*, 2018, Falowski *et al.*, 2018, Hassanain *et al.*, 2018, Hunter *et al.*, 2018, Huygen *et al.*, 2018, Kallewaard *et al.*, 2018, Skaribas *et al.*, 2018) bem como em alguns relatos de casos (Garg *et al.*, 2015, Rowland *et al.*, 2016, Zuidema *et al.*, 2016, Maino *et al.*, 2017, Zuidema *et al.*, 2017, Giordano *et al.*, 2018, Goebel *et al.*, 2018, Groenen *et al.*, 2018). Uma série com 217 pacientes avaliados retrospectivamente num estudo multicêntrico demonstrou 66,9% de alívio da dor medida pela EVN durante a triagem quando comparada a linha de base em um grupo de pacientes apresentando diversos tipos de dor neuropática (Hunter *et al.*, 2018). Nosso estudo de 34 pacientes com dor inguinal replicou as taxas de sucesso no alívio da dor observadas por Schu (2014) e esta indicação é hoje uma das mais comuns e com melhores resultados. Contrariamente, o tratamento da neuralgia pós herpética e da doença vascular periférica não apresentou resposta tão robusta, e apenas 1 caso de cada indicação foi realizado no estudo com 62 doentes. Resultados promissores apareceram no tratamento das dores localizadas e distais como a dor nos joelhos (30 doentes) e a dor nos pés (8 doentes), confirmando a capacidade deste sistema em estimular áreas pequenas com uma concordância dermatomérica consistente, fato esse confirmado por outros estudos (van Bussel *et al.*, 2017; Skaribas *et al.*, 2018). Todos os estudos (sejam eles relatos de caso, séries ou estudos randomizados) publicados até novembro de 2018 são descritos na Tabela 4:

Tabela 4 - Lista de publicações sobre a estimulação do GRD de 2011 a 2018. Trabalhos do nosso estudo em negrito

Autor/ano	Desenho do estudo	Indicação	N	Taxa de respondedores a fase teste	Seguimento	Resultados
Lynch 2011	Relato de Caso	Neuralgia Pós Herpética	1	100%	6 meses	20% de melhora na EVA
Deer 2013	Série Prospectiva	Varias, principal Radiculopatia	10	100%	3-7 dias	70% de redução na EVA
Schu 2014	Série Retrospectiva	Diversas, principal Dor Pós-Herniorrafia	29	86,2%	28 meses (média)	71,4% de melhora na EVA
Zuidema 2014	Série de Casos Retrospectiva	Diversas	3	100%	3,2 e 2 meses	EVA de 90mm para 0,10,10mm
Liem 2015	Série Prospectiva	Diversas	32	76,5%	12 meses	56,3% de melhora na EVA
Van Buyten 2014	Série de Casos Prospectiva	SDRC	11	72%	12 meses	62% de melhora na EVA
Garg 2015	Relato de Caso	SDRC	1	100%	1 semana	70% de alivio da dor
Eldabe 2015	Série de Casos Retrospectiva	Dor do Membro Fantasma	8	100%	14 meses (média)	50% de alivio da dor
van Bussel 2015	Relato de Caso	SDRC	1	100%	3 meses	EVA diminuiu de 60-90 mm para 10-20 mm
Zuidema 2016	Relato de Caso	Dor Perineal Pós Cirúrgica	1	100%	2 semanas	EVA de 90 mm para 10 mm
Weiner 2016	Série de Casos	Síndrome do Insucesso da Cirurgia Espinhal	11	100% (outro sistema de estimulação)	6 semanas	63 % de melhora na EVA
Rowland 2016	Relato de Caso	Dor Pélvica	1	100%	6 meses	43% de melhora na EVN
Deer 2016	Estudo Randomizado Controlado	SDRC I e II	152	93% - grupo GRD e 80% - grupo EME	12 meses	81,6% de sucesso X 56,7% da EME
Huygen 2017	Série de Casos	Dor Lombar Discogênica	12	100%	12 meses	45,5% de melhora na EVA
Mol 2017	Série de Casos Retrospectiva	Síndrome Compressiva do N. Cutâneo Anterior	5	100%	12 meses	3 pacientes com melhora>50% na EVA
Maino 2017	Relato de Caso	Neuropatia de Fibras Finas	1	100%	20 meses	50 % de melhora da EVA
Morgalla 2017*	Série de Casos Retrospectiva	Dor Inguinal	34	88%	3 anos	63,5% de melhora na EVA
Van Brussel 2017	Estudo Comparativo Prospectivo	SDRC em joelho	10	Não avaliado	16 dias	8 pacientes preferem a estimulação do GRD e 2 EME

continua

Tabela 4 - Lista de publicações sobre a estimulação do GRD de 2011 a 2018. Trabalhos do nosso estudo em negrito (conclusão)

Autor/ano	Desenho do estudo	Indicação	N	Taxa de respondedores a fase teste	Seguimento	Resultados
Yang 2017	Relato de casos	SDRC de MMII	2	100%	8 meses	Estimulação do GRD resgatou pacientes com falha da EME
Zuidema 2017	Relato de Caso	Síndrome da dor Lombar com Hematúria	1	100%	3 anos	Melhora da EVA de 9 para 3-4
Morgalla 2018*	Série de casos Retrospectiva	Diversas	62	83%	3 anos	65,5% de melhora na EVA
Eldabe 2018	Série de Casos Prospectiva	Neuropatia Diabética	10	70%		Melhora de 64% na EVA
Falowski 2018	Série de Casos Retrospectiva	Neuropatia Periférica	8	Não avaliada	6 semanas	79,5% de melhora na EVA
Giordano 2018	Relato de Caso	Coccidinia	1	100%	4 meses	90% de melhora na EVA
Hunter 2018	Série de Casos Retrospectiva	Diversas	217	88%	Não relatado	Melhora de 66,9% na EVN durante fase teste
Hassanain 2018	Relato de Caso	Dor testicular	1	100%	1 ano	70-80% de melhora na EVA
Hunter 2018	Série de Casos	Dor Pélvica Crônica	7	100%	3 a 12 meses	83 % de melhora da EVA
Huygen 2018	Série de Casos	Diversas	66	86,2%	12 meses	48,8% de melhora na EVA
Kallewaard 2018	Série de Casos	Síndrome do Insucesso da Cirurgia Espinhal	13	84,6%	12 meses	72,05% de melhora na EVA
Skaribas 2018	Série de Casos	SDRC nos pés	5	100%	6 meses	Melhora na EVN 8-10 para EVN 0-3
Groenen 2018	Relato de Caso	Neuropatia Induzida por Quimioterapia	1	100%	5 meses	Melhora na EVA de 8 para 1
Goebel 2018	Relato de Caso	SDRC	1	100%	17 meses	Melhora de 60% na dor

6.2 AVALIAÇÃO COMPLEMENTAR

Em muitos destes estudos, além da melhora da intensidade da dor propriamente dita, foram avaliados aspectos complementares. Estas incluem a QV e outras medidas indiretas relacionadas a dor crônica, como por exemplo o questionário PainDETECT, o Inventário Breve da Dor (BPI), o Índice de Incapacidade Relacionada a Dor (PDI), o Perfil de Estados de Humor (POMS), a Escala de Depressão de Beck (BDI), a Escala de Pensamentos Catastróficos sobre Dor (PCS), o Questionário de dor McGill (McGill) e o Índice de Incapacidade de Oswestry (ODI). Para avaliar QV, os questionários SF-36 e EQ-5D são recomendados por diretrizes recentes para avaliação da dor neuropática crônica (Haanpaa *et al.*, 2011). Estudos que avaliaram tais questionários são descritos na Tabela 5.

Tabela 5 - Estudos sobre estimulação do GRD que avaliaram questionários de qualidade de vida, incapacidade relacionada a dor, estados de humor, grau de catastrofização e efeitos adversos de 2013 a 2018. Trabalhos do nosso estudo em negrito

Autor Ano N	Qualidade de Vida (QV)	BPI/PDI	Estado de Humor	Outros	Eventos Adversos
Liem 2013 N=32	EQ-5D (p<0,001)	BPI (p<0,001)	POMS (p<0,05)	-	-
Liem 2015 N=32	EQ-5D (p<0,001)	BPI (p<0,001)	POMS (p<0,05)	McGill (p<0,0001)	86
Van Buyten 2014 N=11	EQ-5D (p<0,05)	BPI (p<0,05)	POMS (p<0,05)	-	11
Deer 2016 N=152	SF-36 (p<0,05)	BPI (p<0,05)	POMS (p<0,05)	-	8
Huygen 2017 N=12	EQ-5D (p<0,05)	BPI (p<0,05)	POMS (p<0,05)	-	10
Morgalla 2017* N=34	-	BPI (p<0,01) e PDI (p<0,01)	BDI (p<0,05)	PCS (p<0,01)	5
Morgalla 2018* N=62	-	BPI (p<0,001) e PDI (p<0,001)	BDI (p<0,001)	PCS (p<0,001)	14
Huygen 2018 N=66	EQ-5D (p<0,001)	BPI (p<0,0001)	POMS (p<0,001)	-	15
Kallewaard 2018 N=13	EQ-5D (p<0,001)	BPI (p<0,001)	POMS (p<0,05)	ODI (p<0,05)	6

A triagem ou rastreio da dor neuropática crônica com uso de questionário específico não foi reportada em nenhum estudo publicado até o momento. No nosso grupo de 12 pacientes utilizamos o PainDETECT, um questionário desenvolvido e validado em alemão para este fim. (Freynhagen *et al*, 2006). Escores variam de 0 a 38. Pontuações de 12 e abaixo indicam 15% ou menos de probabilidade da presença de componentes de dor neuropática. Resultados entre 13 e 18 representam um zona indefinida, onde já é possível identificar, porém, componentes de dor neuropática. Escores de 19 e acima indicam probabilidade acima de 90% de diagnóstico de dor neuropática. As medianas no nosso grupo diminuíram de 19 (IQR 14-22) na linha de base para 14 (IQR 8-17) no mês 1 e 14 (IQR 10-19) no mês 6, refletindo melhora nos componentes da dor neuropática. No entanto, esta não foi estatisticamente significativa.

A QV foi avaliada apenas no nosso grupo de 12 pacientes submetido a avaliação eletrofisiológica (grupo 3). Foi observado um aumento nos escores do SF-36 em todas as dimensões, o que traduz uma melhora na QV. No entanto, essa melhora foi estatisticamente significativa em apenas dois itens: Funcionamento Físico e Dor Corporal. Isso se deve provavelmente ao N reduzido, ao seguimento limitado e também a alta variabilidade dos resultados. Em relação à QV, Deer (2016) relatou melhora estatisticamente significativa em todos os itens do SF-36 aos 3 e 12 meses de acompanhamento. Neste estudo, o seguimento foi mais longo e o grupo que recebeu a estimulação do GRD (N=76) era significativamente maior que no nosso estudo, o que permitiu maior poder estatístico (Deer *et al.*, 2016). Liem (2013 e 2015) relatou um aumento significativo na qualidade de vida medido pelo EQ-5D aos 6 meses e 12 meses após o uso da estimulação do GRD para várias síndromes dolorosas (ex. SICE, SDRC, dor crônica pós-cirúrgica, dor discogênica, dor radicular, neuralgia pós herpética) (Liem *et al.*, 2013, Liem *et al.*, 2015). Em estudos menores, Van Buyten (2014), Huygen (2017) e Kallewaard (2018) relataram melhora nos escores do EQ-5D em pacientes em uso da estimulação do GRD e diagnóstico de SDRC, lombalgia e SICE, respectivamente. A melhora foi mais pronunciada no estudo de

Kallewaard (2018) em comparação aos outros 2 estudos (Van Buyten *et al.*, 2014, Huygen *et al.*, 2017, Kallewaard *et al.*, 2018).

O Inventário Breve da Dor (BPI) pode avaliar tanto a intensidade da dor (dimensão sensitiva) quanto a interferência da dor na vida do paciente (dimensão reativa), além de estimar o alívio da dor, a qualidade da dor e a percepção do paciente sobre a causa da dor (Cleeland *et al.*, 1994). Sete áreas são avaliadas: atividades gerais, humor, habilidade de andar, trabalho, relações com outras pessoas, satisfação com a vida e sono. Nós encontramos melhora estatisticamente significativa nos escores de BPI no nosso grupo de 34 paciente (dor inguinal, $p < 0,01$ – grupo 1) e de 62 pacientes (dores de diversas etiologias, $p < 0,001$ – grupo 2) (Morgalla *et al.*, 2017, Morgalla *et al.*, 2018). Liem (2013 e 2015) avaliou o BPI durante a estimulação do GRD com melhora significativa aos 6 e 12 meses de seguimento, numa população de pacientes com diagnóstico e média de idade semelhantes ao nosso grupo (Liem *et al.*, 2013, Liem *et al.*, 2015). Deer (2016) também encontrou melhora significativa nos escores do BPI nas avaliações de 3 e 12 meses numa população de 76 pacientes no único estudo randomizado publicado em pacientes com diagnósticos de SDRC I e II (Deer *et al.*, 2016). Huygen (2018) encontrou numa série de 66 casos com diagnósticos variados de dor neuropática melhora estatisticamente significativa nos escores de BPI no seguimento de 12 meses (Huygen *et al.*, 2018). Em estudos com N reduzido, Van Buyten (2014), Huygen (2017) e Kallewaard (2018) encontraram melhora significativa no BPI, com melhora mais pronunciada no estudo de Kallewaard (2014, Van Buyten *et al.*, 2014, Huygen *et al.*, 2017, Kallewaard *et al.*, 2018). No estudo prospectivo eletrofisiológico (grupo 3), também observamos melhora significativa após 1 e 6 meses para ambos os escores (intensidade e interferência) do BPI, a despeito de uma casuística pequena.

O Índice de Incapacidade Relacionada a Dor (PDI) é uma ferramenta validada que mede a capacidade de um indivíduo de participar em atividades vitais essenciais numa escala de 0-70 (escores mais altos refletem maior incapacidade). O PDI avalia sete diferentes dimensões de vida:

responsabilidades familiares/domésticas, tempo de lazer, atividades sociais, ocupação, comportamento sexual, cuidados pessoais e atividades vitais (Tait *et al.*, 1987). Na literatura, fomos o único grupo a publicar resultados da estimulação do GRD avaliando este questionário. Obtivemos melhora estatisticamente significativa em todas as avaliações tanto para o grupo 1 ($p < 0,01$) quanto para o grupo 2 ($p < 0,001$) (Morgalla *et al.*, 2017, Morgalla *et al.*, 2018). Assim como no BPI, no PDI também observamos melhora significativa em 1 e 6 meses de seguimento para o grupo do estudo eletrofisiológico (grupo 3). Estes achados reforçam que o PDI também pode ser uma opção na identificação sistematizada e investigação relacionada a interferência da dor crônica na vida do paciente.

A Escala Depressão de Beck (BDI) pode ser utilizada para avaliar graus de depressão em pacientes com dor crônica. No grupo 1 e grupo 2, com 34 e 62 pacientes submetidos a estimulação do GRD, observamos melhora estatisticamente significativa dos escores da BDI. (Morgalla *et al.*, 2017, Morgalla *et al.*, 2018). No grupo do estudo eletrofisiológico (grupo 3) houve uma tendência de melhora dos escores da BDI, porém sem significância estatística. Até o presente momento, somos o único grupo que avaliou esta escala em paciente submetidos a estimulação do GRD e publicou os resultados. Outros autores utilizaram o Perfil de Estados de Humor (POMS) para avaliar o efeito da estimulação do GRD sobre o estado de humor. Deer (2016) encontrou melhora significativa nos escores de POMS após 12 meses de seguimento em estudo randomizado que avaliou a estimulação do GRD, com destaque para melhoras importantes nos itens distúrbio global do humor e depressão (Deer *et al.*, 2016). Liem (2013 e 2015) observou melhora significativa nos escores de POMS tanto aos 6 quanto aos 12 meses de seguimento (Liem *et al.*, 2013, Liem *et al.*, 2015). Huygen (2017 e 2018) observou melhora do escore de POMS em 12 pacientes com SICE e também num grupo de 66 pacientes seguidos por 12 meses com diagnósticos diversos de dor crônica (Huygen *et al.*, 2017, Huygen *et al.*, 2018). Kallewaard (2018) observou melhora nos escores de POMS em série de 13 pacientes com SICE (Kallewaard *et al.*, 2018).

A Escala de Catastrofização da Dor (PCS) foi avaliada apenas por nosso grupo e nenhuma outra publicação analisou esta escala. Obtivemos melhora estatisticamente significativa nos grupos 1 ($p < 0,01$) e grupo 2 ($p < 0,001$), o que reflete uma melhora na tendência em magnificar a experiência gerada pelo estímulo doloroso, no sentimento de impotência perante a dor e também uma diminuição nos pensamentos relacionados a dor (Sullivan *et al.*, 1995).

Finalmente, apenas um estudo avaliou o Questionário de dor McGill (McGill), com melhora estatisticamente significativa aos 12 meses de seguimento (Liem *et al.*, 2015) e outro estudo avaliou o Índice de Incapacidade de Oswestry (ODI), também com melhora estatisticamente significativa aos 12 meses de seguimento (Kallewaard *et al.*, 2018).

6.3 TESTE SENSITIVOS QUANTITATIVOS (TSQ)

O uso de testes sensitivos quantitativos (TSQ) foi proposto como um potencial método para avaliar a estimulação do GRD de uma forma sistematizada (Forget *et al.*, 2015). No entanto, não existe até o momento nenhum estudo que avaliou os TSQ durante esta terapia. Alguns estudos realizaram esta avaliação em pacientes sob EME. Como já descrito, o protocolo de TSQ avalia de maneira pormenorizada diferentes tipos de fibras nervosas, objetivando identificar respostas anormais a estímulos sensitivos dolorosos e não dolorosos. Rasche (2006) avaliou sete pacientes com dor radicular unilateral e detectou aumento significativo dos limiares de sensibilidade tátil, calor e frio na área afetada no pré-tratamento em comparação ao lado normal. Após a EME, houve uma redução significativa destes limiares (Rasche *et al.*, 2006). Eisenberg (2006) avaliou 12 pacientes e encontrou aumento dos limiares de vibração e na estimulação elétrica dolorosa a 5 e 250 Hz após a EME no lado afetado (Eisenberg *et al.*, 2006). Ahmed (2015) encontrou aumento dos limiares de calor, dor ao estímulo de calor e a tolerância ao estímulo de calor após EME (Ahmed *et al.*, 2015). No

entanto, estudo de Meier (2015) não encontrou nenhuma mudança nos limiares térmicos, dolorosos e mecânicos após a EME (Meier *et al.*, 2015). No nosso grupo submetido a avaliação eletrofisiológica (grupo 3), não encontramos nenhuma significância estatística nos limiares pré e pós estimulação do GRD no lado desaferentado (D) para os testes: limiar de dor mecânica, sensibilidade a dor mecânica, alodinia mecânica dinâmica, razão de somação temporal, limiar de detecção de vibração e limiar de dor por pressão. Não obstante, observamos melhora da intensidade da dor e normalização do padrão de processamento cortical da dor. A análise conjunta desses dados nos permite supor que o mecanismo de ação da terapia de estimulação do GRD não passa pela alteração do balanço ou limiares entre as diversas formas de modalidade sensitiva, ou interação sensitiva, como a teoria de Melzack e Wall permitiria supor.

Os teste térmicos não foram realizados. Não foi possível avaliar estatisticamente a razão do lado desaferentado (D) sobre o normal (C) D/C dos parâmetros alodinia e fenômeno de somação temporal pela existência de muitos pacientes com dados considerados nulos, impossibilitando desta forma o cálculo matemático. Pacientes com diagnóstico dor neuropática periférica, podem apresentar diferentes padrões sensitivos, e estes podem se sobrepor ou provocar efeitos antagônicos. Isto aumenta a variabilidade dos dados e diminui sua capacidade de gerar padrões homogêneos, em especial quando a população é limitada, como no nosso estudo. Baseado nos padrões sensitivos observados em mais de 900 doentes com dor neuropática submetidos a TSQ, Baron (2017) definiu 3 perfis de TSQ distintos que remetem a diferentes fisiopatologias: I) perda sensitiva (ex. hipoestesia dolorosa), II) hiperalgesia térmica (ex. nociceptor irritável) e III) hiperalgesia mecânica (ex. hiperalgesia neurogênica) (Baron *et al.*, 2017). Nesta mesma linha, trabalho recente reforçou que diferentes modelos de dor neuropática causam alterações distintas nos diferentes testes avaliados no protocolo de TSQ. Modelo de bloqueio temporário de fibras A causado por pressão sustentada do tronco neural causou perda sensitiva térmica e mecânica pronunciada; modelo de hiperalgesia primária provocado por uso

de capsaicina tópica ou irradiação de luz UV-B causou aumento do limiar da dor evocada pelo calor, pressão e estímulo de dor mecânica, enquanto que o modelo de hiperalgesia secundária com utilização de estimulação elétrica de alta frequência cutânea ou injeção intradérmica de capsaicina se caracterizou por hiperalgesia pronunciada ao estímulo de dor mecânica e perda sensitiva térmica moderada. Estes achados sugerem a tese de que a estratificação baseada em mecanismos nas diferentes apresentações clínicas de dor neuropática pode ser útil na avaliação e também na escolha do tratamento mais adequado (Vollert *et al.*, 2018).

6.4 MECANISMOS DE AÇÃO DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA DA MEDULA ESPINHAL NO TRATAMENTO DA DOR

Apesar de neuromodulação elétrica da medula espinhal (EME) ter sido introduzida há várias décadas, até o presente momento os mecanismos implicados no efeito analgésico não são totalmente compreendidos. A teoria da comporta da dor proposta por Melzack e Wall foi o primeiro referencial teórico aceito para explicar o alívio da dor durante EME (Melzack *et al.*, 1965). De acordo com este modelo, uma "comporta" atua como um centro integrativo mediado por fibras tipo A. A estimulação da coluna dorsal, levando a ativação das fibras A, pode ativar interneurônios inibitórios no corno dorsal. Ativação de interneurônios, por sua vez, suprime a transmissão de dor pelo "fechamento" da "comporta" para os impulsos nociceptivos aferentes gerados por um fibras mielinizadas finas tipo A δ ou fibras amielínicas tipo C.

Atualmente outras hipóteses tem sido propostas na tentativa de explicar o mecanismos de ação da EME tônica convencional, já que a teoria da comporta da dor tornou-se insuficiente e não esclarece totalmente os seus efeitos (Kumar *et al.*, 1998). Este ponto de vista é corroborado por achados clínicos nos quais ocorre o alívio sustentado da dor mesmo após cessado o estímulo (Lindblom *et al.*, 1975). Potenciais de ação antidrômicos

assim como ativação ortodrômica de sistemas supra-espinhais podem agir simultaneamente para aliviar a dor durante a EME (Weigel *et al.*, 2015). Didaticamente, estes mecanismos podem ser divididos em periféricos (antidrômicos), segmentares medulares e supra-segmentares.

6.4.1 Mecanismos antidrômicos

Em pacientes com dor neuropática há aumento da expressão de receptores sinápticos excitatórios, levando a hiperexcitabilidade e sensibilização dos neurônios nociceptivos-específicos (NS), e consequente sensibilização periférica (von Hehn *et al.*, 2012). A ativação por estímulo elétrico das colunas dorsais da medula espinhal ativa os axônios das fibras mielinizadas grossas (tipo A) dos neurônios pós-sinápticos e este mecanismo parece ser um dos responsáveis pela analgesia na EME (Foreman *et al.*, 2012). O disparo destas fibras provoca potenciais de ação antidrômicos, que provocam inibição da dor por vias neurais colaterais, diminuindo o efeito da sensibilização periférica ao diminuir o limiar de excitabilidade dos receptores periféricos e terminações livres. Foi demonstrado que a EME convencional ativa o núcleo grácil em ratos, numa intensidade suficiente para inibir a hipersensibilidade mecânica (Song *et al.*, 2014). Efeitos vasculares como o aumento do fluxo sanguíneo correspondente aos dermatômos estimulados pelo eletrodo já foram demonstrados e a EME também tem sido utilizada tratar dores isquêmicas (Cook *et al.*, 1976, Deer 2009). Linderorth (1989) demonstrou que o fluxo sanguíneo das extremidades é modulado pela EME por mecanismos de ativação antidrômica de fibras de pequeno diâmetro bem como pela inibição de estímulos simpáticos eferentes. Este efeitos ocorrem pela geração de PAs antidrômicos levando a uma cascata de liberação de diferentes cinases, ácido gama-aminobutírico (GABA) e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, um potente vasodilatador que acaba por levar a liberação de óxido nítrico (Tanaka *et al.*, 2003, Wu *et al.*, 2007).

6.4.2 Mecanismos segmentares medulares

A EME possivelmente suprime a atividade dos neurônios de amplo espectro dinâmico (NAED) do corno posterior da medula e a inibição mediada pela EME deve envolver interneurônios inibitórios (Zhang *et al.*, 2014). Algumas evidências com experimentos em ratos apontam para uma redução drástica na atividade espontânea dos NAED na raiz dorsal após um estímulo condicionado na colunas dorsais da medula ou na raiz posterior (Guan *et al.*, 2010). Além disso, supressão da dor em modelos animais de dor neuropática avaliando a EME demonstraram um mecanismo por meio de supressão de NAED, o que exige a ativação de fibras tipo A originárias da área dolorosa (Guan 2012). A hiperexcitabilidade dos NAED do corno dorsal se normaliza após a EME (Yakhnitsa *et al.*, 1999). A EME parece causar depressão de longa duração na transmissão sináptica no corno posterior superficial (lâmina II) (Sdrulla *et al.*, 2015). A inibição de interneurônios mediada pelo ácido gama-aminobutírico (GABA) parece ser a base da inibição mediada por fibras tipo A, e também parece ser segmentar (Zhang *et al.*, 2014). Esta inibição diminui a concentração de glutamato intersticial, como demonstrado em estudo com ratos (Cui *et al.*, 1997). Estudo com métodos eletrofisiológicos sugere que uma subpopulação de interneurônios gabaérgicos são ativados por influência de fibras A (Schoffnegger *et al.*, 2006) e podem desta forma bloquear a transmissão de sinais nociceptivos de fibras A δ e C (Torsney *et al.*, 2006). Este efeito mediado por GABA foi demonstrado em dois ensaios clínicos randomizados com baclofeno, um agonista do receptor GABA B (Lind *et al.*, 2008, Schechtmann *et al.*, 2010). Outro efeito segmentar da EME no alívio da dor neuropática é a modulação da sensibilização central. A sensibilização central ocorre pela formação de fibras dendríticas e axônicas aberrantes brotando em direção a lâminas atípicas no corno posterior medular após a lesão um de nervo. Este fenômeno leva a neo-sinaptogênese com aumento ou amplificação do campo periférico de um determinado território de inervação de um nervo ou raiz específica (Woolf *et al.*, 1992). Sabe-se que a estimulação elétrica de fibras aferentes de baixo limiar em uma área que circunda o campo receptivo

excitatório primário de um neurônio resulta em inibição colateral do neurônio adjacente, da mesma forma que a estimulação das colunas dorsais e, portanto, baseia-se em um mecanismo semelhante ao da EME (Zhang *et al.*, 2014). Adicionalmente, inibição dos NAED induzida pela EME ocorre em maior medida se o eletrodo está posicionado no nível da coluna vertebral adjacente do dermatomo afetado, e isto sugere um local de ação espinal segmentar (Smits *et al.*, 2012). Efeitos patológicos nos neurônios do corno posterior que ocorrem na vigência da dor neuropática, como a somação temporal e a potenciação de longa duração também são bloqueadas pela EME (Wallin *et al.*, 2003, Shechter *et al.*, 2013).

6.4.3 Mecanismos supra-segmentares

Mecanismos supra-espinais parecem ser independentes dos mecanismos segmentares e desempenham um papel na analgesia produzida pela EME (Saade' *et al.*, 1986, Foreman *et al.*, 2012). A EME modula os sistemas endofinérgico (Sato *et al.*, 2013) serotoninérgico (5-HT) (Song *et al.*, 2009), purinérgico (Cui *et al.*, 1997) e colinérgico (Schechtmann *et al.*, 2008). Estudo recente também propõe ativação de receptores canabinoides espinais que podem estar envolvidos na inibição nociceptiva induzida pela EME (Yang *et al.*, 2016). O núcleo da rafe no bulbo rostroventromedial (Song *et al.*, 2013) e a substância cinzenta periaquedutal (Sorkin *et al.*, 1993) parecem contribuir para o sistema antinociceptivo descendente durante a EME. Inibição da dor neuropática em um estudo com ratos parece ocorrer através da estimulação da coluna dorsal, pela ativação dos centros do tronco cerebral via projeções rostrais dos núcleos da coluna dorsal (El-Khoury *et al.*, 2002). Acredita-se que o alívio da dor mediado pela EME seja uma consequência de uma interação complexa entre vias ascendentes e descendentes sobre a medula espinal correspondente ao território desaferentado (Yang *et al.*, 2011). Na verdade, mecanismos espinais e supra-espinais atuam sinergicamente no alívio da dor durante a

EME (Barchini *et al.*, 2012). Até 50% do alívio da dor provocado pela EME pode ocorrer por ativação de circuitos supra-espinhais (Saade *et al.*, 2015).

Finalmente, mudanças na matriz dolorosa (ou seja, a rede de áreas do cérebro envolvidas no processamento da dor) também contribuem para o alívio da dor mediada pela EME (Tracey *et al.*, 2007, Garcia-Larrea *et al.*, 2013). Pesquisadores identificaram áreas de ativação e/ou inibição nos núcleos da coluna dorsal que podem funcionar como retransmissores neurais das alterações induzidas pela EME no cérebro (Qin *et al.*, 2009). Estudos utilizando ressonância magnética funcional (fMRI) mostraram aumento da ativação do córtex somato-sensitivo primário (SI) e secundário (SII) durante a dor neuropática (Kiriakopoulos *et al.*, 1997). A redução da dor pela EME tem sido associada com atividade reduzida no córtex pré-frontal, giro do cíngulo, tálamo, área motor suplementar e giro pós-central (Rasche *et al.*, 2005, Moens *et al.*, 2012). A EME parece interferir com o processamento da dor pela saturação de circuitos neuronais com impulsos neuronais, que por sua vez reduzem os estímulos dolorosos para a matriz dolorosa (Stančák *et al.*, 2008). Estudo com fMRI encontrou diferenças entre áreas de conexão durante o estado de repouso nas condições de EME ligada e desligada. Foram identificadas diferenças em várias regiões relacionadas a percepção dolorosa, incluindo a ínsula frontal esquerda, e os córtices somato-sensitivos primário e secundário. Adicionalmente, houve uma diminuição da conexão entre áreas somato-sensitivas e áreas límbicas, o que pode explicar melhora no componente afetivo da dor (Deogaonkar *et al.*, 2016). Sabe-se que pacientes com dor crônica podem apresentar na análise espectral do EEG um aumento de atividade teta e β na ínsula, córtex parietal posterior, giro do cíngulo anterior e córtex somato-sensitivo e uma diminuição de atividade na faixa α na ínsula e lobos frontais (Stern *et al.*, 2006, Wiech *et al.*, 2008). Na dor neuropática há também uma alta coerência tálamo-cortical, traduzindo a importância do tálamo na sincronização dos sinais de EEG detectados (Sarnthein *et al.*, 2008). Estudo com EEG demonstrou uma diminuição de atividade β_3 no córtex posterior do giro do cíngulo e diminuição da atividade γ na ínsula posterior durante a estimulação

tônica (De Ridder *et al.*, 2013). Schulman (2005) demonstrou que a média espectral de sinais obtidos por magnetoencefalografia (MEG) de pacientes que tiveram sucesso no alívio da dor após o uso da EME era similar ($p > 0,05$) a dos controles (Schulman *et al.*, 2005). Outro estudo com MEG demonstrou pacientes com dor neuropática por SDRC apresentavam desorganização de SI, que pode significar um biomarcador de dor crônica, já que houve restauração da organização de SI e melhora clínica da dor em 2 pacientes após uso da EME (Pahapill *et al.*, 2014).

Um estudo de tomografia por emissão de pósitrons (PET) em pacientes submetidos a EME para angina mostrou que duas regiões (córtex pré-frontal medial e o giro do cíngulo) estavam associadas a nocicepção (Hautvast *et al.*, 1997). Outro estudo com PET mostrou significativa ativação simultânea do tálamo contralateral e área de associação parietal bilateral, bem como a ativação do córtex pré-frontal e giro do cíngulo durante a EME, sugerindo uma forte influência de várias estruturas supratentoriais no processamento da dor (Kishima *et al.*, 2010). Sufianov (2014) mostrou que pacientes sob EME para tratamento da SICE apresentaram uma normalização da função e metabolismo cerebral. Análise dos ritmos de EEG, mostrou diminuição dos ritmos nas bandas delta e teta após a EME em comparação ao pré-operatório bem como uma tendência a aumento de atividade metabólica no córtex orbito-frontal e giro do cíngulo anterior observados pelo PET (Sufianov *et al.*, 2014). Outro estudo mostrou padrões de aumento de atividade cerebral medida por fluxo sanguíneo regional nos pacientes respondedores a EME. Estas alterações foram notadas principalmente no giro do cíngulo anterior por método de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) (Nagamachi *et al.*, 2006). Apesar destes estudos terem demonstrado efeitos na matriz dolorosa após a EME, diversos autores acreditam que apenas conclusões limitadas podem ser feitas e que mais estudos são necessários para avaliar o papel específico de cada área funcional do cérebro no controle da dor (Meier 2014, Zhang *et al.*, 2014).

6.4.4 Mecanismos de ação da estimulação da em salvas e de alta frequência

Por se tratarem de técnicas mais recentes, as estimulações em salvas e em alta frequência não foram tão extensamente investigadas na literatura no que diz respeito aos potenciais mecanismos de ação. É proposto que as vias aferentes da dor possuam uma divisão funcional em sistema medial (afetivo-motivacional) e sistema lateral da dor (discriminatório) (Kulkarni *et al.*, 2005). O sistema medial é disparado por neurônios NSs, que por sua vez disparam em salvas, desde sinapses na lâmina I do corno dorsal da medula para os núcleos médio-dorsal e ventro-medial do tálamo e então ao córtex do giro do cíngulo anterior, ínsula anterior e amígdala. Já o sistema lateral é disparado por NAEDs em modo tônico desde sinapses nas lâminas I, IV-VI do corno posterior para os núcleos ventral póstero-lateral e ventral póstero-medial do tálamo e dali para SI, SII e área parietal posterior. O sistema tônico tradicional parece modular apenas o sistema lateral da dor (Stančák *et al.*, 2008) enquanto ambos os sistemas parecem ser modulados no modo de estimulação em salvas. Esta ativação dupla é sugerida pelo aumento estatisticamente significativo na atividade $\alpha 1$ esquerda e direita no giro do cíngulo e atividade α e β no córtex pré-frontal dorso lateral esquerdo em comparação com o estímulo tônico, diferença esta medida por dados obtidos a partir de EEG (De Ridder *et al.*, 2013, De Ridder *et al.*, 2016). Além disso, é sugerido que o estímulo em salvas ativa diferentes mecanismos dependentes de GABA quando comparado a EME tradicional (Crosby *et al.*, 2015).

O modo em alta frequência parece exercer seu efeito por mecanismos diversos como bloqueio da condução axonal, dessincronização de atividade axonal e interações glio-neurais. Os efeitos do modo em alta frequência parecem ser muito mais segmentares do que centrais, já que existe evidência de que haja apenas pequena ativação das colunas dorsais e pequena inibição dos NAEDs (Linderroth *et al.*, 2017, Chakravarthy *et al.*, 2018). Modelo computacional propõe que o bloqueio do estímulo nociceptivo seria consequência de bloqueio seletivo de fibras de médio e pequeno

diâmetro nas colunas dorsais (Arle *et al.*, 2016). Este conceito é corroborado pelo fato de que o efeito analgésico do sistema é independente de parestesia (Song *et al.*, 2014).

6.4.5 Métodos neurofisiológicos para investigação de mecanismos de ação da EME em humanos

Alguns métodos de neurofisiologia clínica permitem investigação dos mecanismos de ação da EME em humanos. Em um estudo com pacientes diagnosticados com Síndrome do Insucesso da Cirurgia Espinhal (SICE) e tratados por EME, de Andrade (2010) avaliou diferenças entre condições EME desligada (OFF) e EME ligada (ON) dos parâmetros: I) integração espinhal segmentar por meio de reflexos sensitivo-motores para pequenas fibras (reflexo-RIII) e grandes fibras (reflexo-H); II) excitabilidade do motoneurônio espinhal por registro de ondas-F; III) integridade de vias sensitivas supra-segmentares (colunas dorsais) por meio de registro de potenciais evocados sensitivos (PES), principalmente do seu componente 40 (P40); e IV) reflexos simpáticos cutâneos plantares (RSCP) para se avaliar efeitos da EME na atividade simpática. A analgesia provocada pela EME foi correlacionada com a atenuação do reflexo R-III. Houve aumento significativo na condição ON para variáveis amplitude de RSCP, limiar do reflexo H, limiar e latência do reflexo R-III. Houve diminuição significativa para latência de RSCP, latência da onda F, amplitude do P40, amplitude do reflexo H e área do reflexo R-III. Diferenças significativas entre condições ligada e desligada após ajuste para comparações múltiplas, foram encontrados na amplitude dos PES (diminuição), na amplitude do reflexo H (diminuição), no limiar do reflexo-RIII (aumento) e na área do reflexo-RIII (diminuição) (de Andrade *et al.*, 2010). Biurrun Manresa (2015) também demonstrou num estudo com 17 pacientes acompanhados prospectivamente, um aumento no limiar do reflexo-RIII após o início da EME quando comparada a EME desligada (Biurrun Manresa *et al.*, 2015). Outros autores também encontraram atenuação no reflexo-RIII com

pacientes apresentando este efeito após o início da EME (Garcia-Larrea *et al.*, 1989, Garcia-Larrea *et al.*, 2000). Além disso, foi descrita em outros estudos a diminuição da amplitude P40 do potencial evocado sensitivo durante a EME (Larson *et al.*, 1974, Doerr *et al.*, 1978). Atenuação do PES obtidos do nervo tibial posterior e mediano com respostas anormalmente exacerbadas foi observada em pacientes sob EME para tratar dor neuropática (Theuvenet *et al.*, 1999). A diminuição da amplitude do PES também foi mostrada em um estudo prospectivo mais recente comparando estimulação elétrica transcutânea e EME, sendo esta diminuição mais pronunciada na EME (Wolter *et al.*, 2013).

Durante a EME, atenuação de processamento somato-sensitivo detectada pela redução das amplitudes em modelos de dipolos pré-estabelecidos com origem em SI e SII, também foi observada durante o PES dos nervos tibial e sural, através de método de reconstrução com EEG de alta densidade (Polacek *et al.*, 2007). Reforço do RSCP revela que há também um efeito simpático (de Andrade *et al.*, 2010). Além disso, estudo com potenciais dolorosos evocados por estímulo elétrico em pacientes com dor unilateral demonstraram que a EME parece ajustar a resposta neurofisiológica do lado da dor neuropática com o lado não afetado, já que as amplitudes da onda P1 de ambos os lados sob influência da EME foram comparáveis (Weigel *et al.*, 2015).

Revisão sistemática que avaliou os dados obtidos de estudos abordando análises neurofisiológicas investigando mecanismos de ação da EME sugere que a EME: I) inibe o processamento do córtex somato-sensitivo; II) recruta e modula regiões da matriz dolorosa responsáveis pelo processamento cognitivo e emocional (Bentley *et al.*, 2016). Outra revisão da literatura recente avaliando resultados de métodos de imagem e eletrofisiológicos para análise de mecanismos de ação também mostrou que a EME: I) inibe o processamento do córtex somato-sensitivo, experimentalmente demonstrado pela diminuição das amplitudes de PES; II) inibe a atividade RIII, experimentalmente demonstrado pelo aumento do limiar de reflexo-RIII (método que avalia uma via poli sináptica entre fibras

aferentes cutâneas A δ e fibras α de motoneurônios eferentes); III) aumento de ativação de regiões corticais (SI, SII, insula posterior, tálamo, giro do cíngulo anterior, demonstrado experimentalmente por estudos com métodos de neuroimagem ou EEG e; IV) diminuição de limiares sensitivos periféricos e hipersensibilidade, demonstrado experimentalmente pelo uso de testes sensitivos quantitativos (TSQ).

Lacunas existentes e que necessitam maior investigação incluem: I) modulação do processamento central da dor (ex. somação temporal e modulação dolorosa condicionada – mecanismo de controle inibitório doloroso difuso (DNIC)); II) magnitude da influência do efeito placebo (Sankarasubramanian *et al.*, 2018).

Futuras pesquisas objetivando o melhor entendimento dos mecanismos de ação da EME deveriam incluir: I) estudos duplo-cegos randomizados placebo controlados e não financiados pela indústria com maior número de participantes – possíveis quando utilizados os novos modos de estimulação que não induzem parestesia (em salvas e alta frequência); II) estudos que relacionem mecanismos de ação da EME com mecanismos fisiopatológicos de síndromes dolorosas específicas; III) estudos que abordem condições específicas dos pacientes e permita avaliar efeitos mecanísticos em humanos; IV) estudos que abordem perda da eficácia no uso de curto e longo prazo bem como causas de falha terapêutica; V) estudos que abordem efeitos dos modos em salva e alta frequência nos neurônios do corno dorsal da medula (Sankarasubramanian *et al.*, 2018, Sdrulla *et al.*, 2018).

6.5 MECANISMOS DE AÇÃO DA ESTIMULAÇÃO DO GRD

O efeito da eletricidade sobre o tecido nervoso tem sido estudado há várias décadas. Variáveis como relação corrente-distância, do estímulo aplicado, efeito das correntes nas correntes intracelulares, relação intensidade-duração do estímulo aplicado, polaridade do estímulo, orientação do eletrodo, resistência a corrente pelo neurônio e tecidos

adjacentes, fenômeno de acomodação e gradientes de voltagem celular tem papel importante (Ranck 1975). Bradford (1970) demonstrou que a estimulação elétrica provoca efeitos nos canais iônicos e na liberação de neurotransmissores pelos neurônios (Bradford 1970). Modelos computacionais baseados em estudos com animais e humanos, criaram maneiras simuladas de entender possíveis mecanismos de ação da eletricidade sobre o neurônio e suas estruturas anatômicas (ex. soma, membrana celular, axônio, nodos de Ranvier) e o que esta influência pode provocar funcionalmente (ex. o papel da condutância de canais de Na^+ ou qual a influência da duração ou formato do pulso elétrico no neurônio) (McIntyre *et al.*, 2002, Krouchev *et al.*, 2014). Na EME das colunas dorsais, parâmetros como tipo de estimulação (tônica, em salvas, alta frequência), amplitude e largura de pulso, bem como a geometria dos eletrodos e suas polaridades tem influência decisiva. Esta influência do estímulo elétrico sobre o tecido neural na EME pode ser controlada pela escolha cuidadosa destes parâmetros de estimulação. Como previamente descrito, seus efeitos foram extensamente estudados, uma vez que a introdução da EME moderna data da década de 60 (Molnar *et al.*, 2014, Holsheimer *et al.*, 2015, Sankarasubramanian *et al.*, 2018).

A estimulação do GRD foi introduzida como terapia médica apenas em 2011. Apesar das evidências clínicas bem sucedidas no uso da estimulação do GRD para tratamento da dor neuropática, muito falta ser esclarecido acerca dos seus mecanismos de ação. Neste sentido, alguns grupos de pesquisa já publicaram possíveis mecanismos de ação relacionados a esta nova técnica.

O soma dos neurônios sensitivos primários (NSP) encontra-se dentro do GRD. Cada GRD contém aproximadamente 15000 neurônios, subdivididos em neurônios de grande diâmetro (contendo fibras $\text{A}\alpha$ e $\text{A}\beta$) e de pequeno diâmetro (fibras $\text{A}\delta$ e C) (Deer *et al.*, 2013b). O limiar de disparo neuronal reduz-se no GRD após lesão periférica e este evento pode produzir um estado de hiperexcitabilidade, com aumento dos sinais dolorosos para a medula espinhal (Wall *et al.*, 1983, Study *et al.*, 1996).

6.5.1 Efeitos segmentares

Alguns efeitos da corrente elétrica sobre o GRD tem o potencial de diminuir a hiperexcitabilidade. A expressão de genes específicos que alteram a função neuronal podem ser induzidas por estímulos elétricos. Esta expressão genética pode, por exemplo, induzir na diminuição do RNA mensageiro de canais de Na^+ ($\text{Na}_v1.8$ e $\text{Na}_v1.9$), diminuindo os potenciais em salvas relacionados a hiper-expressão de canais de Na^+ na dor neuropática crônica (Waxman *et al.*, 1999, Klein *et al.*, 2003). Fatores de crescimento neurais também podem ser induzidos por estimulação elétrica através de mecanismos envolvendo canais de íons Ca^{2+} e adenosina cíclica (Lepski *et al.*, 2013). Evidências obtidas a partir de culturas de células do GRD de ratos mostram uma correlação direta entre a estimulação elétrica e a ativação neuronal, pela detecção de aumento influxo de íons Ca^{2+} para os neurônios do GRD que ocorre sob estímulo elétrico. Este influxo é consequência da geração de PAs neuronais (Fuchs *et al.*, 2007). Outro estudo, demonstrou o efeito da estimulação elétrica nos neurônios do GRD causando influxo de íons Ca^{2+} , o que secundariamente ativaria canais de K^+ - Ca^{2+} -dependentes (KCa), levando à hiperpolarização do soma e amplificação da função de filtro tipo passa-baixa na junção-T (Koopmeiners *et al.*, 2013). Estudo com modelo computacional projetado para prever a atividade neuronal dos neurônios tipo C presentes no GRD, propondo um modelo de lesão periférica baseado na regulação de canais de Na^+ , revelou que estes neurônios apresentaram, na presença de uma deservação, oscilações de potencial de membrana abaixo do limiar fisiológico e potenciais de ação em salvas no cone axonal. Uma vez que corrente elétrica externa foi aplicada ao sistema, a propagação de sinais em salva da periferia foi prejudicada pela propriedade de filtro de passa-baixa na junção em T do neurônio sensitivo primário. O modelo comprovou que a amplificação da filtragem do entroncamento foi favorecido por potenciais de ação induzidos pela estimulação no soma, o que consequentemente aumentou a acúmulo de Ca^{2+} e, portanto, promoveu a ativação de canais de K^+ - Ca^{2+} dependente

(KCa), o que levou a uma hiperpolarização no axônio na região da junção em T do neurônio (Kent *et al.*, 2018). Pan (2016) demonstrou experimentalmente este provável efeito segmentar/periférico em modelo de dor neuropática em animais. Os resultados mostraram em uma população de ratos submetidos a estimulação do GRD, uma reversão da hipersensibilidade aos estímulos mecânicos dolorosos, térmicos (ao frio) e fenômeno de alodinia, bem como reversão de reflexo condicionado comportamental de aversão a dor (Pan *et al.*, 2016).

Em suma, evidências experimentais sugerem que a estimulação do GRD pode funcionar como um estabilizador do sinal nociceptivos periféricos, por normalizar o padrão de disparos em salvas, originados na periferia.

6.5.2 Efeitos supra-segmentares

Um estudo experimental recente com ratos submetidos a estimulação elétrica do GRD indicou a modulação de regiões cerebrais durante a estimulação dolorosa unilateral na pata do rato sob efeito da estimulação do GRD. Através de fMRI, o estudo mostrou atenuação no sinal positivo de oxigênio no sangue (BOLD) em comparação a condição controle (sem estimulação do GRD) para o córtex SI contralateral, núcleos talâmicos contralaterais (ventral pósteromedial, ventral pósterolateral e posterior), córtex granular retrosplenial bilateral, globo pálido ipsilateral, núcleo accumbens ipsilateral e amígdala contralateral e redução no sinal negativo do BOLD no putâmen contralateral, córtex S2 ipsilateral e estria terminalis bilateral, indicando que talvez essas áreas estejam implicadas no efeito anti-álgico da estimulação do GRD (Pawela *et al.*, 2017). Portanto, durante a estimulação do GRD, parece ser possível a modulação de várias regiões da matriz dolorosa.

6.5.3 Potenciais evocados a laser (PELs) na avaliação da estimulação do GRD

Os PELs constituem método bastante específico para se averiguar a integridade das vias aferentes dolorosas gerais carregadas por fibras A δ e C, sendo padrão ouro para se definir o diagnóstico de dor neuropática nos termos propostos pela IASP. Está definido que a dor neuropática decorre de dano da via nociceptiva (Truini *et al.*, 2013). Supressão, amplitude reduzida ou retardo da latência dos PELs em comparação a um controle válido é considerada uma característica padrão ouro no diagnóstico de dor neuropática (Valeriani *et al.*, 2012). Os componentes mais avaliados na prática clínica são os potenciais denominados N2 e P2, que por sua faixa de latências, representam respostas exclusivamente de fibras A δ . O componente N2 reflete atividade neuronal de redes insulares bilaterais e córtex do giro do cíngulo anterior. Latências de N2 são de 164 ms $\pm$ 13,8 (estimulação da face), 236 ms $\pm$ 18 (estimulação da mão) e 275 ms $\pm$ 16,7 (estimulação do pé). O componente P2 tem origem apenas do córtex do giro do cíngulo anterior. Latências de P2 são de 241 ms $\pm$ 20,2 (estimulação da face), 315 ms $\pm$ 23,1 (estimulação da mão) e 361 ms $\pm$ 26,3 (estimulação do pé). Sua amplitude é máxima no vértice da cabeça (Truini *et al.*, 2005, Valeriani *et al.*, 2012). Os PELs relacionados às fibras A δ apresentam baixa variabilidade intra- e inter-observador (Bentley *et al.*, 2002, Garcia-Larrea 2006). No nosso grupo de estudo, observou-se reprodutibilidade inter-sessão na condição controle. Importante notar que a resposta de N2 é considerada uma medida mais confiável do circuito nociceptivo, já que é menos influenciada por flutuações no estado de atenção do paciente (Garcia-Larrea 2012). Na verdade, os PELs são uma mistura de respostas sensitivas e cognitivas. Para diminuir a variabilidade das mensurações, os níveis de atenção devem ser mantidos estáveis durante as medições (Garcia-Larrea 2006). Em nosso estudo, instruímos os pacientes a manter os olhos abertos e contar os estímulos mentalmente a fim de manter o nível de atenção o mais estável possível.

Dois artigos foram publicados até o presente momento avaliando PELs em pacientes sob EME tradicional (Sestito *et al.*, 2008, Bocci *et al.*, 2018) e nenhum estudo reproduziu tal metodologia para a estimulação do GRD. Bocci (2018) demonstrou diminuição da amplitude dos PELs (N2-P2) em pacientes sob EME para tratamento de dor lombar com irradiação para ambas as pernas, mas essa diminuição foi significativa apenas para o modo de estimulação em salvas e não significativa para os modos tônico e alta frequência, quando comparadas a linha de base sem EME (Bocci *et al.*, 2018). Sestito (2008) avaliou pacientes com angina pectoris refratária e secundária a síndrome cardíaca X tratados com EME, e mostrou um aumento significativo nas amplitudes com complexo N2-P2 durante a estimulação em comparação a condição sem estimulação (Sestito *et al.*, 2008). A constatação deste estudo está em consonância com os nossos resultados. Após a estimulação do GRD, observamos um aumento significativo da amplitude de N2-P2 obtido da área mais dolorosa da região de dor neuropática crônica após 1 e 6 meses de estimulação em comparação com a avaliação inicial antes de iniciada a estimulação. Este achado está correlacionado com a melhora dos escores de dor contínua. Por definição, o desaparecimento dos PELs é condição *sine qua non* para se definir dor neuropática, e admite-se que em vigência de uma deservação grave o suficiente para causar dor, não hajam fibras suficientes na periferia para permitir uma resposta cortical fisiológica. No entanto, a observação do reaparecimento de PEL sob estimulação do GRD contradiz esta ideia. Uma hipótese inicial para o funcionamento da estimulação do GRD é que a estimulação elétrica aplicada ao gânglio sensitivo despolarizaria a junção em T, trazendo-a mais próxima ao limiar, facilitando assim a transmissão de estímulos dolorosos oriundos da periferia; no entanto, o efeito é exatamente o contrário. Nossa interpretação para explicar esses dados baseia-se não na fisiologia do GRD, mas sim no corno posterior da medula. Em 1979, Le Bars definiu o fenômeno de “controle inibitório doloroso difuso” (DNIC em inglês). Segundo esse fenômeno, a atividade dos neurônios sensitivos de segunda ordem no corno dorsal da medula é inibida por estímulos dolorosos

aplicados a várias partes do corpo, mesmo distantes entre si e sem correlação dermatômica (Le Bars *et al.*, 1979). Na verdade, 60 a 100% da resposta a estimulação elétrica transcutânea ou calor radiante (como no caso do laser) podem ser bloqueadas por meio desse mecanismo, o que ilustra sua potência no sistema aferente doloroso. Este conceito foi confirmado em humanos com utilização de laser tipo CO₂, observando-se um mecanismo de inibição da percepção dolorosa capaz de diminuir os escores de percepção da dor evocadas a laser em sujeitos normais (Kakigi 1994). Em vista do exposto, nos parece plausível assumir em nosso modelo que a lesão a um nervo periférico cause hiperatividade ectópica de disparo no GRD, o que ativaria o mecanismo de DNIC no corno posterior, impedindo a detecção dos PELs a nível cortical. Sob efeito da estimulação elétrica do GRD, restabeleceu-se o padrão de disparo fisiológico do GRD e suas propriedades de filtro de passa-baixa, reduzindo a influência do mecanismo DNIC nos neurônios de segunda ordem, permitindo assim a detecção de PELs de amplitude e morfologia fisiológicos. Alguns autores levantam a hipótese de que a estimulação elétrica possa promover o restauro das vias dolorosas lesadas (Yan *et al.*, 2014, Adams *et al.*, 2016, Kumar *et al.*, 2016). Embora esse mecanismo possa ocorrer a longo prazo e deva contribuir para restabelecimento funcional do doente, não nos parece razoável supor que, após minutos sob efeito de estimulação elétrica, no curto tempo em que o efeito clínico apareça, já se processe restauração nas longas vias aferentes gerais lesadas no escopo do quadro doloroso. Alternativamente, o mecanismo que propomos aqui de maneira pioneira pressupõe uma readaptação plástica das redes sensitivas dolorosas.

Em resumo, os PELs são um método de medida objetiva da eficácia da estimulação do GRD para dor neuropática crônica periférica. A restauração da fisiologia dos PELs sugere normalização na transmissão dos sinais dolorosos pelas vias aferentes gerais e normalização do processamento de dor a nível cortical.

7 Conclusões

7 CONCLUSÕES

1. O potencial evocado a laser (PEL) se mostrou um método efetivo e objetivo para avaliar a melhora clínica dos pacientes. Houve restauração da amplitude do complexo N2-P2 após a estimulação do GRD e este aumento foi estatisticamente significativo ($p < 0,05$) (grupo 3, N=12). Além disso, esse aumento de amplitude no lado desaferentado se equiparou aos valores do lado sadio, o que sugere uma normalização no processamento do estímulo doloroso em nível cortical. O aumento das amplitudes de N2-P2 foi inversamente correlacionado à intensidade da dor contínua medida pela EVN (para um p de 0,10) (grupo 3).
2. A estimulação do GRD foi efetiva em tratar a dor crônica no nosso grupo de estudo. Mais de 70% dos pacientes apresentaram pelo menos 50% de alívio da dor medida pela EVN, mesmo após 3 anos de seguimento (grupo 1, N=34, e grupo 2, N=62). 19,7% apresentaram complicações. No subgrupo que participou da avaliação neurofisiológica (grupo 3, N=12) a taxa de alívio da dor de pelo menos 50% também ocorreu em mais de 70% dos casos.
3. Os pacientes submetidos a estimulação do GRD apresentaram melhora estatisticamente significativa em: 2 domínios de qualidade de vida (Funcionamento Físico e Dor Corporal) medido pelo SF-36 (apenas no grupo 3); níveis de depressão medido pela Escala de Depressão de Beck (BDI) (grupos 1 e 2); níveis de incapacidade relacionada a dor crônica medida pelo Inventário Breve da Dor (BPI) (grupos 1, 2 e 3) e pelo Índice de Incapacidade Relacionada a Dor (PDI) (grupos 1, 2 e 3); pensamentos catastróficos e estresse decorrente de dores crônicas medido pela Escala de Catastrofização da Dor (PCS) (grupos 1 e 2).
4. Os limiares dos testes sensitivos quantitativos (TSQ) não apresentaram alteração significativa após a estimulação do GRD (grupo 3).

8 Anexos

8 Anexos

Anexo 1. Aprovação CEP – Universidade de Tuebingen

EBERHARD KARLS
UNIVERSITÄT
TÜBINGEN

Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität
und am Universitätsklinikum Tübingen, Gartenstraße 47, D-72074 Tübingen

Herrn
Prof. Dr. med. Matthias H. Morgalla
Universitätsklinik für Neurochirurgie
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen

Medizinische Fakultät

Ethik-Kommission

Prof. Dr. med. D. Luft
Vorsitzender

Telefon: +49 7071 29-77661
Telefax: +49 7071 29-5965
E-Mail:
ethik.kommission@med.uni-tuebingen.de

nachrichtlich:
Herrn Prof. Dr. med. Marcos Tatagiba

096/2011BO2

unsere Projekt-Nummer

18. Februar 2011

eingegangen am

24. März 2011

Datum

**Untersuchungen zur Veränderung der Schmerzwahrnehmung durch Rückenmarks-
stimulation. Prüfplan Version 1 vom 07.02.2011
Begleitschreiben vom 07.02.2011**

Sehr geehrter Herr Kollege,

die Unterlagen zur o.g. Studie haben der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät und
am Universitätsklinikum Tübingen zur Beratung vorgelegen.

Danach bestehen gegen die Durchführung dieser Studie seitens der Kommission keine Beden-
ken.

Dabei geht die Ethik-Kommission davon aus, dass sämtliche in der Studie verwendeten Medi-
zinprodukte eine CE-Kennzeichnung tragen, in der zugelassenen Zweckbestimmung eingesetzt
und nur von Personen betrieben, angewendet und instand gehalten werden, die dafür die erfor-
derliche Ausbildung oder Kenntnis und Erfahrung besitzen (z. B. SSEP und LEP).

Die Ethik-Kommission empfiehlt Ergänzungen im Prüfplan sowie der Patienteninformation, die
Sie im Folgenden aufgelistet finden.

Prüfplan:

1. Es ist unklar, was unter *Evidenzklasse A* (Seite 3, Absatz 2) zu verstehen sein soll. Falls es
sich hier um eine Definition aus dem Bereich der Evidenz-basierten Medizin handeln sollte,
sollten hier entsprechende Literaturhinweise (Metaanalysen aus prospektiven kontrollierten,
randomisierten Studien) zitiert werden.
2. Es ist unklar, aufgrund welcher Überlegungen eine Fallzahl von 50 Patienten gewählt wur-
de.
3. Die Ethik-Kommission empfiehlt die Formulierung eines Hauptstudienziels und ggf. mehrerer
sekundärer Studienziele.
4. Unklar ist, wie ein "psychosomatischer" Schmerz ausgeschlossen werden soll.
5. Die Ethik-Kommission empfiehlt, die Einwilligungsfähigkeit immer in den Einschlusskriterien
zu nennen.
6. Der letzte Absatz auf Seite 5 (Abschnitt 6 a) ist unklar. Was bedeutet VAS 6?

Universitätsklinikum Tübingen
Anstalt des öffentlichen Rechts
Sitz Tübingen
Geissweg 3 · 72076 Tübingen
Telefon +49 7071 29-0
www.medizin.uni-tuebingen.de

Aufsichtsrat
Klaus Tappeser
(Vorsitzender)

Vorstand
Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender)
Gabriele Sonntag (Stellv. Vorsitzende)
Prof. Dr. Karl Ulrich Bartz-Schmidt
Prof. Dr. Ingo B. Autenrieth
Jana Luntz

Banken
Baden-Württembergische Bank Stuttgart
(BLZ 600 501 01) Konto-Nr. 7477 5037 93
IBAN: DE41 6005 0101 7477 5037 93
SWIFT-Nr.: SOLADEST
Kreissparkasse Tübingen

2

7. Der Text muss daraufhin überprüft werden, dass es hier ausschließlich um mononeuropathische Schmerzsyndrome handelt.
8. Es muss darauf eingegangen werden, wie bei einer Zunahme von Schmerzen nach Abschalten des Stimulators (Teil B der Studie) eine Rescue-Medikation eingesetzt werden soll.
9. Es muss darauf eingegangen werden, dass eine fehlende Behandlung der Schmerzen über 2 Wochen toleriert werden kann.
10. Die Kommission weist darauf hin, dass bei einer *pseudonymisierten* Speicherung der Daten grundsätzlich eine Zuordnung der Daten zu den Studienteilnehmern möglich ist.
11. Nach einem Vorschlag der DFG sollten Daten, die in Studien gesammelt werden, 10 Jahre gespeichert werden. In diesem Abschnitt sollte Speicherort, Speicherdauer (korrigiert), Umfang der Datensammlung und Zugangsberechtigte genannt werden.
12. Da im Abschnitt 7 des Prüfplans darauf hingewiesen wird, Patienten mit Herzschrittmachern könnten nicht an den SSEP-Untersuchungen teilnehmen, müsste dies als Ausschlusskriterium im Abschnitt 5.2 aufgeführt werden.

Patientenaufklärung:

1. Informationen, die über wissenschaftliche Studien aufklären sollen, enthalten zunächst einen kurzen Abschnitt über den wissenschaftlichen Hintergrund der geplanten Untersuchungen und anschließend eine Fragestellung, die die Ziele der Studie beschreibt.
2. Das auf Seite 1 unten genannte Studienziel sollte korrigiert werden. Es ist gerade Ziel der Studie, Schmerzverarbeitung sowohl mit als auch ohne Rückenmarkstimulation zu untersuchen.
3. Angaben zur Zahl der Studienteilnehmer, mögliche Vor- und Nachteile durch die Teilnahme an der Studie, ggf. Hinweise auf Nebenwirkungen und Komplikationen durch die Teilnahme, Hinweise auf Freiwilligkeit und Rücktrittsrecht sowie eine ausführliche Darstellung des Umgangs mit den in der Studie erhobenen Daten sollte eingefügt werden.
4. Die in der Studie durchgeführten Untersuchungen sollten ausführlich dargestellt werden.
5. In der Information muss ausführlich auf die möglichen Folgen des Ausschaltens der SCS-Stimulation für 2 Wochen eingegangen werden. Die dann dem Patienten bei einer Zunahme der Beschwerden zur Verfügung stehenden Medikamente müssen genannt werden.
6. Es muss ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass durch die Studienteilnahme keinerlei Vorteile zu erwarten sind.
7. Es muss darauf hingewiesen werden, dass ein Patient jederzeit von der Teilnahme an der Studie zurücktreten kann, ohne dass ihm darauf Nachteile für die weitere medizinische Betreuung erwachsen.
8. Die Angaben zum Umgang mit den in der Studie erhobenen Daten müssen ausführlich dargestellt werden. Gemäß Prüfplan werden die Daten *pseudonymisiert*.
9. In einer Einverständniserklärung sollte ein Studienteilnehmer bestätigen können, dass er über Wesen, Bedeutung und Tragweite einer Studie, persönliche Vor- und Nachteile, Risiken und Komplikationen, Freiwilligkeit und Rücktrittsrecht sowie den Umgang mit den in der Studie erhobenen Daten informiert wurde, zusätzliche Fragen zu seiner Zufriedenheit beantwortet wurden und er der Teilnahme an der Studie und der Verwendung der in der Studie erhobenen Daten zustimmt. Die Einverständniserklärung muss sowohl vom Studienteilnehmer mit eigenhändig geschriebenem Datum als auch vom aufklärenden Arzt mit eigenhändig geschriebenem Datum unterschrieben sein.
10. Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass in der Information zum Datenschutz der letzte Satz der Einwilligungserklärung in dieser Form zwar vereinbart werden kann. Der Patient muss aber darauf hingewiesen werden, dass bei einem Rücktritt von der Studie er selber entscheiden kann, ob die bereits vorhandenen Daten weiterverwendet werden dürfen oder gelöscht werden müssen.

Für Rückfragen stehe ich Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Dieter Luft

3

Mitglieder der Ethik-Kommission

Privatdozent Dr.med. Margitta Albinus	Pharmakologie, Toxikologie
Professor Dr.med. Thomas Gasser	Neurologie
Professor Dr.med. Henner Giedke	Psychiatrie
Professor Dr.med. Else Heidemann	Innere Medizin
Professor Dr.med. Jürgen Honegger	Neurochirurgie
Professor Dr.med. Dieter Luft	Innere Medizin
Professor Dr.med. Christian F. Poets	Kinderheilkunde
Professor Dr.iur. Dr.h.c. Georg Sandberger	Medizinorganisationsrecht, Hochschulrecht, deutsches und internationales Wirtschaftsrecht
Professor Dr. Dr. Dr.h.c. Norbert Schwenzer	Zahnheilkunde, Kieferchirurgie
Professor Dr.med. Dr.phil. Urban Wiesing	Medizinische Ethik und Theoretische Medizin

Die Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen verfährt entsprechend den GCP-/ICH- Richtlinien, der Deklaration von Helsinki in der jeweils gültigen Fassung sowie den gesetzlichen Bestimmungen.

Die Ethik-Kommission ist gemäß § 20 Abs. 7 MPG, Aktenzeichen: Z14-A1871-14924/97, gemäß § 92 Strahlenschutzverordnung, Aktenzeichen: Z 2.1.2-22471/2-EK-012-Ber und gemäß § 28g der Röntgenverordnung, Aktenzeichen: Z 2.1.2-22472/2-EK-013/R registriert.

Die berufsethische und berufsrechtliche Beratung gemäß §15 Abs.1 Berufsordnung für Ärzte in Baden-Württemberg ist für 3 Jahre ab Ausstellungsdatum gültig.

Änderungen im Prüfplan und in der Phase der Umsetzung bitten wir der Kommission mitzuteilen; dabei wären wir Ihnen dankbar, wenn Sie geänderte Passagen deutlich kennzeichnen würden.

Unabhängig vom Beratungsergebnis macht die Ethik-Kommission darauf aufmerksam, dass die medizinische, ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung einer klinischen Prüfung beim Leiter der klinischen Prüfung und auch bei allen an der Prüfung teilnehmenden Ärzten liegt.

Nach Abschluss der Studie bittet die Kommission um einen abschließenden Bericht.

Anexo 2. Aprovação CEP

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Utilização de potenciais evocados a laser para avaliação da dor neuropática crônica durante a estimulação do gânglio da raiz dorsal

Pesquisador: Guilherme Alves Lepski

Área Temática: Equipamentos e dispositivos terapêuticos, novos ou não registrados no País;
Novos procedimentos terapêuticos invasivos;

Versão: 1

CAAE: 84769518.0.0000.0065

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.646.752

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de doutorado do aluno MARCOS FORTUNATO DE BARROS FILHO que vai avaliar o uso de potenciais evocados corticais a Laser (Laser Evoked Potential- LEP) tipo CO2 em 12 pacientes de 18-80 anos, com dor neuropática. O projeto será desenvolvido na universidade de Tubingen na Alemanha. Como medidas de desfecho serão utilizadas a escala visual numérica (EVN), escala de qualidade de vida (SF-36), e o questionário Brief Pain Inventory (BPI) e o teste sensorial quantitativo (QST). Um eletroencefalograma (EEG) de 32 canais será colocado no escalpe para gravar os potenciais evocados.

Objetivo da Pesquisa:

Estimulação do gânglio dorsal em pacientes com dor do tipo neuropática através do uso de potenciais corticais evocados a Laser tipo CO2 e, secundariamente, investigar os efeitos clínicos da estimulação do gânglio da raiz dorsal na percepção da dor em pacientes com dor do tipo neuropática através do uso de escala visual numérica (EVN), questionário de qualidade de vida (SF-36), questionário de incapacidade relacionada a dor - Brief Pain Inventory (BPI) e também testes sensoriais quantitativos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não são descritos os riscos do método

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP

Continuação do Parecer: 2.695.429

permanentes. Durante a montagem do capacete na cabeça um gel de contato é aplicado ao couro cabeludo. Isso pode levar a uma colagem de cabelo. No entanto, o gel pode ser facilmente lavado com água".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A nova versão do projeto apresenta um objetivo primário qual seja: "Investigar os efeitos eletrofisiológicos da estimulação do gânglio da raiz dorsal na percepção da dor em pacientes com dor do tipo neuropática através do uso de potenciais corticais evocados a laser (PEL), por laser tipo CO2." e um objetivo secundário "Investigar os efeitos clínicos da estimulação do gânglio da raiz dorsal na percepção da dor em pacientes com dor do tipo neuropática através do uso de escala visual numérica (EVN), questionário de qualidade de vida (SF-36), questionário de incapacidade relacionada a dor - Brief Pain Inventory (BPI) e também testes sensoriais quantitativos" atendendo a nossa solicitação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE bem redigido e apresentado ao lado da versão original em alemão da Universidade de Tubingen

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Somos pela aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1081784.pdf	25/05/2018 16:35:13		Aceito
Outros	TCLE_em_alemao.pdf	25/05/2018 16:32:49	Guilherme Alves Lepski	Aceito
Outros	Resposta_ao_Parecer_do_CEP.docx	25/05/2018 16:29:14	Guilherme Alves Lepski	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_2646752.pdf	25/05/2018 16:28:03	Guilherme Alves Lepski	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE2_portugues.docx	25/05/2018 16:26:41	Guilherme Alves Lepski	Aceito

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU CEP: 01.246-903
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 E-mail: cep.fm@usp.br

**USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP**

Continuação do Parecer: 2.695.429

Justificativa de Ausência	TCLE2_portugues.docx	25/05/2018 16:26:41	Guilherme Alves Lepski	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUISA_VERSAO2.docx	25/05/2018 16:18:57	Guilherme Alves Lepski	Aceito
Outros	lepskimarcoscep0001.pdf	08/03/2018 21:50:39	Guilherme Alves Lepski	Aceito
Folha de Rosto	lepskimarcosfr0001.pdf	08/03/2018 21:48:42	Guilherme Alves Lepski	Aceito
Outros	CARTA_TRADUCAO.doc	22/02/2018 21:17:48	Guilherme Alves Lepski	Aceito
Outros	CARTA_RECOMENDACAO_DR_TATA GIBA_INGLES.pdf	22/02/2018 21:13:09	Guilherme Alves Lepski	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Sim

SAO PAULO, 06 de Junho de 2018

Assinado por:
Antonio de Padua Mansur
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

Anexo 3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) –
tradução da versão em alemão

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Informações do paciente para conduzir um estudo clínico

Departamento de Neurocirurgia da Universidade de Tuebingen, Hoppe-
Seyler-Str. 3,

72076 Tuebingen

Líder do estudo: Prof. Dr. med. MH Morgalla/PD Guilherme Lepski

Título do estudo

Estudos sobre a mudança na percepção da dor sob a estimulação da
medula espinal

Caro paciente, cara paciente,

Nós gostaríamos de perguntar se você está disposto a participar da forma
descrita abaixo ensaio clínico.

Os ensaios clínicos são necessários para fornecer ou expandir evidências
sobre a segurança, adequação e desempenho de dispositivos médicos. O
estudo clínico, aqui apresentado, tem - como a lei exige - parecer
favorável do Comité de Ética.

A sua participação neste ensaio clínico é voluntária. Então você só vai ser
incluído neste teste se declarar por escrito o seu consentimento. Se você
não quiser participar do estudo clínico ou quiser se retirar do estudo mais
tarde pode o fazer a qualquer momento sem nenhum prejuízo.

O texto a seguir explica os objetivos e a forma do estudo. Posteriormente, um investigador vai detalhar seu completo entendimento, falando pessoalmente com você.

1. O que é este estudo e por que ele é feito.

A lesão do sistema nervoso central e periférico, pode causar um estado que leva a dor neuropática crônica. Esta lesão é responsável pelo desenvolvimento de processos que levam a uma hipersensibilidade dolorosa central para diferentes níveis funcionais do cérebro. O tratamento deste quadro clínico muito grave é interdisciplinar. Isso inclui psicoterapia, fisioterapia e tratamento medicamentoso com antidepressivos e antiepiléticos. Além disso, a estimulação elétrica do sistema nervoso pode ser aplicada. Os métodos de estimulação podem ser aplicados na área de nervos periféricos, do gânglio da raiz dorsal e/ou medula espinal ou nas estruturas profundas do cérebro. Na maioria dos casos, é escolhida a estimulação elétrica como uma primeira opção de tratamento devido à seu nível de invasão inferior e poucas complicações. Estes procedimentos podem ser realizados sob anestesia local. Através da aplicação da estimulação da medula espinal, impulsos de dor para o nível da medula espinal são suprimidos de forma que os pacientes notam uma redução da dor. Tal sistema já foi implantado em você. Ele agora será avaliado durante o uso de potenciais evocados a laser para examinar quais os mecanismos que desempenham algum papel no processamento da dor. Potenciais evocados a laser evocado são obtidos através de um feixe de laser sobre a pele do paciente na área de dor. Cada estímulo causa uma dor curta e aciona o potencial evocado no cérebro que é captado por eletrodos fixados na cabeça do paciente. Este é um estudo importante, pois pode permitir examinar em maior detalhe o processamento central da dor.

2. Qual é o processo do estudo e o que precisa ser considerado quando os voluntários participam?

O estudo executa os seguintes passos:

Em primeiro lugar, o gerador de estímulos é desligado. Em seguida, o paciente senta-se confortavelmente em uma cadeira de exame. Após, um capacete de eletroencefalograma (EEG) é colocado na cabeça. Os eletrodos são ligados a um computador. Em seguida, é solicitado a colocação de óculos especiais de proteção. Então fones de ouvido são colocados na orelha. Um som de ruído será reproduzido nos fones de ouvido. Subsequentemente, cada região da área inguinal, inferior da perna ou pé ou coxa reverá um estímulo doloroso de curta duração com um dispositivo a laser em intervalos de 10 a 15 segundos entre os estímulos. Você não sabe em que momento este estímulo da dor será gerado. O estímulo de dor deve ser bem tolerado pelos pacientes. Através desta dor um potencial evocado é desencadeado no cérebro. Este potencial é arquivado por nós e avaliado posteriormente. São realizadas 20 medições consecutivamente no local do lado não doloroso. A medição é então repetida do lado doloroso. Posteriormente, o capacete de EEG é removido. O gerador é em seguida, novamente ligado. Agora você pode ir para casa. O mesmo estudo é repetido em 1 mês e 6 meses após o momento da primeira medição.

3. Tenho algum benefício pessoal por participar do estudo?

Ao participar neste estudo, eu não tenho nenhuma vantagem adicional ou benefício pessoal.

4. Quais são os riscos associados à participação no estudo?

Os pulsos de laser pode causar dor leve. Os pulsos de laser pulsos podem causar uma lesão na pele. Podem se formar lesões puntiformes pequenas permanentes. Durante a montagem do capacete na cabeça um

gel de contato é aplicado ao couro cabeludo. Isso pode levar a uma colagem de cabelo. No entanto, o gel pode ser facilmente lavado com água.

5. Eu terei algum custo ao participar no ensaio clínico? Eu recebo um subsídio?

Ao participar neste ensaio clínico não incorrem custos adicionais Para participar deste ensaio clínico, você não vai obter qualquer benefício adicional.

6. O que acontece aos meus dados?

Durante o ensaio clínico de pesquisas médicas são solicitadas suas informações pessoais que são escritas e mantidas no laboratório em seu arquivo pessoal e também armazenadas eletronicamente. Os dados de ensaios clínicos são adicionalmente armazenados por um pseudônimo, avaliados e distribuídos, se assim necessário.

Pseudônimo significa que não há detalhes de nomes ou iniciais mas apenas um código numérico e /ou outro código, possivelmente indicando o ano de nascimento.

Os dados estão protegidos contra acesso não autorizado. De criptografia é feito apenas nas condições previstas em lei. Os regulamentos contêm especificações detalhadas de consentimento para a coleta e uso de dados. Para maiores detalhes, se houver a possibilidade de cancelamento, consulte posteriormente o formulário de consentimento informado, onde está informação está impressa.

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

.....
Nome do paciente em letras maiúsculas

Data de nascimento N° do Participante

Estive em uma entrevista pessoal realizada pelo investigador

.....
Nome do médico / médicos

Declaro ter sido informado de forma completa e clara sobre o estudo, sua natureza, sua importância, seus riscos e implicações. Declaro ter lido e compreendido o texto da informação ao paciente aqui reproduzido bem como lido e compreendido a política de privacidade. Eu tive a oportunidade de falar com o investigador sobre a implementação deste ensaio clínico. Todas as minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente. Eu tive tempo suficiente para fazer a minha decisão de participar do estudo. Estou ciente de que posso retirar o meu consentimento para participar do estudo a qualquer momento (de forma oral ou escrita) sem aviso prévio e por qualquer razão, sem que surjam desvantagens para o meu tratamento médico. **Eu concordo em participar voluntariamente do ensaio clínico acima.**

Declaro que recebi uma cópia do consentimento livre e esclarecido. Uma cópia permanece no centro de pesquisa.

.....
Data/ Assinatura do paciente

Conduzi a leitura e discussão do consentimento livre e esclarecido e obtido o consentimento do paciente.

.....
Nome do investigador / da investigadora em letras maiúsculas

.....
Data e Assinatura do investigador / da investigadora

Privacidade dos dados:

Eu tenho conhecimento que serão recolhidos dados pessoais sobre mim que serão armazenados e analisados neste ensaio clínico. O uso de dados pessoais sobre minha saúde, no particular de pesquisas médicas é baseado em disposições legais e seu uso é obtido voluntariamente pela apresentação do consentimento livre e esclarecido antes do início de minha participação no estudo. Em caso de eu não assinar este termo antes do início do estudo, não posso iniciar minha participação neste ensaio clínico.

1. Aceito que serão recolhidos meus dados pessoais como parte dos resultados deste ensaio clínico, nomeadamente informações sobre minha saúde, sobre mim e que serão registrados em papel e em mídia eletrônica na clínica neurocirúrgica da universidade de Tuebingen.

2. Além disso, concordo em autorizar o investigador a não obrigação oficial de sigilo do paciente pelas autoridades responsáveis pelo monitoramento dos meus dados pessoais, especialmente os dados de minha saúde, se isso for necessário para o bom andamento do estudo. Para este fim, eu libero o investigador do sigilo médico.

3. Fui informado que eu posso a qualquer momento cancelar a participação neste ensaio clínico. A fim de retirar o meu consentimento para participar do estudo, eu tenho o direito de solicitar o apagamento de todos os meus dados pessoais armazenados previamente.

4. Concordo que os meus dados serão mantidos após a conclusão ou término do estudo, por pelo menos, dez anos. Após, os meus dados pessoais serão excluídos, desde que não hajam implicações legais, estatutárias ou contratuais sobre os períodos de retenção.

Anexo 4. Questionário PainDETECT – versão em inglês

<div> <div> PAIN QUESTIONNAIRE </div> </div>	
Date: <input type="text"/> Patient: Last name: <input type="text"/> First name: <input type="text"/>	
How would you assess your pain now , at this moment? <div> <div>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</div> <div> <div></div> <div>none</div> <div>max.</div> </div> </div>	
How strong was the strongest pain during the past 4 weeks? <div> <div>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</div> <div> <div></div> <div>none</div> <div>max.</div> </div> </div>	
How strong was the pain during the past 4 weeks on average ? <div> <div>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</div> <div> <div></div> <div>none</div> <div>max.</div> </div> </div>	
Mark the picture that best describes the course of your pain: <div> <div> <div> Persistent pain with slight fluctuations ☐ </div> </div> <div> <div> Persistent pain with pain attacks ☐ </div> </div> <div> <div> Pain attacks without pain between them ☐ </div> </div> <div> <div> Pain attacks with pain between them ☐ </div> </div> </div>	
<div> <div> Please mark your main area of pain </div> <div> </div> <div> Does your pain radiate to other regions of your body? yes ☐ no ☐ If yes, please draw the direction in which the pain radiates. </div> </div>	
Do you suffer from a burning sensation (e.g., stinging nettles) in the marked areas? never ☐ hardly noticed ☐ slightly ☐ moderately ☐ strongly ☐ very strongly ☐	
Do you have a tingling or prickling sensation in the area of your pain (like crawling ants or electrical tingling)? never ☐ hardly noticed ☐ slightly ☐ moderately ☐ strongly ☐ very strongly ☐	
Is light touching (clothing, a blanket) in this area painful? never ☐ hardly noticed ☐ slightly ☐ moderately ☐ strongly ☐ very strongly ☐	
Do you have sudden pain attacks in the area of your pain, like electric shocks? never ☐ hardly noticed ☐ slightly ☐ moderately ☐ strongly ☐ very strongly ☐	
Is cold or heat (bath water) in this area occasionally painful? never ☐ hardly noticed ☐ slightly ☐ moderately ☐ strongly ☐ very strongly ☐	
Do you suffer from a sensation of numbness in the areas that you marked? never ☐ hardly noticed ☐ slightly ☐ moderately ☐ strongly ☐ very strongly ☐	
Does slight pressure in this area, e.g., with a finger, trigger pain? never ☐ hardly noticed ☐ slightly ☐ moderately ☐ strongly ☐ very strongly ☐	
<div>(To be filled out by the physician)</div> <div> <div>never</div> <div>hardly noticed</div> <div>slightly</div> <div>moderately</div> <div>strongly</div> <div>very strongly</div> </div> <div> <div>☐ x 0 = 0</div> <div>☐ x 1 = <input type="text"/></div> <div>☐ x 2 = <input type="text"/></div> <div>☐ x 3 = <input type="text"/></div> <div>☐ x 4 = <input type="text"/></div> <div>☐ x 5 = <input type="text"/></div> </div>	
<div> <div>Total score</div> <div><input type="text"/></div> <div>out of 35</div> </div>	

SCORING OF PAIN QUESTIONNAIRE																									
Date: <input style="width: 80%;" type="text"/>	Patient: Last name: <input style="width: 40%;" type="text"/> First name: <input style="width: 40%;" type="text"/>																								
<p>Please transfer the total score from the pain questionnaire:</p> <p style="font-size: 1.2em;">Total score <input style="width: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/></p>																									
<p>Please add up the following numbers, depending on the marked pain behavior pattern and the pain radiation. Then total up the final score:</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; text-align: center; vertical-align: top;"> </td> <td style="width: 40%; padding: 5px;">Persistent pain with slight fluctuations</td> <td style="width: 10%; text-align: center; vertical-align: middle;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 40px; margin: 0 auto;">0</div> </td> <td style="width: 30%;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;"> </td> <td style="padding: 5px;">Persistent pain with pain attacks</td> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 40px; margin: 0 auto;">- 1</div> </td> <td style="vertical-align: middle;">if marked, or</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;"> </td> <td style="padding: 5px;">Pain attacks without pain between them</td> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 40px; margin: 0 auto;">+ 1</div> </td> <td style="vertical-align: middle;">if marked, or</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;"> </td> <td style="padding: 5px;">Pain attacks with pain between them</td> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 40px; margin: 0 auto;">+ 1</div> </td> <td style="vertical-align: middle;">if marked</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;"> </td> <td style="padding: 5px;">Radiating pains?</td> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 40px; margin: 0 auto;">+ 2</div> </td> <td style="vertical-align: middle;">if yes</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: right; padding-top: 20px;"> <p>Final score <input style="width: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/></p> </td> <td colspan="2"></td> </tr> </table>			Persistent pain with slight fluctuations	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 40px; margin: 0 auto;">0</div>			Persistent pain with pain attacks	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 40px; margin: 0 auto;">- 1</div>	if marked, or		Pain attacks without pain between them	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 40px; margin: 0 auto;">+ 1</div>	if marked, or		Pain attacks with pain between them	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 40px; margin: 0 auto;">+ 1</div>	if marked		Radiating pains?	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 40px; margin: 0 auto;">+ 2</div>	if yes	<p>Final score <input style="width: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/></p>			
	Persistent pain with slight fluctuations	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 40px; margin: 0 auto;">0</div>																							
	Persistent pain with pain attacks	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 40px; margin: 0 auto;">- 1</div>	if marked, or																						
	Pain attacks without pain between them	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 40px; margin: 0 auto;">+ 1</div>	if marked, or																						
	Pain attacks with pain between them	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 40px; margin: 0 auto;">+ 1</div>	if marked																						
	Radiating pains?	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 40px; margin: 0 auto;">+ 2</div>	if yes																						
<p>Final score <input style="width: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/></p>																									
<p style="font-size: 1.2em; font-weight: bold;">Screening Result</p> <p style="font-weight: bold;">Final score</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr style="background-color: #333; color: white;"> <th style="width: 33%; padding: 5px;">nociceptive</th> <th style="width: 33%; padding: 5px;">unclear</th> <th style="width: 33%; padding: 5px;">neuropathic</th> </tr> </table> <div style="display: flex; align-items: center; margin-top: 10px;"> <div style="flex: 1; text-align: center;"> </div> </div> <table style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="width: 33%; text-align: center; padding: 10px;"> <p>A neuropathic pain component is unlikely (< 15%)</p> </td> <td style="width: 33%; text-align: center; padding: 10px;"> <p>Result is ambiguous, however a neuropathic pain component can be present</p> </td> <td style="width: 33%; text-align: center; padding: 10px;"> <p>A neuropathic pain component is likely (> 90%)</p> </td> </tr> </table>		nociceptive	unclear	neuropathic	<p>A neuropathic pain component is unlikely (< 15%)</p>	<p>Result is ambiguous, however a neuropathic pain component can be present</p>	<p>A neuropathic pain component is likely (> 90%)</p>																		
nociceptive	unclear	neuropathic																							
<p>A neuropathic pain component is unlikely (< 15%)</p>	<p>Result is ambiguous, however a neuropathic pain component can be present</p>	<p>A neuropathic pain component is likely (> 90%)</p>																							
<p>This sheet does not replace medical diagnostics.</p> <p>It is used for screening the presence of a neuropathic pain component.</p> <p style="font-size: 0.8em;">Development/Reference: R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle / Curr Med Res Opin, Vol.22, No. 10 (2006)</p> <p style="font-size: 0.7em;">©2005 Pfizer Pharma GmbH</p>																									

Anexo 5. Questionário SF-36 – versão em inglês

SF-36 QUESTIONNAIRE

(1992 -- Medical Outcomes Trust)

Patient Name: _____ Date: _____

1. In general, would you say your health is: (circle one)

Excellent Very good Good Fair Poor

2. Compared to one year ago, how would you rate your health in general now? (circle one)

Much better now than one year ago.

Somewhat better now than one year ago.

About the same as one year ago.

Somewhat worse than one year ago.

Much worse than one year ago.

3. The following items are about activities you might do during a typical day. Does your health now limit you in these activities? If so, how much? (Mark each answer with an X)

<u>ACTIVITIES</u>	Yes, Limited A Lot	Yes, Limited A Little	No, Not Limited At All
a. Vigorous activities, such as running, lifting heavy objects, participating in strenuous sports			
b. Moderate activities, such as moving a table, pushing a vacuum cleaner, bowling, or playing golf			
c. Lifting or carrying groceries			
d. Climbing several flights of stairs			
e. Climbing one flight of stairs			
f. Bending, kneeling or stooping			
g. Walking more than a mile			
h. Walking several blocks			
i. Walking one block			
j. Bathing or dressing yourself			

4. During the past 4 weeks, have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of your physical health? (Mark each answer with an **X**)

	YES	NO
a. Cut down on the amount of time you spent on work or other activities		
b. Accomplished less than you would like		
c. Were limited in the kind of work or other activities		
d. Had difficulty performing the work or other activities (for example, it took extra effort)		

5. During the past 4 weeks, have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of any emotional problems (such as feeling depressed or anxious)? (Mark each answer with an **X**)

	YES	NO
a. Cut down the amount of time you spent on work or other activities		
b. Accomplished less than you would like		
c. Didn't do work or other activities as carefully as usual		

6. During the past 4 weeks, to what extent has your physical health or emotional problems interfered with your normal social activities with family, friends, neighbors or groups? (circle one)

Not at all Slightly Moderately Quite a bit Extremely

7. How much bodily pain have you had during the past 4 weeks? (circle one)

None Very mild Mild Moderate Severe Very severe

8. During the past 4 weeks, how much did pain interfere with your normal work (including both work outside the home and housework)?

Not at all A little bit Moderately Quite a bit Extremely

9. These questions are about how you feel and how things have been with you during the past 4 weeks. For each question, please give the one answer that comes closest to the way you have been feeling. How much of the time during the past 4 weeks – (Mark each answer with an X)

	All of the Time	Most of the Time	A Good Bit of the Time	Some of the Time	A Little of the Time	None of the Time
a. Did you feel full of pep?						
b. Have you been a very nervous person?						
c. Have you felt so down in the dumps that nothing could cheer you up?						
d. Have you felt calm and peaceful?						
e. Did you have a lot of energy?						
f. Have you felt downhearted and blue?						
g. Did you feel worn out?						
h. Have you been a happy person?						
i. Did you feel tired?						

10. During the past 4 weeks, how much of the time has your physical health or emotional problems interfered with your social activities (like visiting with friends, relatives, etc.)? (circle one)

All of the time Most of the time Some of the time A little of the time None of the time

11. How TRUE or FALSE is each of the following statements for you?

	Definitely True	Mostly True	Don't Know	Mostly False	Definitely False
a. I seem to get sick a little easier than other people					
b. I am as healthy as anybody I know					
c. I expect my health to get worse					
d. My health is excellent					

Cálculo dos Escores do Questionário de Qualidade de Vida

Fase 1: Ponderação dos dados – sistema RAND

Questões	Mudar Categoria Original *	Valores considerados:
1, 2, 6, 8, 11b, 11d	1 →	100
	2 →	75
	3 →	50
	4 →	25
	5 →	0
3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h, 3i, 3j	1 →	0
	2 →	50
	3 →	100
4a, 4b, 4c, 4d, 5a, 5b, 5c	1 →	0
	2 →	100
7, 9a, 9d, 9e, 9h	1 →	100
	2 →	80
	3 →	60
	4 →	40
	5 →	20
	6 →	0
9b, 9c, 9f, 9g, 9i	1 →	0
	2 →	20
	3 →	40
	4 →	60
	5 →	80
	6 →	100
10, 11a, 11c	1 →	0
	2 →	25
	3 →	50
	4 →	75
	5 →	100

Fase 2: Cálculo dos escores finais

Escalas	Número de itens	Após classificar pela tabela da fase 1, calcular a média
Funcionamento Físico	10	3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h, 3i, 3j
Desempenho Físico	4	4a, 4b, 4c, 4d
Desempenho Emocional	3	5a, 5b, 5c
Vitalidade	4	9a, 9e, 9g, 9i
Saúde Mental	5	9b, 9c, 9d, 9f, 9h
Funcionamento Social	2	6, 10
Dor Corporal	2	7, 8
Saúde Geral	5	1, 11a, 11b, 11c, 11d

Anexo 6. Inventário Breve da Dor - versão em inglês

STUDY ID# _____	HOSPITAL # _____																																	
DO NOT WRITE ABOVE THIS LINE																																		
Brief Pain Inventory (Short Form)																																		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> Date: ____/____/____ Time: ____ </div>																																		
Name: _____ <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: small;"> Last First Middle Initial </div>																																		
1. Throughout our lives, most of us have had pain from time to time (such as minor headaches, sprains, and toothaches). Have you had pain other than these every-day kinds of pain today?																																		
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> 1. Yes 2. No </div>																																		
2. On the diagram, shade in the areas where you feel pain. Put an X on the area that hurts the most.

3. Please rate your pain by circling the one number that best describes your pain at its <u>worst</u> in the last 24 hours.																																		
<table border="0" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td>No</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>Pain as bad as</td> </tr> <tr> <td>Pain</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>you can imagine</td> </tr> </table>		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	No										Pain as bad as	Pain										you can imagine
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																								
No										Pain as bad as																								
Pain										you can imagine																								
4. Please rate your pain by circling the one number that best describes your pain at its <u>least</u> in the last 24 hours.																																		
<table border="0" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td>No</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>Pain as bad as</td> </tr> <tr> <td>Pain</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>you can imagine</td> </tr> </table>		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	No										Pain as bad as	Pain										you can imagine
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																								
No										Pain as bad as																								
Pain										you can imagine																								
5. Please rate your pain by circling the one number that best describes your pain on the <u>average</u> .																																		
<table border="0" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td>No</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>Pain as bad as</td> </tr> <tr> <td>Pain</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>you can imagine</td> </tr> </table>		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	No										Pain as bad as	Pain										you can imagine
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																								
No										Pain as bad as																								
Pain										you can imagine																								
6. Please rate your pain by circling the one number that tells how much pain you have <u>right now</u> .																																		
<table border="0" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td>No</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>Pain as bad as</td> </tr> <tr> <td>Pain</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>you can imagine</td> </tr> </table>		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	No										Pain as bad as	Pain										you can imagine
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																								
No										Pain as bad as																								
Pain										you can imagine																								

7. What treatments or medications are you receiving for your pain?

8. In the last 24 hours, how much relief have pain treatments or medications provided? Please circle the one percentage that most shows how much relief you have received.

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%
No Complete
Relief Relief

9. Circle the one number that describes how, during the past 24 hours, pain has interfered with your:

A. General Activity

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Does not Completely
Interfere Interferes

B. Mood

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Does not Completely
Interfere Interferes

C. Walking Ability

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Does not Completely
Interfere Interferes

D. Normal Work (includes both work outside the home and housework)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Does not Completely
Interfere Interferes

E. Relations with other people

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Does not Completely
Interfere Interferes

F. Sleep

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Does not Completely
Interfere Interferes

G. Enjoyment of life

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Does not Completely
Interfere Interferes

Copyright 1991 Charles S. Cleeland, PhD
Pain Research Group
All rights reserved.

Anexo 7. Índice de Incapacidade Relacionada a Dor – versão em inglês**Pain Disability Index**

Pain Disability Index: The rating scales below are designed to measure the degree to which aspects of your life are disrupted by chronic pain. In other words, we would like to know how much pain is preventing you from doing what you would normally do or from doing it as well as you normally would. Respond to each category indicating the overall impact of pain in your life, not just when pain is at its worst.

For each of the 7 categories of life activity listed, please circle the number on the scale that describes the level of disability you typically experience. A score of 0 means no disability at all, and a score of 10 signifies that all of the activities in which you would normally be involved have been totally disrupted or prevented by your pain.

Family/Home Responsibilities: This category refers to activities of the home or family. It includes chores or duties performed around the house (e.g. yard work) and errands or favors for other family members (e.g. driving the children to school).

No Disability 0__ 1__ 2__ 3__ 4__ 5__ 6__ 7__ 8__ 9__ 10__ Worst Disability

Recreation: This disability includes hobbies, sports, and other similar leisure time activities.

No Disability 0__ 1__ 2__ 3__ 4__ 5__ 6__ 7__ 8__ 9__ 10__ Worst Disability

Social Activity: This category refers to activities, which involve participation with friends and acquaintances other than family members. It includes parties, theater, concerts, dining out, and other social functions.

No Disability 0__ 1__ 2__ 3__ 4__ 5__ 6__ 7__ 8__ 9__ 10__ Worst Disability

Occupation: This category refers to activities that are part of or directly related to one's job. This includes non-paying jobs as well, such as that of a housewife or volunteer.

No Disability 0__ 1__ 2__ 3__ 4__ 5__ 6__ 7__ 8__ 9__ 10__ Worst Disability

Sexual Behavior: This category refers to the frequency and quality of one's sex life.

No Disability 0__ 1__ 2__ 3__ 4__ 5__ 6__ 7__ 8__ 9__ 10__ Worst Disability

Self Care: This category includes activities, which involve personal maintenance and independent daily living (e.g. taking a shower, driving, getting dressed, etc.)

No Disability 0__ 1__ 2__ 3__ 4__ 5__ 6__ 7__ 8__ 9__ 10__ Worst Disability

Life-Support Activities: This category refers to basic life supporting behaviors such as eating, sleeping and breathing.

No Disability 0__ 1__ 2__ 3__ 4__ 5__ 6__ 7__ 8__ 9__ 10__ Worst Disability

Signature _____ Please Print _____

Date _____

Anexo 8. Escala de Depressão de Beck – versão em inglês

Beck's Depression Inventory

This depression inventory can be self-scored. The scoring scale is at the end of the questionnaire.

1.
 - 0 I do not feel sad.
 - 1 I feel sad
 - 2 I am sad all the time and I can't snap out of it.
 - 3 I am so sad and unhappy that I can't stand it.
2.
 - 0 I am not particularly discouraged about the future.
 - 1 I feel discouraged about the future.
 - 2 I feel I have nothing to look forward to.
 - 3 I feel the future is hopeless and that things cannot improve.
3.
 - 0 I do not feel like a failure.
 - 1 I feel I have failed more than the average person.
 - 2 As I look back on my life, all I can see is a lot of failures.
 - 3 I feel I am a complete failure as a person.
4.
 - 0 I get as much satisfaction out of things as I used to.
 - 1 I don't enjoy things the way I used to.
 - 2 I don't get real satisfaction out of anything anymore.
 - 3 I am dissatisfied or bored with everything.
5.
 - 0 I don't feel particularly guilty
 - 1 I feel guilty a good part of the time.
 - 2 I feel quite guilty most of the time.
 - 3 I feel guilty all of the time.
6.
 - 0 I don't feel I am being punished.
 - 1 I feel I may be punished.
 - 2 I expect to be punished.
 - 3 I feel I am being punished.
7.
 - 0 I don't feel disappointed in myself.
 - 1 I am disappointed in myself.
 - 2 I am disgusted with myself.
 - 3 I hate myself.
8.
 - 0 I don't feel I am any worse than anybody else.
 - 1 I am critical of myself for my weaknesses or mistakes.
 - 2 I blame myself all the time for my faults.
 - 3 I blame myself for everything bad that happens.
9.
 - 0 I don't have any thoughts of killing myself.
 - 1 I have thoughts of killing myself, but I would not carry them out.
 - 2 I would like to kill myself.
 - 3 I would kill myself if I had the chance.
10.
 - 0 I don't cry any more than usual.
 - 1 I cry more now than I used to.
 - 2 I cry all the time now.
 - 3 I used to be able to cry, but now I can't cry even though I want to.

-
11.
0 I am no more irritated by things than I ever was.
1 I am slightly more irritated now than usual.
2 I am quite annoyed or irritated a good deal of the time.
3 I feel irritated all the time.
12.
0 I have not lost interest in other people.
1 I am less interested in other people than I used to be.
2 I have lost most of my interest in other people.
3 I have lost all of my interest in other people.
13.
0 I make decisions about as well as I ever could.
1 I put off making decisions more than I used to.
2 I have greater difficulty in making decisions more than I used to.
3 I can't make decisions at all anymore.
14.
0 I don't feel that I look any worse than I used to.
1 I am worried that I am looking old or unattractive.
2 I feel there are permanent changes in my appearance that make me look unattractive
3 I believe that I look ugly.
15.
0 I can work about as well as before.
1 It takes an extra effort to get started at doing something.
2 I have to push myself very hard to do anything.
3 I can't do any work at all.
16.
0 I can sleep as well as usual.
1 I don't sleep as well as I used to.
2 I wake up 1-2 hours earlier than usual and find it hard to get back to sleep.
3 I wake up several hours earlier than I used to and cannot get back to sleep.
17.
0 I don't get more tired than usual.
1 I get tired more easily than I used to.
2 I get tired from doing almost anything.
3 I am too tired to do anything.
18.
0 My appetite is no worse than usual.
1 My appetite is not as good as it used to be.
2 My appetite is much worse now.
3 I have no appetite at all anymore.
19.
0 I haven't lost much weight, if any, lately.
1 I have lost more than five pounds.
2 I have lost more than ten pounds.
3 I have lost more than fifteen pounds.

- 20.
- 0 I am no more worried about my health than usual.
 - 1 I am worried about physical problems like aches, pains, upset stomach, or constipation.
 - 2 I am very worried about physical problems and it's hard to think of much else.
 - 3 I am so worried about my physical problems that I cannot think of anything else.
- 21.
- 0 I have not noticed any recent change in my interest in sex.
 - 1 I am less interested in sex than I used to be.
 - 2 I have almost no interest in sex.
 - 3 I have lost interest in sex completely.

INTERPRETING THE BECK DEPRESSION INVENTORY

Now that you have completed the questionnaire, add up the score for each of the twenty-one questions by counting the number to the right of each question you marked. The highest possible total for the whole test would be sixty-three. This would mean you circled number three on all twenty-one questions. Since the lowest possible score for each question is zero, the lowest possible score for the test would be zero. This would mean you circles zero on each question. You can evaluate your depression according to the Table below.

Total Score	Levels of Depression
1-10	These ups and downs are considered normal
11-16	Mild mood disturbance
17-20	Borderline clinical depression
21-30	Moderate depression
31-40	Severe depression
over 40	Extreme depression

Anexo 9. Escala de Catastrofização da Dor – versão em inglês

0 – not at all 1 – to a slight degree 2 – to a moderate degree 3 – to a great degree 4 – all the time

When I'm in pain ...

- ☐ I worry all the time about whether the pain will end.
- ☐ I feel I can't go on.
- ☐ It's terrible and I think it's never going to get any better.
- ☐ It's awful and I feel that it overwhelms me.
- ☐ I feel I can't stand it anymore.
- ☐ I become afraid that the pain will get worse.
- ☐ I keep thinking of other painful events.
- ☐ I anxiously want the pain to go away.
- ☐ I can't seem to keep it out of my mind.
- ☐ I keep thinking about how much it hurts.
- ☐ I keep thinking about how badly I want the pain to stop.
- ☐ There's nothing I can do to reduce the intensity of the pain.
- ☐ I wonder whether something serious may happen.

...Total

Anexo 10. Publicação 1

Neuromodulation: Technology at the Neural Interface

Received: March 25, 2017 Revised: August 15, 2017 Accepted: September 11, 2017

(onlinelibrary.wiley.com) DOI: 10.1111/ner.12713

Dorsal Root Ganglion Stimulation Used for the Treatment of Chronic Neuropathic Pain in the Groin: A Single-Center Study With Long-Term Prospective Results in 34 Cases

Matthias Hubert Morgalla, MD, PhD; Anil Bolat, BS; Marcos Fortunato, MD; Guilherme Lepski, MD, PhD; Bankim Subhash Chander, MS

Objective: Chronic neuropathic pain in the groin is a severe condition and difficult to treat. Dorsal root ganglion stimulation (DRGS) covers discrete painful areas precisely with its stimulation power in comparison to spinal cord stimulation (SCS). It was our hypothesis that DRGS provides a long-term relief of chronic groin pain over a period of more than three years.

Materials and Methods: Patients (age >18 years) with chronic neuropathic groin pain were prospectively examined. After a successful test-trial (duration of 3–10 days, pain decrease >50%) a permanent generator was implanted. The patients were re-examined after three months, then after one year, two, and three years. We used the Visual Analogue Scale (VAS), the Pain Disability Index (PDI), the Pain Catastrophizing Scale (PCS), the Brief Pain Inventory (BPI), and the Beck Depression Inventory (BDI) for the assessment.

Results: We included 34 consecutive patients (13 female, 21 male, mean age 50.4 years, range of age 24–84 years, 30/34 trial to permanent conversion) during the time period from 2012 until 2016. Thirty patients had a successful test-trial and a generator was subsequently implanted. Results after three years: the preoperative VAS dropped from Mdn = 8 to Mdn = 4.5 ($p = 0.001$). The PDI decreased from Mdn = 48 to Mdn = 23 ($p = 0.004$). The PCS changed from Mdn = 31 to Mdn = 16 ($p = 0.006$). The BPI dropped from Mdn = 76 to Mdn = 30 ($p = 0.003$). The BDI decreased from Mdn = 17 to Mdn = 7 ($p = 0.010$). Five patients showed complications (16.7%).

Conclusion: In this study, DRGS proved an efficient long-term method for the treatment of chronic neuropathic groin pain and we strongly recommend its use.

Keywords: Dorsal root ganglion stimulation, groin pain, neuromodulation, neuropathic pain, paresthesia mapping

Conflict of Interest: The authors reported no conflict of interest.

INTRODUCTION

Chronic neuropathic pain in the groin is a severe condition and difficult to treat. Approximately 250,000 herniorrhaphy operations have been performed annually in Germany over the last six years. It is estimated that about 5–15% of these patients will develop a post-operative pain syndrome and about 3–5% a chronic pain syndrome or disability (1–3). This implies that up to 7500 patients with presenting chronic groin pain may emerge each year from Germany alone. Most of these patients are young. The side effects of the medical therapy are often not tolerated well. Therefore, many patients cannot continue in their previous place of employment. Neuromodulative techniques have offered a definite therapeutic option. However, due to the spinal cord stimulation (SCS), the stimulated coverage of the discrete area in the groin is often incomplete and insufficient. Postural changes may result in substantial alterations of the stimulation and these are not well tolerated by the patients. Therefore, the search for a more reliable stimulation technique in that discrete area of the groin remains. Dorsal root ganglion stimulation (DRGS)

provides the means of specifically covering discrete painful areas with much more precision and stimulation power (300–800 μ A). We examined the long-term results of 34 patients whom we treated for chronic post-herniorrhaphy pain with DRGS at our clinic.

It was our hypothesis that DRGS provided a long-term (>3 years) decrease of pain in the groin and that it also offered secondary outcome benefits.

Address correspondence to: Matthias Hubert Morgalla, MD, PhD, Department of Neurosurgery, Neurosurgical Pain Clinic, University of Tuebingen, Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tuebingen, Germany. Email: matthias.morgalla@med.uni-tuebingen.de

Department of Neurosurgery, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany

For more information on author guidelines, an explanation of our peer review process, and conflict of interest informed consent policies, please go to <http://www.wiley.com/WileyCDA/Section/id-301854.html>

Source(s) of financial support: This study was supported by funds of the Department of Neurosurgery.

MORGALLA ET AL.

Table 1. Nerves Innervating the Groin.

Nerve	Segment	Innervated muscles	Cutaneous branches
Iliohypogastric	T12-L1	<ul style="list-style-type: none"> • Transversus abdominis • Abdominal internal oblique 	<ul style="list-style-type: none"> • Anterior cutaneous ramus • Lateral cutaneous ramus
Ilioinguinal	L1		<ul style="list-style-type: none"> • Anterior scrotal nerves in males • Anterior labial nerves in females
Genitofemoral	L1, L2	<ul style="list-style-type: none"> • Cremaster in males 	<ul style="list-style-type: none"> • Femoral ramus • Genital ramus
Lateral femoral cutaneous	L2, L3		<ul style="list-style-type: none"> • Lateral femoral cutaneous

METHODS

Patients undergoing DRGS for the treatment of chronic groin pain were analyzed prospectively. The local Ethic Committee authorized the study. This is a single center study.

Inclusion Criteria

- Age >18 years
- Chronic neuropathic pain in the groin as a result of a nerve injury of the ilioinguinal or iliohypogastric nerve (CRPS II) after an inguinal hernial repair (either a Lichtenstein operation or a laparoscopic approach) or other pathologies (e.g., vascular operations)
- The pain should be confirmed by a clinically detectable sensory loss, hyperalgesia or allodynia, within an anatomic concordant area of a nerve or a root dermatome. The Budapest criteria was satisfied for the diagnosis of CRPS type II. One symptom in three of four categories (sensory, vasomotor, sudomotor/edema, motoric/trophic) had to be fulfilled. Most cases showed sensory, vasomotor, and trophic changes.
- Failure of pain treatment using various medication, interventions or even hospitalization
- There was no further indication for another surgical intervention in the area of the previously operated groin

Exclusion Criteria

- Age <18 years
- Previous spinal surgery at the level of the intended implantation of the DRG leads
- Presence of cardiac pacemakers, vascular access catheters, other spinal cord stimulators or peripheral nerve stimulators (PNSs). This includes actively implanted and previously attempted and failed stimulators.
- Psychiatric disorders including anxiety and depression

Preoperative Work Up

Most of the patients who were referred to us came from surgical clinics performing hernia surgery or they came from other pain clinics. The history was taken and a clinical examination was performed on all of the patients. Chronic neuropathic pain in the groin had to be a clear diagnosis. No further surgical intervention in the groin area was an indication anymore.

It was of utmost importance to clearly identify the correct dermatomes that cover the painful area in each individual patient when planning the intended use of DRGS. In most cases the nerve roots L1 and L2 were involved. The nerves, which are affected in causing inguinal pain, are the iliohypogastric nerve, the ilioinguinal nerve, the genital branch of the genitofemoral nerve, and the femoral branch of the genitofemoral nerve as well as the lateral femoral

cutaneous nerve (Table 1). During open surgery the nerves in front of the transversalis fascia such as the iliohypogastric nerve, the ilioinguinal nerve, and the inguinal segment of the genital branch of the genitofemoral nerve are at risk of being damaged. If there was doubt, that another nerve root might have been engaged such as T11, T12 or L3, this nerve root was infiltrated using 1 mL of a local anesthetic. The correct position of the needle was confirmed prior to infiltration under x-ray control using 1 mL of a contrast agent. If the pain decreased after this infiltration, then this nerve root was also involved in causing the pain and an additional electrode was positioned on this nerve root.

Such preoperative local anesthetic diagnostic nerve root blocks are important prior to surgery in order to clearly identify the involved nerve roots. We currently operate on most of our patients under local anesthesia and sedation analgesia. During sedation analgesia the patient is deeply sedated and receives potent pain medication such as opioids. As a result, hardly any pain is felt during the procedure when placing the leads. DRG leads are placed directly on the dorsal root ganglion. The close contact to the ganglion provides focused stimulation of the targeted nerve root, which causes a higher impedance, so the battery life is still approximately 3–5 years (primary cell).

The challenge, however, remains how to position the electrode dorsally on the ganglion, which may sometimes be difficult especially in the presence of a narrow foramen or a revision.

An intraoperative testing can ensure the correct position of the electrodes. As soon as an electrode has been positioned on the dorsal root ganglion an intraoperative x-ray will be performed in order to confirm the correct position of the electrode in the middle of the foramen. Then, we perform a paresthesia testing and ask the patient in which area he feels the tingling and whether the painful area in the groin is fully covered. We perform a motor inducement only if it should not be clear whether the probe might be located ventrally. Additionally, we perform antero-postero and lateral x-rays of the lumbar spine, prior to the surgery, in order to visualize the bony structures and especially the foramina of the targeted levels. Thereafter, the patient went through a trial phase of 3 to 14 days. The trial leads were surgically implanted with tunneling in all cases and using extension leads.

If the pain had been reduced by more than 50%, a permanent generator was implanted. We usually implanted the generator in the gluteal area under a local or under a general anesthesia depending on the patient's preference.

Postoperative Outcome Assessment

The patients were re-examined at our outpatient department after 3 and after 12 months and then annually thereafter. The primary outcome was assessed using the Visual Analogue Scale (VAS). We evaluated the secondary outcome utilizing the Pain Disability

DORSAL ROOT GANGLION STIMULATION GROIN PAIN

Index (PDI), the Pain Catastrophizing Scale (PCS), the Brief Pain Inventory (BPI), the Beck Depression Inventory (BDI), pain medication and the general satisfaction of the patient. We also performed a paresthesia mapping on each patient. The area of the pain and the area of the stimulation were mapped at baseline and at each visit thereafter.

Statistical Evaluation

We used a one-way nonparametric repeated measures analysis of the variance equivalent (Kruskal-Wallis test), followed by a post hoc analysis with a Tukey-Kramer correction for multiple comparisons for the statistical evaluation. The significance levels were set at $\alpha = 0.05$.

RESULTS

During the time period, from March 2012 until March 2016, 34 consecutive patients underwent a trial, 4 dropped out, leaving 30 patients, of which 11 were followed to three years (about 1/3rd).

These patients (13 female, 21 male, mean age of 50.4 years, age ranging between 24–84 years) were specifically treated for chronic neuropathic pain in the groin at our Department using DRGS.

Thirty patients presented with post-herniorrhaphy pain. Four of these patients were previously operated on in the groin for vascular pathologies that resulted in a postoperative pain syndrome. Six patients had bilateral hernial operations, of which two presented with bilateral groin pain, which needed to be treated using DRGS.

All of the patients had a history of pain that lasted for longer than six months. The mean duration of pain was 2.5 years, lasting from 0.5–8 years.

Eight patients also described intermittent pain in the upper thigh of the involved side.

All patients had undergone extensive pain treatment according to the WHO pain scale. However, 60% of the patients did not tolerate the side effects of the opioids and the antiepileptic drugs. The remaining 40% complained that the medication did not provide sufficient pain relief.

Trial Period

Subsequently, all patients underwent a test-trial. The trial lasted from 3 to 14 days, the mean trial period being seven days. Thirty patients reported pain relief of more than 50% during the trial and then went for the implantation of a permanent internal pulse generator (IPG).

Four patients had an insufficient reduction in pain and the stimulation electrodes were removed subsequently. Two of these nonresponding patients had undergone previous vascular surgery. The other two had undergone previous hernia operations. Table 2 shows the number of DRGS electrodes which were implanted at the different levels.

Table 2. Location and Number of Electrodes.

Location of electrode	Number of patients (n = 30)
L1	1
L2	1
L1 + L2	25
Th12 + L1	2
Th12 + L1 + L2	1

Table 3. Follow-up.

Follow-up period	Number of patients (n = 30)
3 months	30
1 year	25
2 years	19
3 years	11

Twenty-nine IPG's were implanted in the gluteal region and one in the abdominal area.

Outcome

Eleven patients had a follow-up more than three years later. Nineteen patients were re-examined after 2 to 3 years (Table 3).

Visual Analogue Scale

A one way nonparametric repeated measures analysis of variance (Kruskal-Wallis test) showed a significant main effect of DRG stimulation on the VAS scores ($H(4) = 48.60, p < 0.001$) (Fig. 1). Post hoc analysis with Tukey-Kramer correction for multiple comparisons, revealed a significant decrease in the VAS scores after three months (Mdn = 3; $U(10) = 4.87, p < 0.001$), one year (Mdn = 3.5; $U(10) = 4.87, p < 0.001$), two years (Mdn = 4; $U(10) = 4.93, p < 0.001$), and three years (Mdn = 4.5; $U(10) = 4.90, p = 0.005$) of DRGS, when compared to the patients' condition before the DRG stimulation (Mdn = 8). There was a substantial decrease in the VAS rating after the DRGS. The VAS rating increased slightly after three years (Mdn = 4.5) when compared to the result after three months ($U(10) = 3.35, p = 0.032$). The patients had experienced $75.5\% \pm 11\%$ less pain after three months on the VAS scale, and, $63.5\% \pm 10\%$, after three years. After a three months period, 83.3% of the implanted patients, and after three years 72.7% of the implanted patients (n = 8/11) reported of more than 50% reduction in pain.

Figure 1. A line graph reveals the results of the VAS. There is a significant decrease in pain after three months ($p = 0.001$), after one year ($p = 0.001$), after two years ($p = 0.001$), and after three years ($p = 0.005$) when compared to the baseline measurement. There is also a slight increase in VAS from three months to three years ($p = 0.032$). The asterisks indicate the significant differences between the median values. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

MORGALLA ET AL.

Figure 2. The results of the Beck Depression Inventory are shown as a line graph. There is a significant reduction of BDI scores after three years when compared to the baseline ($p = 0.01$). The significant differences between median values are indicated by the asterisk. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Beck Depression Inventory

A one way nonparametric repeated measures analysis of variance (Kruskal-Wallis test) showed a significant main effect of DRG stimulation on BDI scores ($H(4) = 13.24$, $p = 0.010$). A post hoc analysis with Tukey-Kramer correction for multiple comparisons, revealed a marked decrease in the BDI scores after three years (Mdn = 7; $U(10) = 2.77$, $p = 0.010$) of DRGS in comparison to the result prior to the DRG stimulation (Mdn = 17) (Fig. 2).

The BDI scale extends from 0–63. The mean BDI baseline value was 18, which indicated the presence of only a mild preoperative depressive syndrome. After three years of DRG stimulation the mean value was eight, which indicated a marked improvement.

Pain Disability Index

A one way nonparametric repeated measures analysis of variance (Kruskal-Wallis test) demonstrated the principle effect of DRG stimulation on the PDI scores ($H(4) = 13.01$, $p = 0.011$). The post hoc analysis using the Tukey-Kramer correction scale for multiple comparisons, showed a significant decrease in the PDI scores after three years (Mdn = 23; $U(10) = 2.99$, $p = 0.004$) of DRG stimulation, in comparison to the baseline DRG stimulation (Mdn = 48) (Fig. 3).

Pain Catastrophizing Scale

The Kruskal-Wallis test showed a significant effect of the DRG stimulation on the PCS scores ($H(4) = 15.47$, $p = 0.004$). The Tukey-Kramer correction for multiple comparisons, revealed a significant decrease in the PCS scores after two years (Mdn = 13; $U(10) = 3.33$, $p = 0.007$) and after three years (Mdn = 16; $U(10) = 3.33$, $p = 0.006$) of the DRG stimulation, when compared to the baseline measurements (Mdn = 31) (Fig. 4).

The PCS scale extends from 0–52. A total score of 30 is the cut-off level. A patient with a higher score is likely to show clinical symptoms. The mean baseline value was 32, which then dropped to 18 after three years.

Brief Pain Inventory

The Kruskal-Wallis test demonstrated a prominent main effect of the DRGS on BPI scores ($H(4) = 15.95$, $p = 0.003$). The Tukey-Kramer

Figure 3. The long-term results of the Pain Disability Index are shown as a line graph. There is also a significant decrease after three years ($p = 0.004$). The asterisk features the significant differences between the median values. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

correction for multiple comparisons revealed a significant decrease in BPI scores after two years (Mdn = 30; $U(10) = 3.16$, $p = 0.013$) and after three years (Mdn = 30; $U(10) = 3.51$, $p = 0.003$) of DRGS, when compared to the baseline (Mdn = 76) (Fig. 5).

The BPI scale extends from 0–110. The median baseline BPI was 78 and it dropped to 38 after three years. This was once again a significant result.

Pain Medication

Four patients (13.3%) didn't require their previous pain medication anymore after DRGS. Fourteen patients (46.7%) were able to reduce their pain medication by 50%. Four (13.3%) patients reduced their pain medication by 25% after the DRGS. Eight patients (26.7%)

Figure 4. A line graph represents the results of the Pain Catastrophizing Scale. After three years of DRGS there was a substantial drop in the score from an initial median 31 to a median 16 ($p = 0.006$). The asterisk reveals the significant differences between the median values. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

DORSAL ROOT GANGLION STIMULATION GROIN PAIN

Figure 5. The results of the Brief Pain Inventory are shown as a line graph. There was a significant decrease in the score after two years ($p = 0.013$) and three years ($p = 0.003$). The asterisks exhibit the significant differences between the median values. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

still needed their previous pain medication. In this study 73.3% of the patients could thus reduce their pain medication after DRGS (4).

Paresthesia Mapping

Thirty patients were examined and the maps were compared. We did not find dermatomes to be involved other than the ones

covered by the DRG electrodes (Fig. 6). Approximately 20% of the patients also reported on the effects of postural changes. They described these changes mainly as a moderate decrease or an increase of the stimulation power in the area of the groin.

Complications

Five patients showed complications (16.7%): a breakage of the lead occurred in two patients, an infection during the test-trial we saw in one patient, a generator needed to be relocated to the abdominal region in one patient, an additional electrode was required in one patient.

In this patient, a nerve root infiltration at level Th12 was performed under x-ray control. It showed a positive result indicating that this nerve root was also responsible for the pain felt by the patient. The breakage of the lead always occurred at the entry point of the muscle fascia just proximal to the anchor of the lead. As a result of this, we do not anchor the leads anymore. Since then we have not had any further lead breakages.

DISCUSSION

Pathophysiology of the DRG in Neuropathic Pain

The dorsal root ganglion harbors the first neurons of the central nervous system. It is therefore a key structure in states of chronic pain and affects intricate mechanisms of peripheral and central pain processing (5).

After a nerve injury neuropathic pain and paresthesias are often the result of the ectopic discharges which are generated by the primary sensory neurons of the DRG (6,7).

Figure 6. A paresthesia map is shown. The painful area in the groin is fully covered by the field of stimulation of the DRGS. No other dermatomes are involved except for the ones which are being stimulated. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

MORGALLA ET AL.

The ectopic activity is most likely the source of pain producing signals after a peripheral nerve lesion (8). The loss of Ca^{2+} influx into the somata is one of the mechanisms responsible for the hyperactivity (9,10).

Following a nerve lesion, the DRG neural activity is intensely modulated by a complex cascade of immune and glial cell responses (11).

The glial cells surrounding the soma proliferate after a peripheral nerve injury or inflammation. These cells produce cytokines and neurotrophins, which in turn contribute to the chronic pain states (12). The release of neurotrophic factors has been shown to exacerbate allodynia (13). Potassium channels are also involved in neuropathic pain development, as seen in a rat model of sciatic nerve injury (14). Published data has viewed functional alterations of potassium channels as a core factor in chronic pain, including neuropathic pain (15). Moreover, impairment of glial K^+ homeostasis may further contribute to pain (16).

Stimulation of the DRG—Mechanisms of Action

The above mentioned mechanisms show, that the DRG is not only a passive structure which relays pain signals. The DRG is now regarded as an active component in the generation of neuropathic pain. This supports the concept that the electrical stimulation of the DRG may affect neurophysiological mechanisms, which in turn may decrease the pain. Our group experiments with laser evoked potentials could reveal that the stimulation of the DRG may restore impaired A delta pain pathways (17).

The release of the abnormal or the inhibition of normal growth factors, after a nerve lesion, supports the hypothesis that electrical stimulation of the DRG may be able to modify the release of growth factors, improving chronic pain. Electrical stimulation of the neural tissue has been shown to stimulate the synthesis of growth factors (18). Additionally, one may expect the stabilization of nociceptors in the periphery, the deactivation of WDR neurons in the dorsal horn and the modulation of the supraspinal brain regions involved in chronic pain (19). The decrease of the pro-inflammatory effect on microglia has already been shown in a rat injury model during electrical stimulation (20). Electrical field stimulation induced nerve regeneration with neurite outgrowth, via calcium influx, has also been demonstrated during DRGS (21). It could finally restore nerve function and thus stabilize the pain neurophysiology. Hence, we propose that the stimulation of the DRG may function as a neuronal signal stabilizer of the pain input coming from the periphery. Additionally, stimulation of the DRG could reverse the sensitization of the CNS or even prevent the maladaptive neuronal adaptation, if initiated in an early state in neuropathic pain patients (22).

DRGS in the Treatment of Inguinal Pain

It has been proven that DRGS is effective in treating neuropathic pain. DRGS causes neurophysiological changes that in turn will lead to a decrease in pain. An ideal field to apply DRGS appears to be localized neuropathic pain such as inguinal pain. Approximately 50% of post-herniorrhaphy pain is neuropathic. Its treatment is challenging, with limited efficacy with regards to the current available therapeutic modalities. SCS stimulation and even peripheral nerve field stimulation have been attempted in the past in the treatment of post-herniorrhaphy pain with moderate success only (23). One of the major drawbacks in using SCS stimulation is the difficulty of covering the groin only, without stimulating other non-involved areas of the body (24,25).

DRG stimulation has been proven to selectively stimulate single nerve roots, which specifically cover the groin region, without additional paresthesias. It therefore achieves a more satisfactory result, when compared to SCS stimulation (26). An important study, the accurate study, included 152 subjects who were diagnosed with complex regional pain syndrome or causalgia in the lower extremities. CRPS type II was approximately 46% of the control and experimental arm, with a large number being ilioinguinal. Subjects received neurostimulation of the DRG or dorsal column SCS. The percentage of subjects receiving more than 50% pain relief and treatment success was greater in the DRG arm (81.2%) than in the SCS arm (55.7%, $p < 0.001$) at three months (27). The developed DRG device with a curved and flexible probe has remarkably improved the implantation technique, and ensured a safe and proper placement of the electrode on the dorsal root ganglion (28–30). The nerve roots mainly used for the stimulation of the groin are T12–L2. The groin is a small area and one would expect one lead should suffice in order to cover that region with enough stimulation power. However, the anatomy seems to be more complex. We started using one lead (L1), but two of our first three patients complained after three months that some area in the lower groin and upper thigh was not covered by the stimulation, especially when they moved. One patient in this series needed to be revised because he needed an additional lead on the nerve root T12. Therefore, nowadays, we insert two leads in order to cover the groin region. The most common levels involved are L1 and L2. In a study that included 51 patients who had a trial phase with DRGS, 32 received a permanent generator (63%). Finally their overall pain could be reduced by 56% within a six-month period. After 12 months the results remained constant with no increased pain (28,29). The electrodes were positioned on the dorsal root ganglion in a previous study, via a foraminotomy or an interlaminar fenestration, in an awake procedure. Once an initial satisfactory stimulation result had been achieved the effect then diminished over the next months (31). In a multicentric study 29 patients diagnosed with neuropathic pain in the groin were examined. After a test trial with more than 50% improvement, a permanent generator was implanted in 25 patients (86.2%). The patients were followed up for 27.8 ± 4.3 weeks (standard error of the mean, SEM). The average reduction in the patients' pain was $71.4 \pm 5.6\%$, and 82.6% of patients experienced a greater than 50% pain relief at the final follow-up. A subanalysis of a post-herniorrhaphy cohort was performed and a significant improvement was established. SCS stimulation has also been used in the mid thoracic area and could achieve pain relief, even for groin pain. There was an improvement of more than 80% (32–34). The effects of DRGS used for pain in the leg and groin were examined in an important study which also showed good results (35). A prospective study evaluated an algorithm in patients with chronic post-herniorrhaphy groin pain. In six patients an additional PNS was applied and the pain could be reduced to a median NRS of two (range 1–8). Twenty-four of the 28 patients (83%), were diagnosed with neuropathic post-herniorrhaphy pain. This pain could be significantly decreased after algorithm-based treatment (36). In a case study, on three patients who had groin pain, there was a 90% reduction in pain in two of the patients and 100% relief in one of the patients (37). In another study, on four cases that had suffered from groin pain, the authors reported an 88% pain reduction using DRGS (26).

Secondary Outcome of DRGS in the Groin

In our study, at the baseline, the mean PDI score was 38.5 and it decreased to 22.8 (41%) after three months, and to 18 (54%) after

three years. These results show a trend toward disability improvement after the stimulation of the DRG. Another study on patients with Failed Back Surgery Syndrome (FBSS) who were treated with SCS of the dorsal columns, demonstrated that the median PDI score dropped from 43 at the baseline to 26 (40%) at the 12 months follow-up. The PDI score dropped further to 28 (35%) at the 24 months follow-up (38). No further published study investigating the stimulation of the DRG has assessed the PDI up until now. However, BPI has been implemented as a disability measure in some publications. Two related publications of the diverse chronic neuropathic pain conditions have shown a significant BPI improvement after stimulation of the DRG at the two months and at the one-year (22) follow-up. Another study addressing patients diagnosed with CPRS has also shown a significant improvement in BPI scores after 12 months of stimulation of the DRG (39). PDI scores have decreased, supporting a trend toward an improvement of disability in our study group. Those findings are in accordance with the literature and reinforce the use of PDI as a measurement for disability in patients under stimulation of the DRG.

Shortcomings of the Study

The study presents a small cohort of patients who were observed for up to three years ($n = 11$). Tonic stimulation was only used. DRGS of the groin was not compared to other methods such as SCS with burst stimulation or high frequency stimulation.

CONCLUSIONS

The treatment of chronic neuropathic pain in the groin remains a challenge. However, in this study, DRGS proved to be an efficient method in order to cover the painful area without affecting the other body regions. The long-term results revealed a significant reduction in pain. The secondary outcome measures also showed a significant improvement in this study. Therefore we strongly recommend DRGS in treating neuropathic groin pain.

Authorship Statement

Matthias Morgalla was responsible for the conception and design of the study. Matthias Morgalla, Anil Bolat, Marcos Fortunato, and Bankim Subhash Chander were responsible for the acquisition of data. Matthias Morgalla, Anil Bolat, and Bankim Subhash Chander were responsible for the analysis and interpretation of the data. Matthias Morgalla drafted the article. Matthias Morgalla, Guilherme Lepski, Marcos Fortunato, and Bankim Subhash Chander reviewed the article. All authors contributed substantially to the paper and approved the final version.

How to Cite this Article:

Morgalla M.H., Bolat A., Fortunato M., Lepski G., Chander B.S. 2017. Dorsal Root Ganglion Stimulation Used for the Treatment of Chronic Neuropathic Pain in the Groin: A Single-Center Study With Long-Term Prospective Results in 34 Cases. *Neuromodulation* 2017; E-pub ahead of print. DOI:10.1111/ner.12713

REFERENCES

1. Elund A, Montgomery A, Bergkvist L, Rudberg C. Chronic pain 5 years after randomized comparison of laparoscopic and Lichtenstein inguinal hernia repair. *Br J Surg* 2010;97:600-608.
2. World Health Organization. *Cancer pain relief: with a guide to opioid availability*, 2nd ed. Geneva: WHO. ISBN 92-4-154482-1.
3. Cunningham J, Temple WJ, Mitchell P, Nixon JA, Preshaw RM, Hagen NA. Cooperative hernia study: pain in the postoperative patient. *Ann Surg* 1996;224:598-602.
4. Ashwini D, Sharan MD. Association of Opioid Usage with Spinal Cord Stimulation Outcomes. North American Neuromodulation Society 21st Annual Meeting. Las Vegas, NV, January 13-16, 2018.
5. Sapunar D, Kostic S, Banovic A, Puljak L. Dorsal root ganglion - a potential new therapeutic target for neuropathic pain. *J Pain Res* 2012;5:31-38.
6. Wall PD, Devor M. Sensory afferent impulses originate from dorsal root ganglia as well as from the periphery in normal and nerve injured rats. *Pain* 1983;17:321-339.
7. Sapunar D, Ljubkovic M, Link P, McCallum JB, Hogan QH. Distinct membrane effects of spinal nerve ligation on injured and adjacent dorsal root ganglion neurons in rats. *Anesthesiology* 2005;103:360-376.
8. Truini A, Biasiotta A, Cesa SL et al. Mechanisms of pain in distal symmetric polyneuropathy: a combined clinical and neurophysiological study. *Pain* 2010;150:516-521.
9. Link P, Poroli M, Rigaud M et al. Modulators of calcium influx regulate membrane excitability in rat dorsal root ganglion neurons. *Anesth Analg* 2008;107:673-685.
10. Luscher C, Streit J, Quadroni R, Luscher HR. Action potential propagation through embryonic dorsal root ganglion cells in culture. I. Influence of the cell morphology on propagation properties. *J Neurophysiol* 1994;72:622-633.
11. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci* 2007;10:1361-1368.
12. Znaor L, Lovric S, Hogan Q, Sapunar D. Association of neural inflammation with hyperalgesia following spinal nerve ligation. *Croat Med J* 2007;48:35-42.
13. Zhou XF, Deng YS, Xian CJ, Zhong JH. Neurotrophins from dorsal root ganglia trigger allodynia after spinal nerve injury in rats. *Eur J Neurosci* 2000;12:100-105.
14. Kajander KC, Wakasaka S, Bennett GJ. Spontaneous discharge originates in the dorsal root ganglion at the onset of a painful peripheral neuropathy in the rat. *Neurosci Lett* 1992;138:225-228.
15. Du X, Gamper N. Potassium channels in peripheral pain pathways: expression, function and therapeutic potential. *Curr Neuropharmacol* 2013;1:621-640.
16. Takeda M, Takahashi M, Nasu M, Matsumoto S. Peripheral inflammation suppresses inward rectifying potassium currents of satellite glial cells in the trigeminal ganglia. *Pain* 2011;152:2147-2156.
17. Morgalla M, Fortunato de Barros Filho M, Subhash Chander B et al. Restoration of laser evoked potentials (LEP) in patients receiving Dorsal Root Ganglion (DRG) stimulation for chronic localized neuropathic pain. *Clin Neurophysiol* 2016;127:e215-e216.
18. Aaron RK, Boyan BD, Ciombor DM, Schwartz Z, Simon BI. Stimulation of growth factor synthesis by electric and electromagnetic fields. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 419:30-37.
19. Krames ES. The dorsal root ganglion in chronic pain and as a target for neuromodulation: a review. *Neuromodulation* 2015;18:24-32; discussion: 32.
20. Zhou WT, Ni QQ, Jin ZB et al. Electrical stimulation ameliorates light-induced photoreceptor degeneration in vitro via suppressing the proinflammatory effect of microglia and enhancing the neurotrophic potential of Muller cells. *Exp Neurol* 2012;238:192-208.
21. Adams RD, Willis RK, Harkins AB. Computational modeling of neurons: intensity-duration relationship of extracellular electrical stimulation for changes in intracellular calcium. *J Neurophysiol* 2016;115:602-616.
22. Liem L, Russo M, Huygen FJ et al. One-year outcomes of spinal cord stimulation of the dorsal root ganglion in the treatment of chronic neuropathic pain. *Neuromodulation* 2015;18:41-48; discussion: 48-49.
23. Lepski G, Vahedi P, Tatagiba MS, Morgalla M. Combined spinal cord and peripheral nerve field stimulation for persistent post-herpetic pain. *Neuromodulation* 2013;16:84-88; discussion: 88-9. doi: 10.1111/j.1525-1403.2012.00463.
24. Oakley JC. Spinal cord stimulation in axial low back pain: solving the dilemma. *Pain Med* 2006;7:558-563.
25. Yearwood TL, Hershey B, Bradley K, Lee D. Pulse width programming in spinal cord stimulation: a clinical study. *Pain Physician* 2010;13:321-335.
26. Liem AL, Krabbenbos IP, Kramer J. Dorsal root ganglion stimulation: a target for neuromodulation therapies. In: Knotkova H, Rasche D, eds. *Textbook of neuromodulation*. Berlin: Springer Science + Business Media, 2014:53-59.
27. Deer TR, Levy RM, Kramer J et al. Dorsal root ganglion stimulation yielded higher treatment success rate for complex regional pain syndrome and causalgia at 3 and 12 months: a randomized comparative trial. *Pain* 2017;158:669-681. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000814.
28. Liem L, Russo M, Huygen FJM et al. A multicenter, prospective trial to assess the safety and performance of the spinal modulation dorsal root ganglia neuromodulator system in the treatment of chronic pain. *Neuromodulation* 2013;16:471-482.
29. Liem L, Russo M, Huygen FJM et al. One-year outcomes of spinal cord stimulation of the dorsal root ganglion in the treatment of chronic neuropathic pain. *Neuromodulation* 2015;18:41-49.
30. Schu S, Gulve A, Eldabe S et al. Spinal cord stimulation (SCS) of the dorsal root ganglion (DRG) for groin pain - a retrospective review. *Pain Pract* 2015;15:293-299.
31. Weigel R, Capelle HH, Krauss JK. Failure of long-term nerve root stimulation to improve neuropathic pain. *J Neurosurg* 2008;108:921-925.

MORGALLA ET AL.

32. Elias M. Spinal cord stimulation for post-herniorrhaphy pain. *Neuromodulation* 2000; 3:155–157.
33. Yakovlev AE, Elias Y. Spinal cord stimulation as a treatment option for intractable neuropathic cancer pain. *Clin Med Res* 2008;6:103–106.
34. Yakovlev AE, Al Tamimi M, Barolat G et al. Spinal cord stimulation as alternative treatment for chronic post-herniorrhaphy pain. *Neuromodulation* 2010;10:288–291.
35. Levy R, Deer T. Results of the U.S. Pivotal Study; International Perspectives and Comparisons of Prospective Research: Dorsal Root Ganglion Spinal Stimulation Plenary Session. Paper presented at International Neuromodulation Society (INS) 12th World Congress, Montreal, Canada, 2015.
36. Voorbrood CEH, Burgmans JPJ, Van Dalen T et al. An algorithm for assessment and treatment of post-herniorrhaphy pain. *Hemia* 2015;19:571–577.
37. Breel J, Wille F. Paresthesia mapping: a practical workup for successful implantation of the dorsal root ganglion stimulator in refractory groin pain. *Neuromodulation* 2014;17:665–669.
38. Rutten S, Komp M, Godolias G. Spinal cord stimulation (SCS) using an 8-pole electrode and double-electrode system as minimally invasive therapy of the post-discontinuity and post-fusion syndrome—prospective study results in 34 patients. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2002;140:626–631.
39. 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 Pract* 2014;15:208–216.

Anexo 11. Publicação 2

Pain Physician 2018; 21:E377-E387 • ISSN 2150-1149

Prospective Study

e Dorsal Root Ganglion Stimulation (DRGS) for the Treatment of Chronic Neuropathic Pain: A Single-Center Study with Long-Term Prospective Results in 62 Cases

Matthias H. Morgalla, MD, Marcos Fortunato, MD, Guilherme Lepski, MD, and Bankim S. Chander, MS

From: Clinic of Neurosurgery,
University Hospital, University
of Tuebingen, Hoppe-Seyler-
Str.3, D-72072 Tuebingen,
Germany

Address Correspondence:
Prof. Dr. MH Morgalla
Clinic of Neurosurgery
University of Tuebingen
Hoppe-Seyler-Str. 3
D-72076 Tuebingen
E-mail: matthias.morgalla@
med.uni-tuebingen.de

Disclaimer: There was
no external funding in
the preparation of this
manuscript.
Conflict of interest: MH
Morgalla received honoraria
as a speaker for Abbott.

Manuscript received:
10-23-2017
Revised manuscript received:
01-18-2018
Accepted for publication:
01-26-2018

Free full manuscript:
www.painphysicianjournal.
com

Background: Dorsal root ganglion stimulation (DRGS) treats discrete, localized areas of neuropathic pain. But there are no long-term results available so far.

Objectives: We studied the long-term outcome of DRGS used in the treatment of chronic neuropathic pain.

Study Design: A prospective, longitudinal single center investigation.

Setting: Academic medical center in Germany.

Methods: Patients (age >18 years) with chronic neuropathic pain in the hands, back, legs, knees and feet were prospectively examined. After a successful test-trial (duration of 3-14 days, pain decrease > 50%), a permanent generator was implanted. The patients were re-examined after 1 year, 2 years and 3 years. We used the Visual Analogue Scale (VAS), the Pain Disability Index (PDI), the Pain Catastrophizing Scale (PCS), the Brief Pain Inventory (BPI), and, the Beck Depression Inventory (BDI) for our assessments.

Results: We included 62 consecutive patients (27 females, 35 males, mean age 56.8 years, with an age range from 28 to 82 years, 62/51 to permanent conversion) during the time period from March 2012 until March 2016. Fifty-one patients had a successful test-trial and a generator was implanted subsequently. Results after 3 years: the VAS dropped from Mdn = 8 to Mdn = 4 ($P = 0.0001$). The PDI decreased from Mdn = 45 to Mdn = 23 ($P = 0.003$). The PCS decreased from Mdn = 34 to Mdn = 21 ($P = 0.001$). The BPI dropped from Mdn = 73 to Mdn = 30 ($P = 0.003$). The BDI decreased from Mdn = 36 to Mdn = 21 ($P = 0.010$). Fourteen patients showed complications (27.4%).

Limitations: This study is limited by the small number of patients in the single groups of the different pain locations.

Conclusion: DRGS may be an effective long-term method of treating discrete, localized areas of chronic neuropathic pain. We would recommend DRGS for the treatment of chronic neuropathic pain in such areas.

Key words: Knee pain, foot pain, hand pain, groin pain, neuromodulation, dorsal root ganglion stimulation, chronic neuropathic pain, paresthesia mapping

Pain Physician 2018; 21:E377-E387

Chronic neuropathic pain is a severe and disabling pain condition (1,2). Conservative treatment modalities and pain therapy according to the WHO pain scale prove to be insufficient

in many instances. Spinal cord stimulation (SCS) has been shown to effectively decrease neuropathic pain. However, there are problems involved with SCS such as paresthesias in the non-painful areas as well as

postural changes due to the stimulation (3,4). Also, discrete and well-localized pain regions such as in the groin, the knees, the feet or the hands are difficult to treat with SCS.

Here, SCS often cannot provide sufficient stimulation coverage, and, when successful, it is then at the expense of large pain-free areas involved in the additional stimulation (5). Paresthesia free systems are also limited as they might deliver excess energy with no mechanisms to control its dispersion. There is also restricted information on success in this focal pain population. This would include Burst DR, high frequency and other novel waveforms.

The advent of dorsal root ganglion stimulation (DRGS) has, therefore, been welcomed as a novel treatment of chronic neuropathic pain. Small areas of pain can now be stimulated precisely, without involving the other dermatomes (6). The application of the stimulation energy is direct and focused on the dorsal root ganglion (DRG) without diffusing through the spinal cord fluid as it often happens during SCS. Another advantage is the fact that the first neuron is being stimulated directly. This offers additional possibilities for better pain control. Therefore, DRGS appears to be a very valuable improvement. The armamentarium of neuromodulative techniques used in the treatment of chronic pain has been substantially strengthened by means of DRGS (7-9). In this study we prospectively examined a single center long-term survey of 62 cases treated using DRGS for neuropathic pain. It was our goal to establish long-term results over a time period of up to 3 years.

METHODS

Patients undergoing DRGS for the treatment of chronic pain were prospectively analyzed. The study was authorized by the local Ethic Committee. This is a single center study.

Inclusion Criteria

- Age > 18 years
- Chronic neuropathic pain in a localized area involving 1-2 but not more than 3 dermatomes such as a knee, a foot, a hand, a leg, the chest and the back.
- The pain had to be confirmed by a clinically detectable sensory loss, hyperalgesia or allodynia, within an anatomic concordant area of a nerve or a root dermatome. The Budapest criteria were fulfilled in the diagnosis of complex regional pain syndrome (CRPS) type II. One symptom in 3 of 4 categories

(sensory, vasomotor, sudomotor/edema, motoric/trophic) had to be fulfilled. Most cases showed sensory, vasomotor and trophic changes.

- Failure of pain treatment having used numerous medications, having had interventions or having even been hospitalized.
- There was no further indication for another surgical intervention in the area of the painful region (e.g., knee, foot or back)

Exclusion Criteria

- Age < 18 years
- Previous spinal surgery at the level of the intended implantation of the DRG leads
- Presence of cardiac pacemakers, vascular access catheters, other SCS or peripheral nerve stimulators. These included actively implanted and previously attempted and failed stimulators.
- Psychiatric disorders

Pre-operative Assessment

Most of the patients who were referred to us came from our own hospital or from other pain clinics. History was taken and a clinical examination was performed. Chronic neuropathic pain had to be clearly diagnosed. Further surgical intervention in the painful area was no longer a recommendation.

It was most important to clearly identify the dermatomes that innervate the painful area in each patient when planning the use of DRGS. The first step comprised of a thorough clinical examination identifying the painful area and corresponding regions of allodynia or hyperpathy. If there was a doubt regarding possible nerve roots innervating the painful region, a nerve root infiltration was performed. In such cases 1 mL of a local anesthetic agent (Ropivacaine 0.2%) was infiltrated on the nerve root under x-ray control. If the pain subsided after such an infiltration, then this nerve root was also involved in the pain transmission. A lead would also have to be placed on this DRG as well. Such preoperative local anesthetic diagnostic nerve root blocks are important prior to surgery in order to clearly identify the involved nerve roots. Nerve root infiltrations can be performed on a prior day or the same day as the DRG trial implantation. Infiltrations on a prior day provide more time to evaluate the patient. Infiltrations on the same day have the advantage that the patient does not need an additional appointment; however, sometimes it seems to be difficult to schedule everything on one day in a suitable sequence. There-

Dorsal Root Ganglion Stimulation for the Treatment of Neuropathic Pain

fore, we prefer to perform the infiltrations on a prior day.

In all of our patients who received a transforaminal injection first, the pain returned after the effect of the injection faded away. We do not think that a case can be made to see if prolonged pain relief is achieved by a transforaminal injection first since the pain pathway would be interrupted and central desensitization may be achieved.

We currently operate on most of our patients under sedation analgesia and perform an intraoperative testing in order to ensure the correct positioning of the electrodes.

Sedation analgesia has the advantage that an intraoperative testing can ensure a definite correct position of the electrode. As soon as an electrode has been positioned on the dorsal root ganglion, an intraoperative x-ray is performed in order to confirm the correct position of the electrode in the middle of the foramen. Then, we perform a paresthesia testing and ask the patient in which area the tingling sensation is felt and whether the painful area is fully covered by paresthesia. We perform a motor inducement only if it remains unclear whether the probe might be located ventrally. Additionally, prior to the surgery, we perform antero-postero and lateral x-rays of the lumbar spine in order to visualize the bony structures, especially the foramina of the targeted levels.

If there might be signs of spinal stenosis on plain x-rays, we performed a CT scan of the area where the electrodes are supposed to be placed in order to rule out possible spinal generators of the pain and to ensure wide enough foramina.

The patient undergoes a trial phase of 3 to 14 days. If the pain is reduced by more than 50%, a permanent generator is implanted. We usually implant the generator in the gluteal area under a local or under a general anesthesia depending on the patient's preference.

Postoperative Outcome Assessment

The patients were re-examined at our outpatient department after 12 months and then annually thereafter. The primary outcome was assessed using the Visual Analog Scale (VAS). We evaluated the secondary outcome utilizing the Pain Disability Index (PDI), the Pain Catastrophizing Scale (PCS), the Brief Pain Inventory (BPI), the Beck Depression Inventory (BDI), pain medication and the general satisfaction and well-being of the patient. We also performed a paresthesia mapping on each of the patients. The area of the pain and the

area of the stimulation were mapped at baseline and at each visit thereafter.

Statistical Evaluation

We used a one way non-parametric repeated measures analysis of the variance equivalent (Kruskal-Wallis test), followed by a post hoc analysis with a Tukey-Kramer correction for multiple comparisons for the statistical evaluation. The significance levels were set at $\alpha = 0.05$.

RESULTS

Patients

From March 2012 until March 2016, 62 consecutive patients underwent a trial, 11 dropped out, leaving 51 patients, of which 25 were followed up for 3 years (nearly half of the remaining 51). These patients (27 women, 34 men, with a mean age of 56.8 years, age ranging between 28 to 82 years) were specifically treated for chronic pain at our department using DRGS. The majority of patients presented with knee pain ($n = 30$), but also other localized pain regions were treated, such as pain in the hand or in the foot. Table 1 provides an overview of the different pain regions, which were treated using DRGS. Patients with groin pain are not included in this study and have been separately reported on in the past (10). The main indication for using DRGS in these patients were pain areas, which were well localized and involved 1 or 2 but definitely not more than 3 dermatomes. All of the patients had histories of pain that lasted longer than 6 months. The mean duration of pain was 1.8 years, lasting between 0.3 to 6 years. All patients had undergone extensive pain treatments according to the WHO pain scale. However, 50% of the patients were unable to tolerate the side effects of opioids the antiepileptic drugs. Forty percent of the patients reported that the medication did not provide sufficient pain relief.

Trial Period

All patients underwent a test trial. The trial lasted from 3 to 14 days, with the modal trial period being 7 days. Fifty one patients (82.3%) reported pain relief of more than 50% during the trial and then went for the implantation of a permanent internal pulse generator (IPG). Eleven patients (17.8%) had an insufficient reduction in pain and the stimulation electrodes were removed subsequently (Table 1).

Table 1. Type of pain: negative and positive test-trials.

Type of Pain	n	Negative Test-Trial	Positive Test-Trial
Knee pain	30	3	27
Hand pain	7	1	6
Foot pain	8	2	6
Back pain	6	2	4
Leg pain	9	3	6
Post Zoster pain T11-12	1		1
pAVK leg	1		1
Total	62	11	51

Table 2. Follow up.

	Baseline	1 year	2 years	3 years
Knee	27	25	21	16
Hand	6	4	3	3
Foot	6	4	3	3
Back	4	2	2	
Leg	6	3	2	1
pAVK	1	1	1	1
Postma.	1	1	1	1
Total (n)	51	40	33	25

Forty-nine patients received IPGs implanted into the gluteal region and 2 patients received IPGs in the abdominal area.

Outcome

Twenty-five patients had 3-year follow ups. Thirty-three patients were re-examined after 2 to 3 years (Table 2).

Visual Analogue Scale (VAS)

A one-way nonparametric repeated measures analysis of variance (Kruskal-Wallis test) showed a significant main effect of DRGS on the VAS scores ($H(3) = 105.77, P < 0.0001$). Post hoc analysis with Tukey-Kramer correction for multiple comparisons revealed a significant decrease in VAS scores after 1 year ($Mdn = 3; U(39) = 8.26, P < 0.0001$), after 2 years ($Mdn = 4; U(34) = 7.98, P < 0.0001$) and after 3 years ($Mdn = 4; U(27) = 7.37, P < 0.0001$) of DRGS in comparison to scores prior to ($Mdn = 8$) DRGS (Fig. 1). The patients had experienced $78.4\% \pm 12\%$ less pain after 1 year on the VAS scale, and, $65.5\% \pm 10\%$, after a 3 year period. After a year, 82.5% ($n = 33/40$) of the implanted patients, and, after 3 years 72% of the implanted patients ($n = 18/25$) reported of more than 50% reduction in pain.

Beck Depression Inventory (BDI)

A one-way nonparametric repeated measures analysis of variance (Kruskal-Wallis test) showed a significant main effect of the DRGS on the BDI scores ($H(3) = 61.82, P < 0.0001$). Post hoc analysis with Tukey-Kramer correction for multiple comparisons revealed a significant decrease in BDI scores after 1 year ($Mdn = 23; U(39) = 5.00, P < 0.0001$), after 2 years ($Mdn = 17; U(34) = 6.01, P < 0.0001$) and after 3 years ($Mdn = 21; U(27) = 6.09, P < 0.0001$) of DRGS in comparison to before ($Mdn = 36$) DRGS. Additionally, BDI scores decreased significantly after 3 years ($Mdn = 15; U(27) = 3.32, P = 0.0009$) of DRGS compared to after 1 year of ($Mdn = 23$) DRG stimulation (Fig. 2).

Pain Disability Index (PDI)

A one-way nonparametric repeated measures analysis of variance (Kruskal-Wallis test) showed a significant main effect of the DRGS on the PDI

scores ($H(3) = 72.51, P < 0.0001$). Post hoc analysis with Tukey-Kramer correction for multiple comparisons revealed a significant decrease in the PDI scores after 1 year ($Mdn = 25; U(39) = 6.30, P < 0.0001$), after 2 years ($Mdn = 23; U(34) = 6.71, P < 0.0001$) and after 3 years ($Mdn = 23; U(27) = 6.45, P < 0.0001$) of DRGS in comparison to scores prior to ($Mdn = 45$) DRGS (Fig. 3).

Pain Catastrophizing Scale (PCS)

A one-way nonparametric repeated measures analysis of variance (Kruskal-Wallis test) showed a significant main effect of DRGS on PCS scores ($H(3) = 58.90, P < 0.0001$). Post hoc analysis with Tukey-Kramer correction for multiple comparisons revealed a significant decrease in the PCS scores after 1 year ($Mdn = 23; U(39) = 5.25, P < 0.0001$), after 2 years ($Mdn = 17; U(34) = 6.24, P < 0.0001$) and after 3 years ($Mdn = 21; U(27) = 5.83, P < 0.0001$) of DRGS in comparison to scores prior to ($Mdn = 34$) DRGS (Fig. 4).

Brief Pain Inventory (BPI)

A one-way nonparametric repeated measures analysis of variance (Kruskal-Wallis test) showed a significant main effect of DRGS on BPI scores ($H(3) = 85.10, P < 0.0001$). Post hoc analysis with Tukey-Kramer

correction for multiple comparisons revealed a significant decrease in BPI scores after 1 year ($Mdn = 41.5; U(39) = 6.52, P < 0.0001$), after 2 years ($Mdn = 30; U(34) = 7.20, P < 0.0001$) and after 3 years ($Mdn = 36; U(27) = 6.85, P < 0.0001$) of DRGS in comparison to scores prior to ($Mdn = 73$) DRGS (Fig. 5).

Pain Medication

Nine patients (17.6%) did not require previous pain medications anymore after DRGS. Twenty-one patients (41.2%) were able to reduce pain medications by 50%. Six (11.8%) patients reduced pain medications by 25% after the DRGS. Fifteen patients (29.4%) continued with previous pain medications. Thus, in this study, 70.6% of the patients could reduce pain medications after DRGS.

Paresthesia Mapping

Forty-seven patients (92.2%) were examined and their maps were compared. In

Fig. 2. The results of the Beck Depression Inventory are shown as a boxplot graph. There is a significant reduction of BDI scores after 1 year ($P < 0.0001$), 2 years ($P < 0.0001$) and 3 years ($P < 0.0001$) when compared to the baseline. The significant differences between median values are indicated via the asterisks.

Fig. 3. The long-term results of the Pain Disability Index are shown as a boxplot graph. There is also a significant decrease after 1, 2 and 3 years ($P < 0.001$). The asterisks feature the significant differences between the median values.

4 of the patients a mapping was not performed. We did not find involvement of any other dermatomes other than those covered by the DRGS electrodes (Fig. 6). Approximately 40% of the patients also reported the effects of postural changes. They described these changes mainly as a moderate decrease or an increase in the perception of the stimulation power in the painful area.

Complications

Fourteen patients showed complications (27.4%): a breakage of the lead ($n = 5$), a dislocation of the electrode ($n = 1$), an infection ($n = 2$), an additional electrode was required ($n = 3$), a relocation of a generator to the abdominal region ($n = 1$) and the explantation of systems ($n = 2$). Two patients with back pain did not benefit from the stimulation on a long-term run and the systems needed to be removed after 8 months and 14 months respectively. The breakage of the lead always occurred at the entry point of the muscle fascia just proximal to the anchor of the lead. As a result of this, we do not anchor the leads anymore. Subsequently, we have not had any further lead breakages. In 2 of the cases with knee pain and in one case with pain in the foot, we needed to implant an additional lead at 6 months, 10 months and at 14 months respectively, after the implantation of the IPG. In these cases, we performed a preoperative local anesthetic diagnostic nerve root block under x-ray control, in order to confirm the necessity of an additional probe.

Discussion

DRGS serves as a highly desirable adjunctive method to the existing mode of SCS, PNS and PNFS (11). Now it is possible to stimulate single nerve roots in a direct and focused manner. The DRG is also regarded as an active component in the generation of neuropathic pain. Electrical stimulation of the DRG may affect neurophysiological mechanisms, which in turn may decrease the pain

Dorsal Root Ganglion Stimulation for the Treatment of Neuropathic Pain

Fig. 6. Paresthesia mapping in the area of the knee. The area of stimulation did not change during a time period over 3 years.

(12-14). Another advantage of DRGS is the possibility of direct stimulation and influence on the first sensory neuron in comparison to stimulation of the fibers of the dorsal columns. Investigations with laser-evoked potentials could reveal that the stimulation of the DRG may restore impaired A-delta pain pathways (15). Some authors have emphasized the fact that the critical role played by the DRG in the induction and maintenance of chronic pain has been largely previously overlooked (3). While the results from a number of small observational studies seem promising, more evidence on the long-term effectiveness and safety of DRGS was demanded (8). DRGS of the spinal cord was regarded as effective as SCS in relieving various neuropathic pain syndromes, including pain due to a failed back surgery syndrome (FBSS), CRPS, and chronic postsurgical pain (9). Furthermore, the DRG was seen as an active participant in the development of neuropathic pain. DRGS

has multiple effects on the abnormal changes that occur within the DRG as a result of a peripheral afferent nerve fiber injury (14). Although the role of the DRG in acute nociception, as well as in the development of chronic pain, seems to evolve more, poor evidence exists with regards to the therapeutic strategies (6). In the ACCURATE study, 152 subjects diagnosed with a complex regional pain syndrome or a causalgia in the lower extremities were treated with DRGS or SCS. The percentage of subjects receiving $\geq 50\%$ pain relief and a successful treatment was greater in the DRG arm (81.2%) than in the SCS arm (55.7%, $P < 0.001$) after 3 months. The results show that DRG stimulation provided a higher rate of success in the treatment with less postural variation in paresthesia intensity, when compared to SCS (16). These studies confirm the safety and efficacy of DRGS. However, there are no DRGS long-term studies available up to date.

Preoperative Assessment

DRGS treats localized pain syndromes effectively. The prerequisite is an exact diagnosis and location of the painful area. The clinical examination may not be fully conclusive in some cases. In these patients, a pre-operative local anesthetic diagnostic nerve root block under x-ray control may be beneficial in order to identify the dermatomes, which are responsible for the pain syndrome. We used such additional selective nerve root infiltrations in about 10% of our patients, prior to the implantation of our test-stimulation electrodes. Selective radiofrequency stimulation of the DRG is another method used in order to predict targets for DRGS (17). This is an elegant technique used for the purpose of identifying the nerve roots and associated skin areas, without causing additional neurological impairment, such as temporary sensory deficits. Obviously, neither of these methods can predict the later outcome during the test-stimulation. But, they are an important assistant in order to tailor the surgical approach and select the correct nerve roots prior to the test-trial. Paresthesia mapping also appears to be important, in order to identify the involved dermatomes during the stimulation process (18). We did not find other affected dermatomes except the ones which had been stimulated.

DRGS can be used in the treatment of different pain regions. We want to highlight some of these and discuss them.

Knee Pain

Chronic pain of the knee is common. In Germany, more than 220,000 knee operations were performed annually in the last 3 years. The rate of chronic pain is reported between 10% and 34% (19) after these operations. Most of the pain syndromes are mixed constituting neuropathic and nociceptive pain. With SCS the problem is, that in most of the instances the whole leg will be stimulated, and, paresthesias beyond the painful region are not well tolerated by most of the patients. DRGS, on the other hand, can stimulate the knee region selectively with high energy levels. We have treated 30 patients with knee pain and 27 progressed to the final implantation of a generator. In 14 of the patients, the dermatomes L3 and L4 were involved. One electrode was sufficient for 6 of the patients and 3 electrodes were needed for 4 patients. Sixteen patients continued follow up for up to 3 years, and showed a VAS pain reduction of up to 69% on after 3 years. In a case report, 3 DRG stimulation leads were placed at levels L2, L3, and L4 in a patient with intractable CRPS type I of the knee,

and this resulted in major pain relief (20). A randomized, prospective, observational crossover cohort study was conducted comparing 2 methods of neurostimulation in 12 patients with CRPS confined to the knee only. After finishing the trial period, 10 patients (83.3%) preferred DRG stimulation and 2 (16.7%) preferred SCS stimulation ($P = 0.04$) (21).

Groin Pain

The groin is another discrete area, which is very difficult to treat using SCS (22-24). We believe that chronic neuropathic pain of the groin is a very good indication for the use of DRGS and we have devoted a separate paper specifically to this pain region (10). Thus, patients with groin pain are not included in this study. Data from 29 patients with neuropathic groin pain were reviewed in another study. The average pain reduction was $71.4 \pm 5.6\%$, and 82.6% (19/23) of the patients experienced a $> 50\%$ relief in their pain at the last follow-up (25).

Foot Pain

Chronic neuropathic pain of the foot is mostly a result of injuries or operations in that area. Operations of the ankle can result in nerve damage of the sural nerve and cause severe pain syndromes. CRPS Type I and II are also common in this region. The dermatomes involved in the pain are commonly L5 and S1. SCS can reach the foot, but in cases of discrete localized areas, such as the region of the medial or the lateral ankle, DRGS appears to apply the stimulation much more precisely and with more energy. We treated 8 patients with pain of the foot. Six patients, who had neuropathic pain after an ankle operation or after trauma to this region, benefited from the test-stimulation and received an IPG. Three of these 5 patients still experienced more than 50% pain relief (66%, 65% and 63%) at 3-year follow up. Two patients, who were previously operated on for Morton Neuralgia with no postoperative improvement, did not benefit from a test-trial using DRGS.

Hand Pain

Chronic neuropathic pain in the hand affecting only 1, 2 or 3 digits, after an injury or an operation is difficult to treat using SCS. A big problem using SCS on the hand is postural changes in the area of the neck. DRGS can cover the dermatomes of the hand (C6-8) well and can achieve complete stimulation coverage of the hand.

We have treated 7 patients with hand pain, 6 of them had a positive test-trial and 3 of them continued to 3-year follow-up. The average pain relief after 3

Dorsal Root Ganglion Stimulation for the Treatment of Neuropathic Pain

Table 3. Location and number of implanted electrodes.

Location	Level	Number of patients	Number of implanted electrodes
Knee (n = 27)	L3	3	3
	L4	3	3
	L3 + 4	17	34
	L2 + L3	2	4
	L3 + 4 + 5	2	6
Hand (n = 6)	C6	1	1
	C7	1	1
	C8	2	2
	C6 + 7	2	4
Foot (n = 6)	L5	1	1
	S1	1	1
	L5 + S1	4	8
Back (n=4)	L1 bilat.	1	2
	L2 bilat.	1	2
	L1 + L2 bilat.	2	8
Leg (n=6)	L4	1	1
	L5	1	1
	S1	1	1
	L4 + 5	3	6
Post Zoster (n=1)	T11 + 12	1	2
pAVK leg (n=1)	L4 + 5	1	2
Total (n)		51	93

years was 68.3%. In 3 of the patients, 1 electrode was sufficient; in 2 patients, 2 electrodes were necessary. During cervical DRGS, we use sedation analgesia in order to monitor neurological function throughout the procedure. To date, only one case showed complications dealing specifically with upper extremity CRPS using DRGS (26).

Back Pain

It has been reported that one of the main pathways of pain originating from the disc, facet joint and sacroiliac joint, is the sympathetic trunk, which is related to the L2 spinal nerve root (27). This has led to the conclusion that DRGS could also be used in order to treat back pain. We treated 4 patients with back pain and implanted electrodes at different levels (Table 3). We found the combined bilateral use of L1 and L2 to be the most effective one. But, the pain relief in a long term run was less than 50% in all instances. Two of the

Table 4. Outcome – VAS (only groups with n ≥ 2 have been considered).

Diagnosis	Baseline		1 year		3 years	
	n	VAS	n	% Improvement	n	% Improvement
Knee	27	8.9	25	78.9	16	69.2
Hand	6	8.7	4	81.2	3	68.3
Foot	6	7.8	4	79.8	3	64.7
Back	4	7.9	2	44.3		
Leg	6	8.4	3	76.2		

patients wanted the system to be explanted. In a study, twelve patients with significant chronic discogenic lower back pain, due to FBSS, were implanted with DRG stimulation systems that had at least one lead placed at the levels of L2 or of L3. More than half of the patients reported a 50% or even a greater pain relief in the lower back, and, the average lower back pain reduction was 45.5% after 1 year. DRG stimulation, at the levels L2-L3, was effective in relieving lower back pain in the studied cases (28).

CRPS

CRPS seems to be one of the key indications for the use of DRGS. Several studies showed good results using DRGS in the treatment of CRPS (21,29). In a study with CRPS and the failure of conventional SCS, DRGS provided sufficient pain relief (30). Eleven patients diagnosed with uni- or bilateral lower-extremity CRPS, were recruited in a prospective case series as part of a larger study involving chronic pain of heterogeneous etiologies. There was a significant reduction in an average self-reported pain of up to 62%, relative to the baseline values. Pain relief persisted throughout a year in most of the patients. Neuromodulation of the DRG was able to provide excellent pain-paresthesia concordance in locations that are typically hard to target with traditional SCS (29). DRGS can also be used to rescue patients who did not benefit from previous SCS for a lower extremity CRPS (31). Table 4 provides an overview with the outcomes based on diagnosis and percentage response.

Complications

In this series DRGS revealed a complication rate of 27.5% (n = 14), a breakage of the probe being common one (9.8%, n = 5). We needed an additional electrode in 3 cases (2 with knee pain, 1 with leg pain). The infection rate was 3.9% (n = 2). An electrode dislocation was rare

(2%, n = 1). These electrodes are very thin and therefore, they may break with time at the point of entry and at the exit points of the muscular fasciae. Stretchable probes will most likely be a major improvement in this regard and may soon be available. The advent of new DRG systems with straight tips have facilitated the procedure of positioning the probe. The use of an S loop in the epidural space has increased the stability of the probe and prevented possible dislocations. New tapered sheaths have improved the navigation of the tip and it is easier to reach the target point. All these improvements are valuable and will contribute to a safer and even more convenient use of this device.

The fact, that we required 3 additional electrodes during the time course emphasizes the need for a proper preoperative assessment with regards to the dermatomes which are involved in the pain syndrome. In case of a doubt, a preoperative local anesthetic di-

agnostic nerve root block should rather be performed, prior to the placement of the lead.

Limitations of the Study

This study on a whole reports on 62 patients who were treated using DRGS. However, the subgroups of the different pain locations such as a hand, a foot, the back or a leg, are small, and, statistical comparisons between these groups do not seem to be appropriate. The study is only a single center study and the overall number of patients is also limited.

CONCLUSION

DRGS may be an effective long-term method of treating discrete, localized areas of chronic neuropathic pain. Therefore, clinicians may utilize DRGs for the treatment of chronic neuropathic pain in such areas, awaiting further literature in carefully selected patients.

REFERENCES

1. Sapunar D, Kostic S, Banozic A, Puljak L. Dorsal root ganglion - a potential new therapeutic target for neuropathic pain. *J Pain Res* 2012; 5:31-38.
2. Koopmeiners AS, Mueller S, Kramer J, Hogan HQ. Effect of electrical field stimulation on dorsal root ganglion neuronal function. *Neuromodulation* 2013; 16:304-311; discussion 310-301.
3. Liem L, van Dongen E, Huygen FJ, Staats P, Kramer J. The dorsal root ganglion as a therapeutic target for chronic pain. *Reg Anesth Pain Med* 2016; 41:511-519.
4. Forget P, Boyer T, Steyaert A, Masquellier E, Deumens R, Le Polain de Waroux B. Clinical evidence for dorsal root ganglion stimulation in the treatment of chronic neuropathic pain. A review. *Acta Anaesthesiol Belg* 2015; 66:37-41.
5. Liem L, Mekhail N. Management of postherniorrhaphy chronic neuropathic groin pain: A role for dorsal root ganglion stimulation. *Pain Pract* 2016; 16:915-923.
6. Pope JE, Deer TR, Kramer J. A systematic review: Current and future directions of dorsal root ganglion therapeutics to treat chronic pain. *Pain Med* 2013; 14:1477-1496.
7. Liem L, Russo M, Huygen FJ, Van Buyten JP, Smet I, Verrills P, Cousins M, Brooker C, Levy R, Deer T, Kramer J. One-year outcomes of spinal cord stimulation of the dorsal root ganglion in the treatment of chronic neuropathic pain. *Neuromodulation* 2015; 18: 41-48; discussion 48-49.
8. Liem L, Russo M, Huygen FJ, Van Buyten JP, Smet I, Verrills P, Cousins M, Brooker C, Levy R, Deer T, Kramer J. A multicenter, prospective trial to assess the safety and performance of the spinal modulation dorsal root ganglia neurostimulator system in the treatment of chronic pain. *Neuromodulation* 2013; 16:471-482.
9. Liem L, Russo M, Huygen FJ, Van Buyten JP, Smet I, Verrills P, Cousins M, Brooker C, Levy R, Deer T, Kramer J. A multicenter, prospective trial to assess the safety and performance of the spinal modulation dorsal root ganglion neurostimulator system in the treatment of chronic pain. *Neuromodulation* 2013; 16:471-482; discussion 482.
10. Morgalla MH, Bolat A, Fortunato M, Lepski G, Chander B. Dorsal root ganglion stimulation (DRGS) used for the treatment of chronic neuropathic pain in the groin: A single-center study with long-term prospective results in 34 cases. *Neuromodulation* 2017; 20:753-760.
11. Deer TR, Grigsby E, Weiner RL, Wilcosky B, Kramer JM. A prospective study of dorsal root ganglion stimulation for the relief of chronic pain. *Neuromodulation* 2013; 16:67-71; discussion 71-72.
12. Wall PD, Devor M. Sensory afferent impulses originate from dorsal root ganglia as well as from the periphery in normal and nerve injured rats. *Pain* 1983; 17:321-339.
13. Zhou XF, Deng YS, Xian CJ, Zhong JH. Neurotrophins from dorsal root ganglia trigger allodynia after spinal nerve injury in rats. *European Journal of Neuroscience* 2000; 12:1100-1105.
14. Krames ES. The dorsal root ganglion in chronic pain and as a target for neuromodulation: A review. *Neuromodulation* 2015; 18:24-32; discussion 32.
15. Morgalla M, Fortunato M, Chander BS, Soekadar SR, Tatagiba M, Garcia-Larrea L, Ciampi de Andrade D, Lepski G. Restoration of laser evoked potentials (LEP) in patients receiving Dorsal Root Ganglion (DRG) stimulation for chronic localized neuropathic pain. *Clinical Neurophysiology* 2016; 127:e215-e216.
16. Deer TR, Levy RM, Kramer J, Poree L, Amirdelfan K, Grigsby E, Staats P, Burton AW, Burgher AH, O'Bray J, Scowcroft J, Golovac S, Kapural L, Paicius R, Kim C,

Dorsal Root Ganglion Stimulation for the Treatment of Neuropathic Pain

- Pope J, Yearwood T, Samuel S, McRoberts WP, Cassim H, Netherton M, Miller N, Schaufele M, Tavel E, Davis T, Davis K, Johnson L, Mekhail N. Dorsal root ganglion stimulation yielded higher treatment success rate for complex regional pain syndrome and causalgia at 3 and 12 months: a randomized comparative trial. *Pain* 2017;158:669-681.
17. Hunter CW, Yang A, Davis T. Selective radiofrequency stimulation of the dorsal root ganglion (DRG) as a method for predicting targets for neuromodulation in patients with post amputation pain: A case series. *Neuromodulation* 2017; 20:708-718.
 18. Breel J, Wille F. Paresthesia mapping: a practical workup for successful implantation of the dorsal root ganglion stimulator in refractory groin pain. *Neuromodulation* 2014; 17:665-669.
 19. Beswick AD, Wylde V, Goberman-Hill R, Blom A, Dieppe P. What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of prospective studies in unselected patients. *BMJ Open* 2012; 2(1):e000435. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000435. Print 2012.
 20. van Bussel CM, Stronks DL, Huygen FJ. Successful treatment of intractable complex regional pain syndrome type I of the knee with dorsal root ganglion stimulation: a case report. *Neuromodulation* 2015; 18:58-60; discussion 60-61.
 21. van Bussel CM, Stronks DL, Huygen FJPM. Dorsal column stimulation vs. dorsal root ganglion stimulation for complex regional pain syndrome confined to the knee: Patients' preference following the trial period. *Pain Pract* 2017; 23. doi: 10.1111/papr.12573. [Epub ahead of print]
 22. Lepski G, Vahedi P, Tatagiba MS, Morgalla M. Combined spinal cord and peripheral nerve field stimulation for persistent post-herniorrhaphy pain. *Neuromodulation* 2013; 16:84-88; discussion 88-89.
 23. Elias M. Spinal cord stimulation for post-herniorrhaphy pain. *Neuromodulation* 2000; 3:155-157.
 24. Yakovlev AE, Al Tamimi M, Barolat G, Karasev SA, Merkulov YA, Resch BE, Yakovleva VE. Spinal cord stimulation as alternative treatment for chronic post-herniorrhaphy pain. *Neuromodulation* 2010; 10:288-291.
 25. Schu S, Gulve A, ElDabe S, Baranidharan G, Wolf K, Demmel W, Rasche D, Sharma M, Klase D, Jahnichen G, Wahlstedt A, Nijhuis H, Liem L. Spinal cord stimulation of the dorsal root ganglion for groin pain-a retrospective review. *Pain Pract* 2015; 15:293-299.
 26. Garg A, Danesh H. Neuromodulation of the cervical dorsal root ganglion for upper extremity complex regional pain syndrome-case report. *Neuromodulation* 2015; 18:765-768.
 27. Murata Y, Kato Y, Miyamoto K, Takahashi K. Clinical study of low back pain and radicular pain pathways by using L2 spinal nerve root infiltration: A randomized, controlled, clinical trial. *Spine* 2009; 34:2008-2013.
 28. Huygen F, Liem L, Cusack W, Kramer J. Stimulation of the L2-L3 dorsal root ganglia induces effective pain relief in the low back. *Pain Pract* 2017; doi: 10.1111/papr.12591. [Epub ahead of print]
 29. Van Buyten JP, Smet I, Liem L, Russo M, Huygen F. Pain Stimulation of dorsal root ganglia for the management of complex regional pain syndrome: A prospective case series. *Pain Pract* 2015; 15:208-216.
 30. Goebel A, Lewis S, Phillip R, Sharma M. Dorsal root ganglion stimulation for complex regional pain syndrome (CRPS) recurrence after amputation for CRPS, and failure of conventional spinal cord stimulation. *Pain Pract* 2017; doi: 10.1111/papr.12582. [Epub ahead of print]
 31. Yang A, Hunter CW. dorsal root ganglion stimulation as a salvage treatment for complex regional pain syndrome refractory to dorsal column spinal cord stimulation: A case series. *Neuromodulation* 2017; 20:703-707.

Anexo 12. Carta de aceite - publicação 3**Decision Letter (NER-2585-09-2018.R2)**

From: rlevy@neuromodulation.com

To: mfortunatofilho@hotmail.com

CC: matthias.morgalla@med.uni-tuebingen.de, mfortunatofilho@hotmail.com, bankimchander@gmail.com, surjo@gmx.de, marcos.tatagiba@med.uni-tuebingen.de, lepski@gmail.com

Subject: Neuromodulation: Technology at the Neural Interface - Decision on Manuscript ID NER-2585-09-2018.R2

Body: 25-Oct-2018

Dear Dr de Barros Filho:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Neurophysiological effects of dorsal root ganglion stimulation (DRGS) in pain processing at the cortical level" in its current form for publication in the Neuromodulation: Technology at the Neural Interface.

Your article cannot be published until the publisher has received the appropriate signed license agreement. Once your article has been received by Wiley for production the corresponding author will receive an email from Wiley's Author Services system which will ask them to log in and will present them with the appropriate license for completion.

In addition, WIKISTIM.org is a searchable, free, collaborative website supported by the neuromodulation community. WIKISTIM lists publications that present primary data and provides datasheets for extrapolating SCS, DRG, DBS, PNS, and SNS data. Citations and completed datasheets can be downloaded to create evidence tables, answer clinical questions, and aid in reimbursement and payment decisions. We congratulate you on the acceptance of your paper and invite you to submit a companion completed data sheet to WIKISTIM. Links to the datasheets are provided below.

We thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the Neuromodulation: Technology at the Neural Interface, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Many thanks,

Dr. Robert Foreman
Acting Editor in Chief, Neuromodulation

Dr. Robert Levy
Editor in Chief, Neuromodulation

WIKISTIM DATASHEET LINKS:

SCS: <http://www.wikistim.org/wp-content/uploads/2015/05/SCS-datasheet-with-examples.csv>

DRG: <http://www.wikistim.org/wp-content/uploads/2015/05/DRG-datasheet-with-examples.csv>

DBS: <http://www.wikistim.org/wp-content/uploads/2015/05/DBS-datasheet-with-examples.csv>

PNS: <http://www.wikistim.org/wp-content/uploads/2015/05/PNS-datasheet-with-examples-.csv>

SNS: <http://www.wikistim.org/wp-content/uploads/2015/05/SNS-datasheet-with-examples.csv>

GES: <http://www.wikistim.org/wp-content/uploads/2015/09/GES-datasheet-with-examples-.csv>

Date Sent: 25-Oct-2018

9 Referências

9 REFERÊNCIAS

Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*. 2017;21(2):228-37.

Abdulla FA, Smith PA. Axotomy- and autotomy-induced changes in Ca^{2+} and K^{+} channel currents of rat dorsal root ganglion neurons. *J Neurophysiol*. 2001;85(2):644-58.

Adams RD, Willits RK, Harkins AB. Computational modeling of neurons: intensity-duration relationship of extracellular electrical stimulation for changes in intracellular calcium. *J Neurophysiol*. 2016;115(1):602-16.

Agostino R, Cruccu G, Romaniello A, Innocenti P, Inghilleri M, Manfredi M. Dysfunction of small myelinated afferents in diabetic polyneuropathy, as assessed by laser evoked potentials. *Clin Neurophysiol*. 2000;111(2):270-6.

Ahmed S, Yearwood T, De Ridder D, Vanneste S. Burst and high frequency stimulation: underlying mechanism of action. *Expert Rev Med Devices*. 2018;15(1):61-70.

Ahmed SU, Zhang Y, Chen L, St Hillary K, Cohen A, Vo T, et al. Effects of spinal cord stimulation on pain thresholds and sensory perceptions in chronic pain patients. *Neuromodulation*. 2015;18(5):355-60.

Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, Hildebrandt J, Klaber-Moffett J, Kovacs F, et al. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J*. 2006;15 Suppl 2:S192-300.

Albazaz R, Wong YT, Homer-Vanniasinkam S. Complex regional pain syndrome: a review. *Ann Vasc Surg.* 2008;22(2):297-306.

Al-Kaisy A, Palmisani S, Smith TE, Carganillo R, Houghton R, Pang D, et al. Long-Term improvements in chronic axial low back pain patients without previous spinal surgery: a cohort analysis of 10-kHz high-frequency spinal cord stimulation over 36 months. *Pain Med.* 2018;19(6):1219-26.

Alo KM, Yland MJ, Redko V, Feler C, Naumann C. Lumbar and sacral Nerve Root Stimulation (NRS) in the treatment of chronic pain: a novel anatomic approach and neuro stimulation technique. *Neuromodulation.* 1999;2(1):23-31.

Amir R, Michaelis M, Devor M. Membrane potential oscillations in dorsal root ganglion neurons: role in normal electrogenesis and neuropathic pain. *J Neurosci.* 1999;19(19):8589-96.

Arcioni R, Palmisani S, Mercieri M, Vano V, Tigano S, Smith T, et al. Cervical 10 kHz spinal cord stimulation in the management of chronic, medically refractory migraine: A prospective, open-label, exploratory study. *Eur J Pain.* 2016;20(1):70-8.

Arendt-Nielsen L, Bjerring P. Sensory and pain threshold characteristics to laser stimuli. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(1):35-42.

Arle JE, Mei L, Carlson KW, Shils JL. High-frequency stimulation of dorsal column axons: potential underlying mechanism of paresthesia-free neuropathic pain relief. *Neuromodulation.* 2016;19(4):385-97.

Armour D. Surgery of the spinal cord and its membranes. *Lancet.* 1927;209(5405):691-8.

Atkinson L, Sundaraj SR, Brooker C, O'Callaghan J, Teddy P, Salmon J, et al. Recommendations for patient selection in spinal cord stimulation. *J Clin Neurosci*. 2011;18(10):1295-302.

Attal N, Bouhassira D, Baron R. Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires. *Lancet Neurol*. 2018;17(5):456-66.

Bara G, Deer T. Spinal cord stimulation of the dorsal root ganglion for the treatment of pain. In: Deer TR, Pope JE, editors. *Atlas of implantable therapies for pain management*. New York: Springer; 2016. p. 151-7.

Barchini J, Tchachaghian S, Shamaa F, Jabbur SJ, Meyerson BA, Song Z, et al. Spinal segmental and supraspinal mechanisms underlying the pain-relieving effects of spinal cord stimulation: an experimental study in a rat model of neuropathy. *Neuroscience*. 2012;215:196-208.

Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):807-19.

Baron R, Forster M, Binder A. Subgrouping of patients with neuropathic pain according to pain-related sensory abnormalities: a first step to a stratified treatment approach. *Lancet Neurol*. 2012;11(11):999-1005.

Baron R, Maier C, Attal N, Binder A, Bouhassira D, Cruccu G, et al. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain*. 2017;158(2):261-72.

Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain*. 2007;127(3):199-203.

Bentley DE, Youell PD, Jones AK. Anatomical localization and intra-subject reproducibility of laser evoked potential source in cingulate cortex, using a realistic head model. *Clin Neurophysiol.* 2002;113(8):1351-6.

Bentley LD, Duarte RV, Furlong PL, Ashford RL, Raphael JH. Brain activity modifications following spinal cord stimulation for chronic neuropathic pain: A systematic review. *Eur J Pain.* 2016;20(4):499-511.

Benyamin R, Vallejo R, Cedeño DL. Spinal cord stimulation. In: Machikanti L, Kaye AD, Falco FJE, Hirsch JA eds. *Essentials of interventional techniques in managing chronic pain.* New York: Springer; 2018. p. 659-70.

Bieri D, Reeve RA, Champion GD, Addicoat L, Ziegler JB. The Faces Pain Scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children: development, initial validation, and preliminary investigation for ratio scale properties. *Pain.* 1990;41(2):139-50.

Bittar RG, Kar-Purkayastha I, Owen SL, Bear RE, Green A, Wang S, et al. Deep brain stimulation for pain relief: a meta-analysis. *J Clin Neurosci.* 2005;12(5):515-9.

Biurrun Manresa JA, Sorensen J, Andersen OK, Arendt-Nielsen L, Gerdle B. Dynamic changes in nociception and pain perception after spinal cord stimulation in chronic neuropathic pain patients. *Clin J Pain.* 2015;31(12):1046-53.

Blom S. Tic douloureux treated with new anticonvulsant; experiences with G 32883. *Arch Neurol.* 1963;9:285-90.

Bocci T, De Carolis G, Paroli M, Barloscio D, Parenti L, Tollapi L, et al. Neurophysiological comparison among tonic, high frequency, and burst spinal cord stimulation: novel insights into spinal and brain mechanisms of action. *Neuromodulation.* 2018;21(5):480-8.

Bogduk N, Dreyfuss P, Govind J. A narrative review of lumbar medial branch neurotomy for the treatment of back pain. *Pain Med.* 2009;10(6):1035-45.

Bosch DA. Stereotactic rostral mesencephalotomy in cancer pain and deafferentation pain: A series of 40 cases with follow-up results. *J Neurosurg.* 1991;75(5):747-51.

Boswell MV, Shah RV, Everett CR, Sehgal N, McKenzie Brown AM, Abdi S, et al. Interventional techniques in the management of chronic spinal pain: evidence-based practice guidelines. *Pain Physician.* 2005;8(1):1-47.

Boswell MV, Trescot AM, Datta S, Schultz DM, Hansen HC, Abdi S, et al. Interventional techniques: evidence-based practice guidelines in the management of chronic spinal pain. *Pain Physician.* 2007;10(1):7-111.

Bradford HF. Metabolic response of synaptosomes to electrical stimulation: release of amino acids. *Brain Res.* 1970;19(2):239-47.

Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ.* 1992;305(6846):160-4.

Bremer N, Ruby J, Weyker PD, Webb CA. Neuromodulation: a focus on dorsal root ganglion stimulation. *Pain Manag.* 2016;6(3):205-9.

Bromm B, Frieling A, Lankers J. Laser-evoked brain potentials in patients with dissociated loss of pain and temperature sensibility. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1991;80(4):284-91.

Bromm B, Lorenz J. Neurophysiological evaluation of pain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998;107(4):227-53.

Bromm B, Treede RD. Human cerebral potentials evoked by CO₂ laser stimuli causing pain. *Exp Brain Res*. 1987;67(1):153-62.

Bromm B, Treede RD. Nerve fibre discharges, cerebral potentials and sensations induced by CO₂ laser stimulation. *Hum Neurobiol*. 1984;3(1):33-40.

Brox JI, Reikeras O, Nygaard O, Sorensen R, Indahl A, Holm I, et al. Lumbar instrumented fusion compared with cognitive intervention and exercises in patients with chronic back pain after previous surgery for disc herniation: a prospective randomized controlled study. *Pain*. 2006;122(1-2):145-55.

Bullinger M. German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment*. *Soc Sci Med*. 1995;41(10):1359-66.

Burchiel KJ. Spontaneous impulse generation in normal and denervated dorsal root ganglia: sensitivity to alpha-adrenergic stimulation and hypoxia. *Exp Neurol*. 1984;85(2):257-72.

Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(1):305-10

Cameron T, Alo KM. Effects of posture on stimulation parameters in spinal cord stimulation. *Neuromodulation*. 1998;1(4):177-83.

Campbell CM, Jamison RN, Edwards RR. Psychological screening/phenotyping as predictors for spinal cord stimulation. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(1):307.

Carmon A, Dotan Y, Sarne Y. Correlation of subjective pain experience with cerebral evoked-responses to noxious thermal stimulations. *Exp Brain Res*. 1978;33(3-4):445-53.

Carmon A, Friedman Y, Cogger R, Kenton B. Single trial analysis of evoked-potentials to noxious thermal-stimulation in man. *Pain*. 1980;8(1):21-32.

Carmon A, Mor J, Goldberg J. Evoked cerebral responses to noxious thermal stimuli in humans. *Exp Brain Res*. 1976;25(1):103-7.

Carragee EJ, Alamin TF, Miller JL, Carragee JM. Discographic, MRI and psychosocial determinants of low back pain disability and remission: a prospective study in subjects with benign persistent back pain. *Spine J*. 2005;5(1):24-35.

Cetas J, Albakry A, Raslan A, Burchiel K. Evidence base for destructive procedures. In: Jacest AC ed. *Youmans and Winn Neurological Surgery*. 7th ed. New York: Elsevier; 2016.

Cetas JS, Saedi T, Burchiel KJ. Destructive procedures for the treatment of nonmalignant pain: a structured literature review. *J Neurosurg*. 2008;109(3):389-404.

Chahl LA. Opioids-mechanisms of action. *Australian Prescriber*. 1996;19(3):63-5.

Chakravarthy K, Richter H, Christo PJ, Williams K, Guan Y. Spinal cord stimulation for treating chronic pain: reviewing preclinical and clinical data on paresthesia free high frequency therapy. *Neuromodulation*. 2018;21(1):10-8.

Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Hashimoto R, Weimer M, et al. Nonpharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):493-505.

Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Weimer M, Fu R, et al. Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):480-92.

Cleary DR, Cetas JS. Overview of destructive neurosurgical procedures for pain. In: Burchiel KJ. *Surgical management of pain*. New York: Thieme; 2015. p.521-8.

Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore*. 1994;23(2):129-38.

Coggeshall RE, Applebaum ML, Fazen M, Stubbs TB, 3rd, Sykes MT. Unmyelinated axons in human ventral roots, a possible explanation for the failure of dorsal rhizotomy to relieve pain. *Brain*. 1975;98(1):157-66.

Coggeshall RE. Afferent fibers in the ventral root. *Neurosurgery*. 1979;4(5):443-8.

Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ*. 2014;348:f7656.

Collins KL, Patil PG. Flat-panel fluoroscopy O-arm-guided percutaneous radiofrequency cordotomy: a new technique for the treatment of unilateral cancer pain. *Neurosurgery*. 2013;72(1 Suppl Operative):27-34; discussion

Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17002.

Contreras Lopez WO, Navarro PA, Vargas MD, Alape E, Camacho Lopez PA. Pulsed radiofrequency versus continuous radiofrequency for facet joint low back pain: a systematic review. *World Neurosurg*. 2018 Nov 4.

Cook AW, Oygar A, Baggenstos P, Pacheco S, Kleriga E. Vascular disease of extremities. Electric stimulation of spinal cord and posterior roots. N Y State J Med. 1976;76(3):366-8.

Cosman ER, Jr., Cosman ER, Sr. Electric and thermal field effects in tissue around radiofrequency electrodes. Pain Med. 2005;6(6):405-24.

Crosby ND, Weisshaar CL, Smith JR, Zeeman ME, Goodman-Keiser MD, Winkelstein BA. Burst and tonic spinal cord stimulation differentially activate GABAergic mechanisms to attenuate pain in a rat model of cervical radiculopathy. IEEE Trans Biomed Eng. 2015;62(6):1604-13.

Cruccu G, Aminoff MJ, Curio G, Guerit JM, Kakigi R, Mauguiere F, et al. Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. Clin Neurophysiol. 2008;119(8):1705-19.

Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpaa M, Jorum E, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. Eur J Neurol. 2004;11(3):153-62.

Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. Eur J Neurol. 2007;14(9):952-70.

Cruccu G, Garcia-Larrea L, Hansson P, Keindl M, Lefaucheur JP, Paulus W, et al. EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. Eur J Neurol. 2016;23(10):1489-99.

Cruccu G, Leandri M, Iannetti GD, Mascia A, Romaniello A, Truini A, et al. Small-fiber dysfunction in trigeminal neuralgia - Carbamazepine effect on laser-evoked potentials. Neurology. 2001;56(12):1722-6.

Cruccu G, Pennisi E, Truini A, Iannetti GD, Romaniello A, Le Pera D, et al. Unmyelinated trigeminal pathways as assessed by laser stimuli in humans. *Brain*. 2003;126:2246-56.

Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol*. 2010;17(8):1010-8.

Cruccu G. Trigeminal Neuralgia. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017;23(2, Selected Topics in Outpatient Neurology):396-420.

Cui JG, O'Connor WT, Ungerstedt U, Linderöth B, Meyerson BA. Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of excitatory amino acids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism. *Pain*. 1997;73(1):87-95.

Cui JG, Sollevi A, Linderöth B, Meyerson BA. Adenosine receptor activation suppresses tactile hypersensitivity and potentiates spinal cord stimulation in mononeuropathic rats. *Neurosci Lett*. 1997;223(3):173-6.

Cunha F. The Edwin Smith surgical papyrus. *Am J Surg*. 1949;78(2):277.

De Andrade DC, Bendib B, Hattou M, Keravel Y, Nguyen JP, Lefaucheur JP. Neurophysiological assessment of spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome. *Pain*. 2010;150(3):485-91.

De Andres J, Monsalve-Dolz V, Fabregat-Cid G, Villanueva-Perez V, Harutyunyan A, Asensio-Samper JM, et al. Prospective, randomized blind effect-on-outcome study of conventional vs high-frequency spinal cord stimulation in patients with pain and disability due to failed back surgery syndrome. *Pain Med.* 2017;18(12):2401-21.

De Ridder D, Lenders MW, De Vos CC, Dijkstra-Scholten C, Wolters R, Vancamp T, et al. A 2-center comparative study on tonic versus burst spinal cord stimulation: amount of responders and amount of pain suppression. *Clin J Pain.* 2015;31(5):433-7.

De Ridder D, Plazier M, Kamerling N, Menovsky T, Vanneste S. Burst spinal cord stimulation for limb and back pain. *World Neurosurg.* 2013;80(5):642-9.

De Ridder D, Vanneste S, Plazier M, van der Loo E, Menovsky T. Burst spinal cord stimulation: toward paresthesia-free pain suppression. *Neurosurgery.* 2010;66(5):986-90.

De Ridder D, Vanneste S. Burst and tonic spinal cord stimulation: different and common brain mechanisms. *Neuromodulation.* 2016;19(1):47-59.

De Vos CC, Bom MJ, Vanneste S, Lenders MW, de Ridder D. Burst spinal cord stimulation evaluated in patients with failed back surgery syndrome and painful diabetic neuropathy. *Neuromodulation.* 2014;17(2):152-9.

De Vos CC, Meier K, Zaalberg PB, Nijhuis HJ, Duyvendak W, Vesper J, et al. Spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: a multicentre randomized clinical trial. *Pain.* 2014;155(11):2426-31.

Deer T, Levy R, Kramer J. Interventional perspectives on the dorsal root ganglion as a target for the treatment of chronic pain: a review. *Minim Invasive Surg Pain.* 2013;1:22-33.

Deer T, Slavin KV, Amirdelfan K, North RB, Burton AW, Yearwood TL, et al. Success using neuromodulation with BURST (SUNBURST) Study: results from a prospective, randomized controlled trial using a novel burst waveform. *Neuromodulation*. 2018;21(1):56-66.

Deer TR, Grigsby E, Weiner RL, Wilcosky B, Kramer JM. A prospective study of dorsal root ganglion stimulation for the relief of chronic pain. *Neuromodulation*. 2013;16(1):67-71; discussion -2.

Deer TR, Krames E, Mekhail N, Pope J, Leong M, Stanton-Hicks M, et al. The appropriate use of neurostimulation: new and evolving neurostimulation therapies and applicable treatment for chronic pain and selected disease states. *Neuromodulation*. 2014;17(6):599-615.

Deer TR, Levy RM, Kramer J, Poree L, Amirdelfan K, Grigsby E, et al. Dorsal root ganglion stimulation yielded higher treatment success rate for complex regional pain syndrome and causalgia at 3 and 12 months: a randomized comparative trial. *Pain*. 2017;158(4):669-81.

Deer TR, Pope JE, Lamer TJ, Grider JS, Provenzano D, Lubenow TR, et al. The Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee on Best Practices for Dorsal Root Ganglion Stimulation. *Neuromodulation*. 2018 Sept 24.

Deer TR, Pope JE. Dorsal root ganglion stimulation approval by the Food and Drug Administration: advice on evolving the process. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(10):1123-5.

Deer TR. Spinal cord stimulation for the treatment of angina and peripheral vascular disease. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13(1):18-23.

Deng Y, Luo L, Hu Y, Fang K, Liu J. Clinical practice guidelines for the management of neuropathic pain: a systematic review. *BMC Anesthesiol.* 2016;16:12.

Deogaonkar M, Sharma M, Oluigbo C, Nielson DM, Yang X, Vera-Portocarrero L, et al. Spinal Cord Stimulation (SCS) and Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI): modulation of cortical connectivity with therapeutic SCS. *Neuromodulation.* 2016;19(2):142-53.

Devor M, Govrin-Lippmann R, Angelides K. Na⁺ channel immunolocalization in peripheral mammalian axons and changes following nerve injury and neuroma formation. *J Neurosci.* 1993;13(5):1976-92.

Devor M. Unexplained peculiarities of the dorsal root ganglion. *Pain.* 1999;Suppl 6:S27-35.

Di Stefano G, Truini A. Pharmacological treatment of trigeminal neuralgia. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(10):1003-11.

Dillmann U, Nilges P, Saile H, Gerbershagen HU. Behinderungseinschätzung bei chronischen Schmerzpatienten. *Der Schmerz.* 1994;8(2):100-10.

Doerr M, Krainick JU, Thoden U. Pain perception in man after long term spinal cord stimulation. *J Neurol.* 1978;217(4):261-70.

Du X, Gamper N. Potassium channels in peripheral pain pathways: expression, function and therapeutic potential. *Curr Neuropharmacol.* 2013;11(6):621-40.

Du X, Gao H, Jaffe D, Zhang H, Gamper N. M-type K⁺ channels in peripheral nociceptive pathways. *Br J Pharmacol.* 2018;175(12):2158-72.

Du X, Hao H, Gigout S, Huang D, Yang Y, Li L, et al. Control of somatic membrane potential in nociceptive neurons and its implications for peripheral nociceptive transmission. *Pain*. 2014;155(11):2306-22.

Du X, Hao H, Yang Y, Huang S, Wang C, Gigout S, et al. Local GABAergic signaling within sensory ganglia controls peripheral nociceptive transmission. *J Clin Invest*. 2017;127(5):1741-56.

Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2005;113(1-2):9-19.

Eccleston C, Morley SJ, Williams AC. Psychological approaches to chronic pain management: evidence and challenges. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):59-63.

Eisenberg E, Backonja MM, Fillingim RB, Pud D, Hord DE, King GW, et al. Quantitative sensory testing for spinal cord stimulation in patients with chronic neuropathic pain. *Pain Pract*. 2006;6(3):161-5.

El-Ansary MM. History of pain relief by ancient Egyptians. *Middle East J Anaesthesiol*. 1989;10(2):99-105.

Eldabe S, Buchser E, Duarte RV. Complications of spinal cord stimulation and peripheral nerve stimulation techniques: a review of the literature. *Pain Med*. 2016;17(2):325-36.

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*. 2015;18(7):610-6.

Eldabe S, Espinet A, Wahlstedt A, Kang P, Liem L, Patel NK, et al. Retrospective case series on the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy with dorsal root ganglion stimulation. *Neuromodulation*. 2018.

El-Khoury C, Hawwa N, Baliki M, Atweh SF, Jabbur SJ, Saade NE. Attenuation of neuropathic pain by segmental and supraspinal activation of the dorsal column system in awake rats. *Neuroscience*. 2002;112(3):541-53.

Faber CG, Hoeijmakers JG, Ahn HS, Cheng X, Han C, Choi JS, et al. Gain of function *Nanu1.7* mutations in idiopathic small fiber neuropathy. *Ann Neurol*. 2012;71(1):26-39.

Falowski S, Pope JE, Raza A. Early US experience with stimulation of the dorsal root ganglia for the treatment of peripheral neuropathy in the lower extremities: a multicenter retrospective case series. *Neuromodulation*. 2018 Sept 28.

Falowski SM, Dianna A. A prospective analysis of neuromonitoring for confirmation of lead placement in dorsal root ganglion stimulation. *Oper neurosurg (Hagerstown)*. 2018;14(6):654-60.

Feldman P, Khanna R. Challenging the catechism of therapeutics for chronic neuropathic pain: Targeting *CaV2.2* interactions with *CRMP2* peptides. *Neurosci Lett*. 2013;557 Pt A:27-36.

Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-73.

Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DL, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016;157(8):1599-606.

Fishman MA, Kim PS. Buprenorphine for chronic pain: a systemic review. *Curr Pain and Headache Rep.* 2018;22(12):83.

Fonoff ET, Lopez WO, de Oliveira YS, Teixeira MJ. Microendoscopy-guided percutaneous cordotomy for intractable pain: case series of 24 patients. *J Neurosurg.* 2016;124(2):389-96.

Foreman RD, Linderorth B. Neural mechanisms of spinal cord stimulation. *Int Rev Neurobiol.* 2012;107: 87-119.

Forget P, Boyer T, Steyaert A, Masquelier E, Deumens R, Le Polain de Waroux B. Clinical evidence for dorsal root ganglion stimulation in the treatment of chronic neuropathic pain. A review. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2015;66(2):37-41.

Fountas KN, Lane FJ, Jenkins PD, Smith JR. MR-based stereotactic mesencephalic tractotomy. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2004;82(5-6):230-4.

Fradelos E, Fradelou G, Kasidi E. Pain: aspects and treatment in Greek antiquity. *Journal of Medical Sciences and Public Health.* 2014;2(2):29-36.

Fuchs A, Rigaud M, Hogan QH. Painful nerve injury shortens the intracellular Ca^{2+} signal in axotomized sensory neurons of rats. *Anesthesiology.* 2007;107(1):106-16.

Fujii H, Kosogabe Y, Kajiki H. [Long-term effects of pulsed radiofrequency on the dorsal root ganglion and segmental nerve roots for lumbosacral radicular pain: a prospective controlled randomized trial with nerve root block]. *Masui.* 2012;61(8):790-3.

Fukuoka T, Miyoshi K, Noguchi K. De novo expression of Nav1.7 in injured putative proprioceptive afferents: Multiple tetrodotoxin-sensitive sodium channels are retained in the rat dorsal root after spinal nerve ligation. *Neuroscience*. 2015;284:693-706.

Garcia-Larrea L, Convers P, Magnin M, Andre-Obadia N, Peyron R, Laurent B, et al. Laser-evoked potential abnormalities in central pain patients: the influence of spontaneous and provoked pain. *Brain*. 2002;125:2766-81.

Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Laurent B, Mauguiere F, Sindou M. Functional imaging and neurophysiological assessment of spinal and brain therapeutic modulation in humans. *Arch Med Res*. 2000;31(3):248-57.

Garcia-Larrea L, Peyron R. Pain matrices and neuropathic pain matrices: a review. *Pain*. 2013;154 Suppl 1:S29-43.

Garcia-Larrea L, Sindou M, Mauguiere F. Nociceptive flexion reflexes during analgesic neurostimulation in man. *Pain*. 1989;39(2):145-56.

Garcia-Larrea L. Evoked potentials in the assessment of pain. *Handb Clin Neurol*. 2006;81:439-64.

Garcia-Larrea L. Objective pain diagnostics: clinical neurophysiology. *Neurophysiol Clin*. 2012;42(4):187-97.

Garg A, Danesh H. Neuromodulation of the cervical dorsal root ganglion for upper extremity complex regional pain syndrome-case report. *Neuromodulation*. 2015;18(8):765-8.

Gemes G, Koopmeiners A, Rigaud M, Lirk P, Sapunar D, Bangaru ML, et al. Failure of action potential propagation in sensory neurons: mechanisms and loss of afferent filtering in C-type units after painful nerve injury. *J Physiol*. 2013;591(Pt 4):1111-31.

Gemes G, Rigaud M, Weyker PD, Abram SE, Weihrauch D, Poroli M, et al. Depletion of calcium stores in injured sensory neurons: anatomic and functional correlates. *Anesthesiology*. 2009;111(2):393-405.

Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD011279.

Geurts JW, van Wijk RM, Wynne HJ, Hammink E, Buskens E, Lousberg R, et al. Radiofrequency lesioning of dorsal root ganglia for chronic lumbosacral radicular pain: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9351):21-6.

Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(4):532-45.

Giordano NL, van Helmond N, Chapman KB. Coccydynia treated with dorsal root ganglion stimulation. *Case Rep Anesthesiol*. 2018;2018:5832401.

Goebel A, Lewis S, Phillip R, Sharma M. Dorsal root ganglion stimulation for Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) recurrence after amputation for CRPS, and failure of conventional spinal cord stimulation. *Pain Pract*. 2018;18(1):104-8.

Goroszeniuk T, Kothari S, Hamann W. Subcutaneous neuromodulating implant targeted at the site of pain. *Reg Anesth Pain Med*. 2006;31(2):168-71.

Goroszeniuk T, Pang D. Peripheral neuromodulation: a review. *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18(5):412.

Grider J, 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-E54.

Groenen PS, van Helmond N, Chapman KB. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy treated with dorsal root ganglion stimulation. *Pain Med*. 2018 Nov 8.

Groeneweg FL, Karst H, de Kloet ER, Joels M. Rapid non-genomic effects of corticosteroids and their role in the central stress response. *J Endocrinol*. 2011;209(2):153-67.

Guan Y, Wacnik PW, Yang F, Carteret AF, Chung CY, Meyer RA, et al. Spinal cord stimulation-induced analgesia: electrical stimulation of dorsal column and dorsal roots attenuates dorsal horn neuronal excitability in neuropathic rats. *Anesthesiology*. 2010;113(6):1392-405.

Guan Y. Spinal cord stimulation: neurophysiological and neurochemical mechanisms of action. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(3):217-25.

Gudavalli MR, Cambron JA, McGregor M, Jedlicka J, Keenum M, Ghanayem AJ, et al. A randomized clinical trial and subgroup analysis to compare flexion-distraction with active exercise for chronic low back pain. *Eur Spine J*. 2006;15(7):1070-82.

Guha D, Shamji MF. The dorsal root ganglion in the pathogenesis of chronic neuropathic pain. *Neurosurgery*. 2016;63 Suppl 1:118-26.

Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):380-2.

Haanpaa M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011;152(1):14-27.

Haanpaa ML, Backonja MM, Bennett MI, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson PT, et al. Assessment of neuropathic pain in primary care. *Am J Med*. 2009;122(10 Suppl):S13-21.

Hains BC, Klein JP, Saab CY, Craner MJ, Black JA, Waxman SG. Upregulation of sodium channel Nav1.3 and functional involvement in neuronal hyperexcitability associated with central neuropathic pain after spinal cord injury. *J Neurosci*. 2003;23(26):8881-92.

Hamann W, Abou-Sherif S, Thompson S, Hall S. Pulsed radiofrequency applied to dorsal root ganglia causes a selective increase in ATF3 in small neurons. *Eur J Pain*. 2006;10(2):171-6.

Han C, Vasylyev D, Macala LJ, Gerrits MM, Hoeijmakers JG, Bekelaar KJ, et al. The G1662S NaV1.8 mutation in small fibre neuropathy: impaired inactivation underlying DRG neuron hyperexcitability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(5):499-505.

Hanani M. Satellite glial cells in sensory ganglia: from form to function. *Brain Res Brain Res Rev*. 2005;48(3):457-76.

Hannington-Kiff JG. Intravenous regional sympathetic block with guanethidine. *Lancet*. 1974;1(7865):1019-20.

Happak W, Sator-Katzenschlager S, Kriechbaumer LK. Surgical treatment of complex regional pain syndrome type II with regional subcutaneous venous sympathectomy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72(6):1647-53.

Haque R, Winfree CJ. Spinal nerve root stimulation. *Neurosurg Focus*. 2006;21(6):E4.

Haque R, Winfree CJ. Transforaminal nerve root stimulation: a technical report. *Neuromodulation*. 2009;12(3):254-7.

Hardy J, Bard P. Body temperature regulation. *Medical Physiology*. 1980;2:1417-56.

Harrison C, Epton S, Bojanic S, Green AL, FitzGerald JJ. The efficacy and safety of dorsal root ganglion stimulation as a treatment for neuropathic pain: a literature review. *Neuromodulation*. 2018;21(3):225-33.

Harsh V, Viswanathan A. Peripheral nerve stimulation. In: Burchiel KJ. *Surgical Management of Pain*. New York: Thieme; 2015. p. 349-53.

Hasegawa T, An HS, Haughton VM. Imaging anatomy of the lateral lumbar spinal canal. *Semin Ultrasound CT MRI*. 1993;14(6):404-13.

Hassanain M, Murphy P. Dorsal root ganglion stimulation for the treatment of bilateral intractable chronic testicular pain. *Neuromodulation*. 2018 Aug 22.

Hassenbusch SJ, Stanton-Hicks M, Schoppa D, Walsh JG, Covington EC. Long-term results of peripheral nerve stimulation for reflex sympathetic dystrophy. *J Neurosurg*. 1996;84(3):415-23.

Hautvast RW, Ter Horst GJ, DeJong BM, DeJongste MJ, Blanksma PK, Paans AM, et al. Relative changes in regional cerebral blood flow during spinal cord stimulation in patients with refractory angina pectoris. *Eur J Neurosci*. 1997;9(6):1178-83.

Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F. Beck Depression Inventory [German version]. Bern (Germany): Huber; 1994.

Hécaen H, Talairach J, David M, Dell M. Coagulations limitees du thalamus dans les algies du syndrome thalamique-resultats therapeutiques et physiologiques. *Rev Neurol (Paris)*. 1949;81(11):917-31.

Henderson JM, Boongird A, Rosenow JM, LaPresto E, Rezai AR. Recovery of pain control by intensive reprogramming after loss of benefit from motor cortex stimulation for neuropathic pain. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2004;82(5-6):207-13.

Heydari M, Shams M, Hashempur MH, Zargaran A, Dalfardi B, Borhani-Haghighi A. The origin of the concept of neuropathic pain in early medieval Persia (9th-12th Century Ce). *Acta Med Hist Adriat*. 2015;13 Suppl 2:9-22.

Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, Dieing A, Sreenivasa G, Kerner T, et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;43(1):33-56.

Hitchcock E, Teixeira MJ. Pontine stereotactic surgery and facial nociception. *Neurol Res*. 1987;9(2):113-7.

Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, et al. Studies comparing numerical rating scales, verbal rating scales, and visual analogue scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage*. 2011;41(6):1073-93.

Hogan QH, McCallum JB, Sarantopoulos C, Aason M, Mynlieff M, Kwok WM, et al. Painful neuropathy decreases membrane calcium current in mammalian primary afferent neurons. *Pain*. 2000;86(1-2):43-53.

Hogan QH. Labat lecture: the primary sensory neuron: where it is, what it does, and why it matters. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35(3):306-11.

Holsheimer J, Buitenweg JR. Review: Bioelectrical mechanisms in spinal cord stimulation. *Neuromodulation*. 2015;18(3):161-70; discussion 70.

Hosomi K, Saitoh Y, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, et al. Electrical stimulation of primary motor cortex within the central sulcus for intractable neuropathic pain. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(5):993-1001.

Hu C, Zhang H, Wu W, Yu W, Li Y, Bai J, et al. Acupuncture for Pain Management in Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016;2016:1720239.

Hu P, McLachlan EM. Macrophage and lymphocyte invasion of dorsal root ganglia after peripheral nerve lesions in the rat. *Neuroscience*. 2002;112(1):23-38.

Hunter CW, Sayed D, Lubenow T, Davis T, Carlson J, Rowe J, et al. DRG FOCUS: A multicenter study evaluating dorsal root ganglion stimulation and predictors for trial success. *Neuromodulation*. 2018 Aug 7.

Hunter CW, Yang A. Dorsal root ganglion stimulation for chronic pelvic pain: a case series and technical report on a novel lead configuration. *Neuromodulation*. 2018 Aug 1.

Hussein AE, Esfahani DR, Moisak GI, Rzaev JA, Slavin KV. Motor cortex stimulation for deafferentation pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(6):45.

Huygen F, Liem L, Cusack W, Kramer J. Stimulation of the L2-L3 dorsal root ganglia induces effective pain relief in the low back. *Pain Pract*. 2018;18(2):205-13.

Huygen F, Liem L, Nijhuis H, Cusack W, Kramer J. Evaluating dorsal root ganglion stimulation in a Prospective Dutch Cohort. *Neuromodulation*. 2018 Aug 5.

Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications. *Neurology*. 2007;68(15):1178-82.

Jensen TS, Baron R, Haanpaa M, Kalso E, Loeser JD, Rice AS, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2011;152(10):2204-5.

Jensen TS, Madsen CS, Finnerup NB. Pharmacology and treatment of neuropathic pains. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(5):467-74.

Ju ZY, Wang K, Cui HS, Yao Y, Liu SM, Zhou J, et al. Acupuncture for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD012057.

Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001;413(6852):203-10.

Kajander KC, Wakisaka S, Bennett GJ. Spontaneous discharge originates in the dorsal root ganglion at the onset of a painful peripheral neuropathy in the rat. *Neurosci Lett*. 1992;138(2):225-8.

Kakigi R, Kuroda Y, Neshige R, Endo C, Shibasaki H. Physiological study of the spinothalamic tract conduction in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 1992;107(2):205-9.

Kakigi R, Shibasaki H, Ikeda A. Pain-related somatosensory evoked potentials following CO₂ laser stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1989;74(2):139-46.

Kakigi R, Shibasaki H, Neshige R, Ikeda A, Mamiya K, Kuroda Y. Pain-related somatosensory evoked potentials in cortical reflex myoclonus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(1):44-8.

Kakigi R. Diffuse noxious inhibitory control. Reappraisal by pain-related somatosensory evoked potentials following CO2 laser stimulation. *J Neurol Sci.* 1994;125(2):198-205.

Kalia S, Hamani C, Rezai A, Lozano A. Deep brain stimulation for chronic pain. In: Burchiel KJ. *Surgical management of pain.* New York: Thieme; 2015. p.380-92.

Kallewaard JW, Nijhuis H, Huygen F, Wille F, Zuidema X, van de Minkelis J, et al. Prospective cohort analysis of DRG stimulation for failed back surgery syndrome pain following lumbar discectomy. *Pain Pract.* 2018 Sep 30.

Kanpolat Y, Ugur HC, Ayten M, Elhan AH. Computed tomography-guided percutaneous cordotomy for intractable pain in malignancy. *Neurosurgery.* 2009;64(3 Suppl):ons187-93; discussion ons93-4.

Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Vallejo R, Sitzman BT, et al. Novel 10-kHz High-Frequency Therapy (HF10 Therapy) is superior to traditional low-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back and leg pain: The SENZA-RCT Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology.* 2015;123(4):851-60.

Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Vallejo R, Sitzman BT, et al. Comparison of 10-kHz High-Frequency and Traditional Low-Frequency Spinal Cord Stimulation for the treatment of chronic back and leg pain: 24-month results from a multicenter, randomized, controlled pivotal trial. *Neurosurgery.* 2016;79(5):667-77.

Keifer OP, Riley JP, Boulis NM. Deep brain stimulation for chronic pain: intracranial targets, clinical outcomes, and trial design considerations. *Neurosurg Clin N Am.* 2014;25(4):671-92.

Kellner CP, Kellner MA, Winfree CJ. Spinal nerve root stimulation. *Prog Neurol Surg*. 2011;24:180-8.

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;108(2):292-8.

Kennedy DJ, Plastaras C, Casey E, Visco CJ, Rittenberg JD, Conrad B, et al. Comparative effectiveness of lumbar transforaminal epidural steroid injections with particulate versus nonparticulate corticosteroids for lumbar radicular pain due to intervertebral disc herniation: a prospective, randomized, double-blind trial. *Pain Med*. 2014;15(4):548-55.

Kent AR, Min X, Hogan QH, Kramer JM. Mechanisms of dorsal root ganglion stimulation in pain suppression: a computational modeling analysis. *Neuromodulation*. 2018;21(3):234-46.

Kerns RD, Sellinger J, Goodin BR. Psychological treatment of chronic pain. *Annu Rev Clin Psychol*. 2011;7:411-34.

Kim DR, Lee SW, Son BC. Stereotactic mesencephalotomy for cancer-related facial pain. *J Korean Neurosurg Soc*. 2014;56(1):71-4.

Kim YS, Kwon SJ. High thoracic midline dorsal column myelotomy for severe visceral pain due to advanced stomach cancer. *Neurosurgery*. 2000;46(1):85-90; discussion -2.

Kiriakopoulos ET, Tasker RR, Nicosia S, Wood ML, Mikulis DJ. Functional magnetic resonance imaging: a potential tool for the evaluation of spinal cord stimulation: technical case report. *Neurosurgery*. 1997;41(2):501-4.

Kishima H, Saitoh Y, Oshino S, Hosomi K, Ali M, Maruo T, et al. Modulation of neuronal activity after spinal cord stimulation for neuropathic pain; H(2)15O PET study. *Neuroimage*. 2010;49(3):2564-9.

Klein JP, Tendi EA, Dib-Hajj SD, Fields RD, Waxman SG. Patterned electrical activity modulates sodium channel expression in sensory neurons. *J Neurosci Res*. 2003;74(2):192-8.

Konrad P. Dorsal root entry zone lesion, midline myelotomy and anterolateral cordotomy. *Neurosurg Clin N Am*. 2014;25(4):699-722.

Koopmeiners AS, Mueller S, Kramer J, Hogan QH. Effect of electrical field stimulation on dorsal root ganglion neuronal function. *Neuromodulation*. 2013;16(4):304-11; discussion 10-1.

Kramer J, Liem L, Russo M, Smet I, Van Buyten JP, Huygen F. Lack of body positional effects on paresthesias when stimulating the dorsal root ganglion (DRG) in the treatment of chronic pain. *Neuromodulation*. 2015;18(1):50-7; discussion 7.

Krames ES. The dorsal root ganglion in chronic pain and as a target for neuromodulation: a review. *Neuromodulation*. 2015;18(1):24-32; discussion

Krames ES. The role of the dorsal root ganglion in the development of neuropathic pain. *Pain Med*. 2014;15(10):1669-85.

Kriek N, Groeneweg JG, Stronks DL, de Ridder D, Huygen FJ. Preferred frequencies and waveforms for spinal cord stimulation in patients with complex regional pain syndrome: A multicentre, double-blind, randomized and placebo-controlled crossover trial. *Eur J Pain*. 2017;21(3):507-19.

Krouchev NI, Danner SM, Vinet A, Rattay F, Sawan M. Energy-optimal electrical-stimulation pulses shaped by the Least-Action Principle. *PLoS One*. 2014;9(3):e90480.

Kulkarni B, Bentley DE, Elliott R, Youell P, Watson A, Derbyshire SW, et al. Attention to pain localization and unpleasantness discriminates the functions of the medial and lateral pain systems. *Eur J Neurosci*. 2005;21(11):3133-42.

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):481-96; discussion -96.

Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, et al. 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;63(4):762-70; discussion 70.

Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, et al. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain*. 2007;132(1-2):179-88.

Kumar K, Toth C, Nath R, Laing P. Epidural spinal cord stimulation for treatment of chronic pain—some predictors of success. A 15-year experience. *Surg Neurol*. 1998;50(2):110-21.

Kumar PJ, Adams RD, Harkins AB, Engeberg ED, Willits RK. Stimulation frequency alters the dorsal root ganglion neurite growth and directionality in vitro. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2016;63(6):1257-68.

La Cesa S, Tamburin S, Tugnoli V, Sandrini G, Paolucci S, Lacerenza M, et al. How to diagnose neuropathic pain? The contribution from clinical examination, pain questionnaires and diagnostic tests. *Neurol Sci.* 2015;36(12):2169-75.

Lam CK, Rosenow JM. Patient perspectives on the efficacy and ergonomics of rechargeable spinal cord stimulators. *Neuromodulation.* 2010;13(3):218-23.

Lambru G, Trimboli M, Palmisani S, Smith T, Al-Kaisy A. Safety and efficacy of cervical 10 kHz spinal cord stimulation in chronic refractory primary headaches: a retrospective case series. *J Headache Pain.* 2016;17(1):66.

Larson SJ, Sances A, Jr., Riegel DH, Meyer GA, Dallmann DE, Swiontek T. Neurophysiological effects of dorsal column stimulation in man and monkey. *J Neurosurg.* 1974;41(2):217-23.

Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain.* 1979;6(3):283-304.

Lefaucheur JP, Creange A. Neurophysiological testing correlates with clinical examination according to fibre type involvement and severity in sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(3):417-22.

Lefaucheur JP, de Andrade DC. Intraoperative neurophysiologic mapping of the central cortical region for epidural electrode placement in the treatment of neuropathic pain by motor cortex stimulation. *Brain Stimul.* 2009;2(3):138-48.

Lefaucheur JP, Menard-Lefaucheur I, Goujon C, Keravel Y, Nguyen JP. Predictive value of rTMS in the identification of responders to epidural motor cortex stimulation therapy for pain. *J Pain.* 2011;12(10):1102-11.

Lefaucheur JP. Cortical neurostimulation for neuropathic pain: state of the art and perspectives. *Pain*. 2016;157 Suppl 1:S81-9.

Lepski G, Jannes CE, Nikkhah G, Bischofberger J. cAMP promotes the differentiation of neural progenitor cells in vitro via modulation of voltage-gated calcium channels. *Front Cell Neurosci*. 2013;7:155.

Lepski G, Mesquita Filho PM, Ramina K, Bisdas S, Ernemann U, Tatagiba M, et al. MRI-based radiation-free method for navigated percutaneous radiofrequency trigeminal rhizotomy. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2015;76(2):160-7.

Lepski G, Vahedi P, Tatagiba MS, Morgalla M. Combined spinal cord and peripheral nerve field stimulation for persistent post-herniorrhaphy pain. *Neuromodulation*. 2013;16(1):84-8; discussion 8-9.

Li JY, Xie W, Strong JA, Guo QL, Zhang JM. Mechanical hypersensitivity, sympathetic sprouting, and glial activation are attenuated by local injection of corticosteroid near the lumbar ganglion in a rat model of neuropathic pain. *Reg Anesth Pain Med*. 2011;36(1):56-62.

Liem L, Russo M, Huygen FJ, Van Buyten JP, Smet I, Verrills P, et al. One-year outcomes of spinal cord stimulation of the dorsal root ganglion in the treatment of chronic neuropathic pain. *Neuromodulation*. 2015;18(1):41-8, discussion 48-9.

Liem L, Russo M, Huygen FJ, Van Buyten JP, Smet I, Verrills P, et al. A multicenter, prospective trial to assess the safety and performance of the spinal modulation dorsal root ganglion neurostimulator system in the treatment of chronic pain. *Neuromodulation*. 2013;16(5):471-82; discussion 82.

Lind G, Schechtmann G, Winter J, Meyerson BA, Linderöth B. Baclofen-enhanced spinal cord stimulation and intrathecal baclofen alone for neuropathic pain: Long-term outcome of a pilot study. *Eur J Pain*. 2008;12(1):132-6.

Lindblom U, Meyerson BA. Influence on touch, vibration and cutaneous pain of dorsal column stimulation in man. *Pain*. 1975;1(3):257-70.

Linderöth B, Fedorcsak I, Meyerson BA. Is vasodilatation following dorsal column stimulation mediated by antidromic activation of small diameter afferents? *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1989;46:99-101.

Linderöth B, Foreman RD. Conventional and novel spinal stimulation algorithms: hypothetical mechanisms of action and comments on outcomes. *Neuromodulation*. 2017;20(6):525-33.

Lirk P, Poroli M, Rigaud M, Fuchs A, Fillip P, Huang CY, et al. Modulators of calcium influx regulate membrane excitability in rat dorsal root ganglion neurons. *Anesth Analg*. 2008;107(2):673-85.

Liu L, Skinner M, McDonough S, Mabire L, Baxter GD. Acupuncture for low back pain: an overview of systematic reviews. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:328196.

Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*. 2008;137(3):473-7.

Luscher C, Streit J, Quadroni R, Luscher HR. Action potential propagation through embryonic dorsal root ganglion cells in culture. I. Influence of the cell morphology on propagation properties. *J Neurophysiol*. 1994;72(2):622-33.

Lynch PJ, McJunkin T, Eross E, Gooch S, Maloney J. Case report: successful epiradicular peripheral nerve stimulation of the C2 dorsal root ganglion for postherpetic neuralgia. *Neuromodulation*. 2011;14(1):58-61; discussion

Madsen CS, Finnerup NB, Baumgärtner U. Assessment of small fibers using evoked potentials. *Scand J Pain*. 2014;5(2):111-8.

Maier C, Krumova E, Mainka T, Schargus M. Quantitative sensory testing an confocal microscopy: indications, methodology, interpretation, and pitfalls. *Pain*. 2014, 15th World Congress on Pain. Washington: IASP Press, 2014.

Mailis A, Furlan A. Sympathectomy for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(2):CD002918.

Mainka T, Maier C, Enax-Krumova EK. Neuropathic pain assessment: update on laboratory diagnostic tools. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28(5):537-45.

Maino P, Koetsier E, Kaelin-Lang A, Gobbi C, Perez R. Efficacious dorsal root ganglion stimulation for painful small fiber neuropathy: a case report. *Pain Physician*. 2017;20(3):E459-E63.

Majeed MH, Ali AA, Sudak DM. Mindfulness-based interventions for chronic pain: evidence and applications. *Asian J Psychiatr*. 2018;32:79-83.

Malik K, Benzon HT. Pulsed radiofrequency: a critical review of its efficacy. *Anaesth Intensive Care*. 2007;35(6):863-73.

Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Benyamin RM, Boswell MV, Buenaventura RM, et al. An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part II: guidance and recommendations. *Pain Physician*. 2013;16(2 Suppl):S49-283.

Manchikanti L, Boswell MV, Singh V, Benyamin RM, Fellows B, Abdi S, et al. Comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in the management of chronic spinal pain. *Pain Physician*. 2009;12(4):699-802.

Manchikanti L, Kaye AD, Boswell MV, Bakshi S, Gharibo CG, Grami V, et al. A systematic review and best evidence synthesis of the effectiveness of therapeutic facet joint interventions in managing chronic spinal pain. *Pain Physician*. 2015;18(4):E535-82.

Manchikanti L, Kaye AD, Falco FJE, Hirsch JA. *Essentials of interventional techniques in managing chronic pain*. New York: Springer International Publishing; 2018.

Mao J. Central glucocorticoid receptor: a new role in the cellular mechanisms of neuropathic pain. *Rev Neurosci*. 2005;16(3):233-8.

Marchettini P. The burning case of neuropathic pain wording. *Pain*. 2005;114(3):313-4.

Marks R, Allegrante JP, Lorig K. A review and synthesis of research evidence for self-efficacy-enhancing interventions for reducing chronic disability: implications for health education practice (part I). *Health Promot Pract*. 2005;6(1):37-43.

Matre D, Nilsen KB. Evoked potentials through small-fiber pathways – for both clinical and research purposes? *Scand J Pain*. 2014;5(2):110.

McCallum JB, Kwok WM, Sapunar D, Fuchs A, Hogan QH. Painful peripheral nerve injury decreases calcium current in axotomized sensory neurons. *Anesthesiology*. 2006;105(1):160-8.

McIntyre CC, Richardson AG, Grill WM. Modeling the excitability of mammalian nerve fibers: influence of afterpotentials on the recovery cycle. *J Neurophysiol*. 2002;87(2):995-1006.

McRoberts WP, Roche M. Novel approach for peripheral subcutaneous field stimulation for the treatment of severe, chronic knee joint pain after total knee arthroplasty. *Neuromodulation*. 2010;13(2):131-6.

Mehta S, Orenczuk K, McIntyre A, Willems G, Wolfe DL, Hsieh JT, et al. Neuropathic pain post spinal cord injury part 2: systematic review of dorsal root entry zone procedure. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*. 2013;19(1):78-86.

Meier K, Nikolajsen L, Sorensen JC, Jensen TS. Effect of spinal cord stimulation on sensory characteristics: a randomized, blinded crossover study. *Clin J Pain*. 2015;31(5):384-92.

Meier K. Spinal cord stimulation: Background and clinical application. *Scand J Pain*. 2014;5(3):175-81.

Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150(3699):971-9.

Meyer K, Sprött H, Mannion AF. Cross-cultural adaptation, reliability, and validity of the German version of the Pain Catastrophizing Scale. *J Psychosom Res*. 2008;64(5):469-78.

Mick G, Baron R, Correa-Illanes G, Hans G, Mayoral V, Frias X, et al. Is an easy and reliable diagnosis of localized neuropathic pain (LNP) possible in general practice? Development of a screening tool based on IASP criteria. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(7):1357-66.

Minami K, Ogata J, Uezono Y. What is the main mechanism of tramadol? *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2015;388(10):999-1007.

Mishra SK, Trikamji B, Togneri E. Complementary and alternative medicine in chronic neurological pain. *Indian J Pain*. 2015;29(2):73-81.

Mobbs RJ, Nair S, Blum P. Peripheral nerve stimulation for the treatment of chronic pain. *J Clin Neurosci*. 2007;14(3):216-21; discussion 22-3.

Moens M, Sunaert S, Marien P, Brouns R, De Smedt A, Droogmans S, et al. Spinal cord stimulation modulates cerebral function: an fMRI study. *Neuroradiology*. 2012;54(12):1399-407.

Mol FMU, Roumen RMH. DRG spinal cord stimulation as solution for patients with severe pain due to anterior cutaneous nerve entrapment syndrome: a case series. *Neuromodulation*. 2018;21(3):317-9.

Molnar G, Barolat G. Principles of cord activation during spinal cord stimulation. *Neuromodulation*. 2014;17 Suppl 1:12-21.

Moore RA, Chi CC, Wiffen PJ, Derry S, Rice AS. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(10):CD010902.

Mor J, Carmon A. Laser emitted radiant heat for pain research. *Pain*. 1975;1(3):233-7.

Morgalla MH, Bolat A, Fortunato M, Lepski G, Chander BS. Dorsal root ganglion stimulation used for the treatment of chronic neuropathic pain in the groin: a single-center study with long-term prospective results in 34 cases. *Neuromodulation*. 2017;20(8):753-60.

Morgalla MH, Fortunato M, Lepski G, Chander BS. Dorsal Root Ganglion Stimulation (DRGS) for the treatment of chronic neuropathic pain: a single-center study with long-term prospective results in 62 cases. *Pain Physician*. 2018;21(4):E377-E87.

Mu A, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Can Fam Physician*. 2017;63(11):844-52.

Mucke M, Cuhls H, Radbruch L, Baron R, Maier C, Tolle T, et al. Quantitative sensory testing (QST). English version. *Schmerz*. 2016 Jan 29.

Mucke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Hauser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD012182.

Nagamachi S, Fujita S, Nishii R, Futami S, Wakamatsu H, Yano T, et al. Alteration of regional cerebral blood flow in patients with chronic pain--evaluation before and after epidural spinal cord stimulation. *Ann Nucl Med*. 2006;20(4):303-10.

Nashold Jr B. Phantom pain relief by focal destruction of the substantia gelatinosa of Rolando. *Adv Pain Res Ther*. 1976;1:959-63.

Nauta HJ, Soukup VM, Fabian RH, Lin JT, Grady JJ, Williams CG, et al. Punctate midline myelotomy for the relief of visceral cancer pain. *J Neurosurg*. 2000;92(2 Suppl):125-30.

Nedergaard M, Ransom B, Goldman SA. New roles for astrocytes: redefining the functional architecture of the brain. *Trends Neurosci*. 2003;26(10):523-30.

Nicholls JL, Azam MA, Burns LC, Englesakis M, Sutherland AM, Weinrib AZ, et al. Psychological treatments for the management of postsurgical pain: a systematic review of randomized controlled trials. *Patient Relat Outcome Meas*. 2018;9:49-64.

North R, Shipley J, Prager J, Barolat G, Barulich M, Bedder M, et al. Practice parameters for the use of spinal cord stimulation in the treatment of chronic neuropathic pain. *Pain Med.* 2007;8 Suppl 4:S200-75.

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):98-107.

Novak CB, Mackinnon SE. Outcome following implantation of a peripheral nerve stimulator in patients with chronic nerve pain. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105(6):1967-72.

Nuti C, Peyron R, Garcia-Larrea L, Brunon J, Laurent B, Sindou M, et al. Motor cortex stimulation for refractory neuropathic pain: four year outcome and predictors of efficacy. *Pain.* 2005;118(1-2):43-52.

Ogura T, Egan TD. Opioid agonists and antagonists. In: Hemmings HC, Egan TD. *Pharmacology and physiology for anesthesia.* Philadelphia: W.B. Saunders; 2013. Chapter 15. p. 253-71.

Onifer SM, Sozio RS, DiCarlo DM, Li Q, Donahue RR, Taylor BK, et al. Spinal manipulative therapy reduces peripheral neuropathic pain in the rat. *Neuroreport.* 2018;29(3):191-6.

Pahapill PA, Zhang W. Restoration of altered somatosensory cortical representation with spinal cord stimulation therapy in a patient with complex regional pain syndrome: a magnetoencephalography case study. *Neuromodulation.* 2014;17(1):22-6; discussion 6-7.

Paicius RM, Bernstein CA, Lempert-Cohen C. Peripheral nerve field stimulation in chronic abdominal pain. *Pain Physician.* 2006;9(3):261-6.

Paige NM, Miake-Lye IM, Booth MS, Beroes JM, Mardian AS, Dougherty P, et al. Association of spinal manipulative therapy with clinical benefit and harm for acute low back pain: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;317(14):1451-60.

Pan B, Yu H, Fischer GJ, Kramer JM, Hogan QH. Dorsal root ganglionic field stimulation relieves spontaneous and induced neuropathic pain in rats. *J Pain*. 2016;17(12):1349-58.

Paoli F, Darcourt G, Cossa P. [Preliminary note on the action of imipramine in painful states]. *Rev Neurol (Paris)*. 1960;102:503-4.

Passmore GM, Selyanko AA, Mistry M, Al-Qatari M, Marsh SJ, Matthews EA, et al. KCNQ/M currents in sensory neurons: significance for pain therapy. *J Neurosci*. 2003;23(18):7227-36.

Pawela CP, Kramer JM, Hogan QH. Dorsal root ganglion stimulation attenuates the BOLD signal response to noxious sensory input in specific brain regions: Insights into a possible mechanism for analgesia. *Neuroimage*. 2017;147:10-8.

Pazzaglia C, Valeriani M. Brain-evoked potentials as a tool for diagnosing neuropathic pain. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(5):759-71.

Pertovaara A, Morrow TJ, Casey KL. Cutaneous pain and detection thresholds to short CO₂ laser pulses in humans: evidence on afferent mechanisms and the influence of varying stimulus conditions. *Pain*. 1988;34(3):261-9.

Pessoa BL, Escudeiro G, Nascimento OJM. Emerging treatments for neuropathic pain. *Curr Pain and Headache Rep*. 2015;19(12):56.

Pittler MH, Ernst E. Complementary therapies for neuropathic and neuralgic pain: systematic review. *Clin J Pain*. 2008;24(8):731-3.

Polacek H, Kozak J, Vrba I, Vrana J, Stancak A. Effects of spinal cord stimulation on the cortical somatosensory evoked potentials in failed back surgery syndrome patients. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(6):1291-302.

Pool JL. Psychosurgery in older people. *J Am Geriatr Soc*. 1954;2(7):456-66.

Pope JE, Deer TR, Kramer J. A systematic review: current and future directions of dorsal root ganglion therapeutics to treat chronic pain. *Pain Med*. 2013;14(10):1477-96.

Pope JE, Deer TR. Treatment of chronic pain conditions: a comprehensive handbook. New York: Springer; 2017.

Provenzano DA, Rebman J, Kuhel C, Trenz H, Kilgore J. The efficacy of high-density spinal cord stimulation among trial, implant, and conversion patients: a retrospective case series. *Neuromodulation*. 2017;20(7):654-60.

Qin C, Yang X, Wu M, Farber JP, Linderroth B, Foreman RD. Modulation of neuronal activity in dorsal column nuclei by upper cervical spinal cord stimulation in rats. *Neuroscience*. 2009;164(2):770-6.

Radbruch L, Loick G, Kiencke P, Lindena G, Sabatowski R, Grond S, et al. Validation of the German version of the Brief Pain Inventory. *J Pain Symptom Manage*. 1999;18(3):180-7.

Ranck JB, Jr. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Res*. 1975;98(3):417-40.

Rasche D, Ruppolt MA, Kress B, Unterberg A, Tronnier VM. Quantitative sensory testing in patients with chronic unilateral radicular neuropathic pain and active spinal cord stimulation. *Neuromodulation*. 2006;9(3):239-47.

Rasche D, Siebert S, Stippich C, Kress B, Nennig E, Sartor K, et al. Spinal cord stimulation in Failed-Back-Surgery-Syndrome. *Der Schmerz*. 2005;19(6):497-505.

Raslan AM, McCartney S, Burchiel KJ. Management of chronic severe pain: spinal neuromodulatory and neuroablative approaches. *Acta Neurochir Suppl*. 2007;97(Pt 1):33-41.

Robson P. *Forbidden drugs*. Oxford: Oxford University Press; 1999.

Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede RD, Beyer A, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*. 2006;123(3):231-43.

Rosenow J. Ablative neurosurgical procedures for treatment of chronic pain. In: Hurley RW. ed. Benzon H, Raja SN, Fishman SM, Liu SS, Cohen SP. *Essentials of Pain Medicine*. Fourth Edition. New York: Elsevier; 2018. p. 523-30. e2.

Rowland DC, Wright D, Moir L, FitzGerald JJ, Green AL. Successful treatment of pelvic girdle pain with dorsal root ganglion stimulation. *Br J Neurosurg*. 2016;30(6):685-6.

Russo M, Cousins MJ, Brooker C, Taylor N, Boesel T, Sullivan R, et al. Effective relief of pain and associated symptoms with closed-loop spinal cord stimulation system: preliminary results of the Avalon Study. *Neuromodulation*. 2018;21(1):38-47.

Russo M, Verrills P, Mitchell B, Salmon J, Barnard A, Santarelli D. High frequency spinal cord stimulation at 10 kHz for the Treatment of chronic pain: 6-month Australian clinical experience. *Pain Physician*. 2016;19(4):267-80.

Saade NE, Barchini J, Tchachaghian S, Chamaa F, Jabbur SJ, Song Z, et al. The role of the dorsolateral funiculi in the pain relieving effect of spinal cord stimulation: a study in a rat model of neuropathic pain. *Exp Brain Res*. 2015;233(4):1041-52.

Saade NE, Tabet MS, Soueidan SA, Bitar M, Atweh SF, Jabbur SJ. Supraspinal modulation of nociception in awake rats by stimulation of the dorsal column nuclei. *Brain Res*. 1986;369(1):307-10.

Sadove MS, Balagot RC. The value of chlorpromazine in the management of pain. *Int Rec Med Gen Pract Clin*. 1955;168(5):346-50.

Safety and effectiveness of spinal cord stimulation with automatic control to treat chronic pain in an extended trial (Panorama) 2014 [cited 2016 04.04]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02161627>.

Sankarasubramanian V, Harte SE, Chiravuri S, Harris RE, Brummett CM, Patil PG, et al. Objective measures to characterize the physiological effects of spinal cord stimulation in neuropathic pain: a literature review. *Neuromodulation*. 2018 Sep 24.

Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ, et al. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia*. 2011;31(3):271-85.

Sapunar D, Kostic S, Banozic A, Puljak L. Dorsal root ganglion - a potential new therapeutic target for neuropathic pain. *J Pain Res*. 2012;5:31-8.

Sapunar D, Ljubkovic M, Lirk P, McCallum JB, Hogan QH. Distinct membrane effects of spinal nerve ligation on injured and adjacent dorsal root ganglion neurons in rats. *Anesthesiology*. 2005;103(2):360-76.

Sarnthein J, Jeanmonod D. High thalamocortical theta coherence in patients with neurogenic pain. *Neuroimage*. 2008;39(4):1910-7.

Sato KL, King EW, Johanek LM, Sluka KA. Spinal cord stimulation reduces hypersensitivity through activation of opioid receptors in a frequency-dependent manner. *Eur J Pain*. 2013;17(4):551-61.

Sator-Katzenschlager S, Fiala K, Kress HG, Kofler A, Neuhold J, Kloimstein H, et al. Subcutaneous target stimulation (STS) in chronic noncancer pain: a nationwide retrospective study. *Pain Pract*. 2010;10(4):279-86.

Scadding JW. Treatment of neuropathic pain: historical aspects. *Pain Med*. 2004;5 Suppl 1:S3-8.

Schechtmann G, Lind G, Winter J, Meyerson BA, Linderöth B. Intrathecal clonidine and baclofen enhance the pain-relieving effect of spinal cord stimulation: a comparative placebo-controlled, randomized trial. *Neurosurgery*. 2010;67(1):173-81.

Schechtmann G, Song Z, Ultenius C, Meyerson BA, Linderöth B. Cholinergic mechanisms involved in the pain relieving effect of spinal cord stimulation in a model of neuropathy. *Pain*. 2008;139(1):136-45.

Schoffnegger D, Heinke B, Sommer C, Sandkuhler J. Physiological properties of spinal lamina II GABAergic neurons in mice following peripheral nerve injury. *J Physiol*. 2006;577(Pt 3):869-78.

Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci*. 2007;10(11):1361-8.

Schreiber S, Getslev V, Backer MM, Weizman R, Pick CG. The atypical neuroleptics clozapine and olanzapine differ regarding their antinociceptive mechanisms and potency. *Pharmacol Biochem Behav.* 1999;64(1):75-80.

Schu S, Gulve A, Eldabe S, Baranidharan G, Wolf K, Demmel W, et al. Spinal cord stimulation of the dorsal root ganglion for groin pain-a retrospective review. *Pain Pract.* 2015;15(4):293-9.

Schu S, Slotty PJ, Bara G, von Knop M, Edgar D, Vesper J. A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study to examine the effectiveness of burst spinal cord stimulation patterns for the treatment of failed back surgery syndrome. *Neuromodulation.* 2014;17(5):443-50.

Schulman JJ, Ramirez RR, Zonenshayn M, Ribary U, Llinas R. Thalamocortical dysrhythmia syndrome: MEG imaging of neuropathic pain. *Thalamus & Related Systems.* 2005;3(1):33-9.

Sdrulla AD, Guan Y, Raja SN. Spinal cord stimulation: clinical efficacy and potential mechanisms. *Pain Pract.* 2018;18(8):1048-67.

Sdrulla AD, Xu Q, He SQ, Tiwari V, Yang F, Zhang C, et al. Electrical stimulation of low-threshold afferent fibers induces a prolonged synaptic depression in lamina II dorsal horn neurons to high-threshold afferent inputs in mice. *Pain.* 2015;156(6):1008-17.

Seidel S, Aigner M, Ossege M, Pernicka E, Wildner B, Sycha T. Antipsychotics for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(8):CD004844.

Serra J. Overview of neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1999;173:7-11; discussion 48-52.

Sestito A, Lanza GA, Le Pera D, De Armas L, Sgueglia GA, Infusino F, et al. Spinal cord stimulation normalizes abnormal cortical pain processing in patients with cardiac syndrome X. *Pain*. 2008;139(1):82-9.

Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg*. 1967;46(4):489-91.

Shealy CN. Facets in back and sciatic pain. A new approach to a major pain syndrome. *Minn Med*. 1974;57(3):199-203.

Shechter R, Yang F, Xu Q, Cheong YK, He SQ, Sdrulla A, et al. Conventional and kilohertz-frequency spinal cord stimulation produces intensity- and frequency-dependent inhibition of mechanical hypersensitivity in a rat model of neuropathic pain. *Anesthesiology*. 2013;119(2):422-32.

Shen J, Wang HY, Chen JY, Liang BL. Morphologic analysis of normal human lumbar dorsal root ganglion by 3D MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(10):2098-103.

Shirvalkar P, Veuthey TL, Dawes HE, Chang EF. Closed-loop deep brain stimulation for refractory chronic pain. *Front Comput Neurosci*. 2018;12:18.

Silberstein SD, Peres MF, Hopkins MM, Shechter AL, Young WB, Rozen TD. Olanzapine in the treatment of refractory migraine and chronic daily headache. *Headache*. 2002;42(6):515-8.

Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6(1):108-13.

Sindou M, Fischer G, Goutelle A, Mansuy L. Selective surgery of posterior nerve roots. First results of surgery for pain. *Neurochirurgie*. 1974;20(5):391-408.

Sindou MP, Blondet E, Emery E, Mertens P. Microsurgical lesioning in the dorsal root entry zone for pain due to brachial plexus avulsion: a prospective series of 55 patients. *J Neurosurg.* 2005;102(6):1018-28.

Sindou MP, Mertens P, Bendavid U, Garcia-Larrea L, Mauguiere F. Predictive value of somatosensory evoked potentials for long-lasting pain relief after spinal cord stimulation: practical use for patient selection. *Neurosurgery.* 2003;52(6):1374-83; discussion 83-4.

Skaribas IM, Peccora C, Skaribas E. Single S1 dorsal root ganglia stimulation for intractable complex regional pain syndrome foot pain after lumbar spine surgery: a case series. *Neuromodulation.* 2018 Apr 27.

Slangen R, Schaper NC, Faber CG, Joosten EA, Dirksen CD, van Dongen RT, et al. Spinal cord stimulation and pain relief in painful diabetic peripheral neuropathy: a prospective two-center randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2014;37(11):3016-24.

Slavin KV, Colpan ME, Munawar N, Wess C, Nersesyan H. Trigeminal and occipital peripheral nerve stimulation for craniofacial pain: a single-institution experience and review of the literature. *Neurosurg Focus.* 2006;21(6):E5.

Slavin KV. Spinal stimulation for pain: future applications. *Neurotherapeutics.* 2014;11(3):535-42.

Smith BH, Torrance N. Epidemiology of neuropathic pain and its impact on quality of life. *Curr Pain Headache Rep.* 2012;16(3):191-8.

Smits H, van Kleef M, Joosten EA. Spinal cord stimulation of dorsal columns in a rat model of neuropathic pain: evidence for a segmental spinal mechanism of pain relief. *Pain.* 2012;153(1):177-83.

Sommer EW, Kazimierczak J, Droz B. Neuronal subpopulations in the dorsal root ganglion of the mouse as characterized by combination of ultrastructural and cytochemical features. *Brain Res.* 1985;346(2):310-26.

Song Z, Ansah OB, Meyerson BA, Pertovaara A, Linderöth B. The rostroventromedial medulla is engaged in the effects of spinal cord stimulation in a rodent model of neuropathic pain. *Neuroscience.* 2013;247:134-44.

Song Z, Ultenius C, Meyerson BA, Linderöth B. Pain relief by spinal cord stimulation involves serotonergic mechanisms: an experimental study in a rat model of mononeuropathy. *Pain.* 2009;147(1-3):241-8.

Song Z, Viisanen H, Meyerson BA, Pertovaara A, Linderöth B. Efficacy of kilohertz-frequency and conventional spinal cord stimulation in rat models of different pain conditions. *Neuromodulation.* 2014;17(3):226-34; discussion 34-5.

Sorkin LS, McAdoo DJ, Willis WD. Raphe magnus stimulation-induced antinociception in the cat is associated with release of amino acids as well as serotonin in the lumbar dorsal horn. *Brain Res.* 1993;618(1):95-108.

Sorkin LS, Xiao WH, Wagner R, Myers RR. Tumour necrosis factor-alpha induces ectopic activity in nociceptive primary afferent fibres. *Neuroscience.* 1997;81(1):255-62.

Spiegel EA, Wycis HT. Stereoecephalotomy: clinical and physiological applications. London: Grune & Stratton; 1962.

Spiegel J, Hansen C, Baumgartner U, Hopf HC, Treede RD. Sensitivity of laser-evoked potentials versus somatosensory evoked potentials in patients with multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol.* 2003;114(6):992-1002.

Spiegel J, Hansen C, Treede RD. Clinical evaluation criteria for the assessment of impaired pain sensitivity by thulium-laser evoked potentials. *Clin Neurophysiol*. 2000;111(4):725-35.

Spiller WG, Martin E. The treatment of persistent pain of organic origin in the lower part of the body by division of the anterolateral column of the spinal cord. *J Am Med Assoc*. 1912;LVIII(20):1489-90.

Stahn C, Buttgereit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4(10):525-33.

Stančák A, Kozák J, Vrba I, Tintěra J, Vrána J, Poláček H, et al. Functional magnetic resonance imaging of cerebral activation during spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome patients. *Eur J Pain*. 2008;12(2):137-48.

Starowicz K, Finn DP. Cannabinoids and pain: sites and mechanisms of action. *Adv Pharmacol*. 2017;80:437-75.

Stern J, Jeanmonod D, Sarnthein J. Persistent EEG overactivation in the cortical pain matrix of neurogenic pain patients. *Neuroimage*. 2006;31(2):721-31.

Struijk JJ, Holsheimer J, Boom HB. Excitation of dorsal root fibers in spinal cord stimulation: a theoretical study. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1993;40(7):632-9.

Study RE, Kral MG. Spontaneous action potential activity in isolated dorsal root ganglion neurons from rats with a painful neuropathy. *Pain*. 1996;65(2-3):235-42.

Sufianov AA, Shapkin AG, Sufianova GZ, Elishev VG, Barashin DA, Berdichevskii VB, et al. Functional and metabolic changes in the brain in neuropathic pain syndrome against the background of chronic epidural electrostimulation of the spinal cord. *Bull Exp Biol Med*. 2014;157(4):462-5.

Sukhotinsky I, Ben-Dor E, Raber P, Devor M. Key role of the dorsal root ganglion in neuropathic tactile hypersensitivity. *Eur J Pain*. 2004;8(2):135-43.

Sullivan MJ, Bishop SR, Pivik J. The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychol Assess*. 1995;7(4):524.

Sullivan MJ, Reesor K, Mikail S, Fisher R. The treatment of depression in chronic low back pain: review and recommendations. *Pain*. 1992;50(1):5-13.

Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J, Stepień A, Krajnik M, Leppert W, et al. Diagnosis and management of neuropathic pain: Review of literature and recommendations of the Polish Association for the Study of Pain and the Polish Neurological Society - Part one. *Neurol Neurochir Pol*. 2014;48(4):262-71.

Taha J. Dorsal root ganglionectomy and dorsal rhizotomy. In: Burchiel KJ. *Surgical Management of Pain*. New York, NY: Thieme; 2002. p. 677-87.

Tait RC, Pollard CA, Margolis RB, Duckro PN, Krause SJ. The Pain Disability Index: psychometric and validity data. *Arch Phys Med Rehabil*. 1987;68(7):438-41.

Takeda M, Takahashi M, Nasu M, Matsumoto S. Peripheral inflammation suppresses inward rectifying potassium currents of satellite glial cells in the trigeminal ganglia. *Pain*. 2011;152(9):2147-56.

Tan ZY, Donnelly DF, LaMotte RH. Effects of a chronic compression of the dorsal root ganglion on voltage-gated Na⁺ and K⁺ currents in cutaneous afferent neurons. *J Neurophysiol.* 2006;95(2):1115-23.

Tan ZY, Piekarz AD, Priest BT, Knopp KL, Krajewski JL, McDermott JS, et al. Tetrodotoxin-resistant sodium channels in sensory neurons generate slow resurgent currents that are enhanced by inflammatory mediators. *J Neurosci.* 2014;34(21):7190-7.

Tanaka S, Barron KW, Chandler MJ, Linderoth B, Foreman RD. Role of primary afferents in spinal cord stimulation-induced vasodilation: characterization of fiber types. *Brain Res.* 2003;959(2):191-8.

Tasker RR, Vilela Filho O. Deep brain stimulation for neuropathic pain. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1995;65(1-4):122-4.

Taylor RS, Desai MJ, Rigoard P, Taylor RJ. Predictors of pain relief following spinal cord stimulation in chronic back and leg pain and failed back surgery syndrome: a systematic review and meta-regression analysis. *Pain Pract.* 2014;14(6):489-505.

Teixeira MJ, Lepski G, Aguiar PH, Cescato VA, Rogano L, Alaminos AB. Bulbar trigeminal stereotactic nucleotracotomy for treatment of facial pain. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2003;81(1-4):37-42.

Theodosiadis P, Samoladas E, Grosomanidis V, Goroszeniuk T, Kothari S. A case of successful treatment of neuropathic pain after a scapular fracture using subcutaneous targeted neuromodulation. *Neuromodulation.* 2008;11(1):62-5.

Theuvenet PJ, Dunajski Z, Peters MJ, van Ree JM. Responses to median and tibial nerve stimulation in patients with chronic neuropathic pain. *Brain Topogr.* 1999;11(4):305-13.

Thomas Cheng H. Spinal cord mechanisms of chronic pain and clinical implications. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14(3):213-20.

Tiede J, Brown L, Gekht G, Vallejo R, Yearwood T, Morgan D. Novel spinal cord stimulation parameters in patients with predominant back pain. *Neuromodulation*. 2013;16(4):370-5.

Torsney C, MacDermott AB. Disinhibition opens the gate to pathological pain signaling in superficial neurokinin 1 receptor-expressing neurons in rat spinal cord. *J Neurosci*. 2006;26(6):1833-43.

Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*. 2007;55(3):377-91.

Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain - Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5.

Treede RD, Lankers J, Frieling A, Zangemeister WH, Kunze K, Bromm B. Cerebral potentials-evoked by painful laser stimuli in patients with syringomyelia. *Brain*. 1991;114:1595-607.

Treede RD, Meier W, Kunze K, Bromm B. Ultralate cerebral potentials as correlates of delayed pain perception - observation in a case of neurosyphilis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(10):1330-3.

Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156(6):1003-7.

Trinh K, Graham N, Irnich D, Cameron ID, Forget M. Acupuncture for neck disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(5):CD004870.

Truini A, Biasiotta A, La Cesa S, Di Stefano G, Galeotti F, Petrucci MT, et al. Mechanisms of pain in distal symmetric polyneuropathy: a combined clinical and neurophysiological study. *Pain*. 2010;150(3):516-21.

Truini A, Cruccu G. Pathophysiological mechanisms of neuropathic pain. *Neurol Sci*. 2006;27:S179-S82.

Truini A, Galeotti F, Haanpaa M, Zucchi R, Albanesi A, Biasiotta A, et al. Pathophysiology of pain in postherpetic neuralgia: A clinical and neurophysiological study. *Pain*. 2008;140(3):405-10.

Truini A, Galeotti F, Romaniello A, Virtuoso M, Iannetti GD, Cruccu G. Laser-evoked potentials: normative values. *Clin Neurophysiol*. 2005;116(4):821-6.

Truini A, Garcia-Larrea L, Cruccu G. Reappraising neuropathic pain in humans-how symptoms help disclose mechanisms. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(10):572-82.

Truini A, Haanpaa M, Zucchi R, Galeotti F, Iannetti GD, Romaniello A, et al. Laser-evoked potentials in post-herpetic neuralgia. *Clin Neurophysiol*. 2003;114(4):702-9.

Truini A, Padua L, Biasiotta A, Caliandro P, Pazzaglia C, Galeotti F, et al. Differential involvement of A-delta and A-beta fibres in neuropathic pain related to carpal tunnel syndrome. *Pain*. 2009;145(1-2):105-9.

Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1991;52:137-9.

Turner L, Shamseer L, Altman DG, Weeks L, Peters J, Kober T, et al. Consolidated standards of reporting trials (CONSORT) and the completeness of reporting of randomised controlled trials (RCTs) published in medical journals. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;11:MR000030.

Valeriani M, Pazzaglia C, Cruccu G, Truini A. Clinical usefulness of laser evoked potentials. *Neurophysiol Clin*. 2012;42(5):345-53.

Van Bussel CM, Stronks DL, Huygen FJ. Dorsal column stimulation versus dorsal root ganglion stimulation for complex regional pain syndrome confined to the knee; patients' preference following the trial period. *Pain Pract*. 2018;18(1):87-93.

Van Bussel CM, Stronks DL, Huygen FJ. Successful treatment of intractable complex regional pain syndrome type I of the knee with dorsal root ganglion stimulation: a case report. *Neuromodulation*. 2015;18(1):58-61.

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 Pract*. 2015;15(3):208-16. .

Van Kleef M, Liem L, Lousberg R, Barendse G, Kessels F, Sluijter M. Radiofrequency lesion adjacent to the dorsal root ganglion for cervicobrachial pain: a prospective double blind randomized study. *Neurosurgery*. 1996;38(6):1127-31; discussion 31-2.

Vanneste T, Van Lantschoot A, Van Boxem K, Van Zundert J. Pulsed radiofrequency in chronic pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30(5):577-82.

Veizi E, Hayek SM, North J, Brent Chafin T, Yearwood TL, Raso L, et al. Spinal Cord Stimulation (SCS) with anatomically guided (3D) neural targeting shows superior chronic axial low back pain relief compared to traditional SCS-LUMINA Study. *Pain Med.* 2017;18(8):1534-48.

Vo T, Rice AS, Dworkin RH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain: how do we explain continued widespread use? *Pain.* 2009;143(3):169-71.

Vollert J, Magerl W, Baron R, Binder A, Enax-Krumova EK, Geisslinger G, et al. Pathophysiological mechanisms of neuropathic pain: comparison of sensory phenotypes in patients and human surrogate pain models. *Pain.* 2018;159(6):1090-102.

Von Hehn Christian A, Baron R, Woolf Clifford J. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. *Neuron.* 2012;73(4):638-52.

Wall PD, Devor M. Sensory afferent impulses originate from dorsal root ganglia as well as from the periphery in normal and nerve injured rats. *Pain.* 1983;17(4):321-39.

Wall PD, Sweet WH. Temporary abolition of pain in man. *Science.* 1967;155(3758):108-9.

Wallin J, Fiska A, Tjolsen A, Linderöth B, Hole K. Spinal cord stimulation inhibits long-term potentiation of spinal wide dynamic range neurons. *Brain Res.* 2003;973(1):39-43.

Waxman SG, Cummins TR, Dib-Hajj S, Fjell J, Black JA. Sodium channels, excitability of primary sensory neurons, and the molecular basis of pain. *Muscle Nerve.* 1999;22(9):1177-87.

Waxman SG, Kocsis JD, Black JA. Type III sodium channel mRNA is expressed in embryonic but not adult spinal sensory neurons, and is reexpressed following axotomy. *J Neurophysiol.* 1994;72(1):466-70.

Weigel R, Capelle HH, Flor H, Krauss JK. Event-related cortical processing in neuropathic pain under long-term spinal cord stimulation. *Pain Physician.* 2015;18(2):185-94.

Weiner RL, Yeung A, Montes Garcia C, Tyler Perryman L, Speck B. Treatment of FBSS low back pain with a novel percutaneous DRG wireless stimulator: pilot and feasibility study. *Pain Med.* 2016;17(10):1911-6.

Wellington J. Noninvasive and alternative management of chronic low back pain (efficacy and outcomes). *Neuromodulation.* 2014;17 Suppl 2:24-30.

Wiech K, Ploner M, Tracey I. Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends Cogn Sci.* 2008;12(8):306-13.

Wilbrink LA, Teernstra OP, Haan J, van Zwet EW, Evers SM, Spincemaille GH, et al. Occipital nerve stimulation in medically intractable, chronic cluster headache. The ICON study: rationale and protocol of a randomised trial. *Cephalalgia.* 2013;33(15):1238-47.

Wolter T, Kieselbach K, Sircar R, Gierthmuehlen M. Spinal cord stimulation inhibits cortical somatosensory evoked potentials significantly stronger than transcutaneous electrical nerve stimulation. *Pain Physician.* 2013;16(4):405-14.

Wong CSM, Hui GKM, Chung EKN, Wong SHS. Diagnosis and management of neuropathic pain. *Pain Manag.* 2014;4(3):221-31.

Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet.* 1999;353(9168):1959-64.

Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature*. 1992;355(6355):75-8.

Woolf CJ. Phenotypic modification of primary sensory neurons: the role of nerve growth factor in the production of persistent pain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1996;351(1338):441-8.

Wright RE, Colliton JW. Neurostimulation of the L2 dorsal root ganglion for intractable disc pain: description of a novel technique. *IFESS 3rd Annual Conference Proceedings*; Lucerne, Switzerland, 1998.

Wu M, Komori N, Qin C, Farber JP, Linderoth B, Foreman RD. Roles of peripheral terminals of transient receptor potential vanilloid-1 containing sensory fibers in spinal cord stimulation-induced peripheral vasodilation. *Brain Res*. 2007;1156:80-92.

Yakhnitsa V, Linderoth B, Meyerson BA. Spinal cord stimulation attenuates dorsal horn neuronal hyperexcitability in a rat model of mononeuropathy. *Pain*. 1999;79(2-3):223-33.

Yalcin I, Choucair-Jaafar N, Benbouzid M, Tessier LH, Muller A, Hein L, et al. Beta(2)-adrenoceptors are critical for antidepressant treatment of neuropathic pain. *Ann Neurol*. 2009;65(2):218-25.

Yan J, Zou K, Liu X, Hu S, Wang Q, Miao X, et al. Hyperexcitability and sensitization of sodium channels of dorsal root ganglion neurons in a rat model of lumbar disc herniation. *Eur Spine J*. 2016;25(1):177-85.

Yan X, Liu J, Huang J, Huang M, He F, Ye Z, et al. Electrical stimulation induces calcium-dependent neurite outgrowth and immediate early genes expressions of dorsal root ganglion neurons. *Neurochem Res*. 2014;39(1):129-41.

Yang A, Hunter CW. Dorsal root ganglion stimulation as a salvage treatment for complex regional pain syndrome refractory to dorsal column spinal cord stimulation: a case series. *Neuromodulation*. 2017;20(7):703-7.

Yang F, Carteret AF, Wacnik PW, Chung CY, Xing L, Dong X, et al. Bipolar spinal cord stimulation attenuates mechanical hypersensitivity at an intensity that activates a small portion of A-fiber afferents in spinal nerve-injured rats. *Neuroscience*. 2011;199:470-80.

Yang F, Xu Q, Shu B, Tiwari V, He SQ, Vera-Portocarrero LP, et al. Activation of cannabinoid CB1 receptor contributes to suppression of spinal nociceptive transmission and inhibition of mechanical hypersensitivity by Abeta-fiber stimulation. *Pain*. 2016;157(11):2582-93.

Yong RJ, Nguyen M, Nelson E, Urman RD. *Pain Medicine: an essential review*. New York: Springer International Publishing; 2017.

Young RF, Bach FW, Van Norman AS, Yaksh TL. Release of beta-endorphin and methionine-enkephalin into cerebrospinal fluid during deep brain stimulation for chronic pain. Effects of stimulation locus and site of sampling. *J Neurosurg*. 1993;79(6):816-25.

Zaslansky R, Yarnitsky D. Clinical applications of quantitative sensory testing (QST). *J Neurol Sci*. 1998;153(2):215-38.

Zhang JM, Donnelly DF, Song XJ, Lamotte RH. Axotomy increases the excitability of dorsal root ganglion cells with unmyelinated axons. *J Neurophysiol*. 1997;78(5):2790-4.

Zhang TC, Janik JJ, Grill WM. Mechanisms and models of spinal cord stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Brain Res*. 2014;1569:19-31.

Zhou XF, Deng YS, Xian CJ, Zhong JH. Neurotrophins from dorsal root ganglia trigger allodynia after spinal nerve injury in rats. *Eur J Neurosci*. 2000;12(1):100-5.

Znaor L, Lovric S, Hogan Q, Sapunar D. Association of neural inflammation with hyperalgesia following spinal nerve ligation. *Croat Med J*. 2007;48(1):35-42.

Zuidema X, Breel J, Wille F. Paresthesia mapping: a practical workup for successful implantation of the dorsal root ganglion stimulator in refractory groin pain. *Neuromodulation*. 2014;17(7):665-9; discussion 9.

Zuidema X, Breel J, Wille F. S3 dorsal root ganglion/nerve root stimulation for refractory postsurgical perineal pain: technical aspects of anchorless sacral transforaminal lead placement. *Case Rep Neurol Med*. 2016;2016:8926578.

Zuidema X, Schapendonk J. Dorsal root ganglion stimulation: a treatment option for chronic pain due to refractory loin pain haematuria syndrome. *Neuromodulation*. 2017;20(8):841-3.