

BACHARELADO EM MEDICINA

**GABRIEL VARJAL CORREA DE OLIVEIRA
GUSTAVO MALTA BRANDÃO FIREMAN
JOÃO MARCOS CARVALHO DE ALMEIDA**

**EFICÁCIA DA ESTIMULAÇÃO DA MEDULA ESPINAL NO MANEJO DA DOR
CRÔNICA REFRATÁRIA: Uma Revisão Sistemática**

Jaboatão dos Guararapes

2025

**GABRIEL VARJAL CORREA DE OLIVEIRA
GUSTAVO MALTA BRANDÃO FIREMAN
JOÃO MARCOS CARVALHO DE ALMEIDA**

**EFICÁCIA DA ESTIMULAÇÃO DA MEDULA ESPINAL NO MANEJO DA DOR
CRÔNICA REFRATÁRIA: Uma Revisão Sistemática**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito para o
cumprimento da disciplina de TCC II, para
obtenção do título de Bacharel em
medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Raphaele Lima
de Almeida Beltrão
Co-orientador: Prof. Dr. Ademar Afonso
de Amorim Júnior

Jaboatão dos Guararapes

2025

AGRADECIMENTOS

A concretização deste Trabalho de Conclusão de Curso representa a realização de um sonho. É o resultado de um caminho trilhado com muita dedicação e esforço mútuo. Desta forma, expressamos nossa profunda gratidão a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para o sucesso desta jornada.

Em primeiro lugar, a Deus, pela vida, pela força inabalável que nos sustentou, pela fé que nos guiou nos momentos de incerteza e pela sabedoria concedida para superar os desafios da jornada acadêmica e da Medicina (que está apenas começando).

Aos nossos amados pais, mães e familiares, por serem nosso alicerce e porto seguro. Por todo o amor incondicional, pelo suporte financeiro e emocional, pelos incontáveis incentivos e por acreditar no nosso potencial, que nos manteve firmes até aqui. A vocês, nossa eterna gratidão.

Aos amigos, em especial aos companheiros de autoria, pela parceria leal, dedicação e união inestimáveis. Foi com o esforço conjunto, a troca de ideia e o companheirismo mútuo que tornamos essa missão mais leve, produtiva e, sobretudo, possível.

À Professora Raphaele Beltrão, nossa orientadora, a nossa sincera gratidão por toda dedicação, conhecimento, disponibilidade e paciência em guiar este trabalho desde a sua concepção até sua forma final. Seu rigor científico e incentivo foram fundamentais.

Ao Professor Ademar Afonso, nosso co-orientador, agradecemos pela disponibilidade imediata, pelas contribuições cruciais e pelos insights perspicazes que enriqueceram significativamente o desenvolvimento do nosso tema.

Para encerrar essa jornada, dedicamos este trabalho à busca incessante por evidências sólidas. Em um curso que nos ensina a basear nossas decisões na lógica e no método, fazemos nossa a premissa do notável cientista e autor Isaac Asimov, expressa em sua obra *Eu, robô*: “Uma hipótese deve ser sustentada pela razão, caso contrário, não tem valor”.

A todos que nos apoiaram – e nos ensinaram o valor da razão – o nosso muito obrigado.

Os autores

EFICÁCIA DA ESTIMULAÇÃO DA MEDULA ESPINAL NO MANEJO DA DOR CRÔNICA REFRATÁRIA: Uma Revisão Sistemática

EFFICACY OF SPINAL CORD STIMULATION IN THE MANAGEMENT OF REFRACTORY CHRONIC PAIN: A Systematic Review

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar, por meio de uma revisão sistemática, a eficácia da Estimulação da Medula Espinal (EME) no manejo da dor crônica refratária, em comparação ao tratamento médico convencional (TMC). Os desfechos analisados incluíram redução da intensidade da dor, melhora da qualidade de vida, impacto no uso de opióides e custos totais. Foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados PubMed, Cochrane Library, JAMA Network e ScienceDirect, abrangendo ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais. De 68 publicações inicialmente identificadas, 4 estudos foram selecionados para a síntese qualitativa após rigorosa aplicação dos critérios de elegibilidade e avaliação do risco de viés. Os resultados apresentaram evidências conflitantes: ensaios clínicos abertos demonstraram superioridade da EME sobre o TMC na redução da dor e melhora da qualidade de vida em curto e médio prazo, especialmente em subpopulações como a neuropatia diabética dolorosa. Contudo, ensaios clínicos randomizados controlados por placebo indicaram que o benefício da EME sobre o placebo pode ser mínimo ou clinicamente irrelevante, sugerindo um forte efeito placebo. Adicionalmente, estudos de coorte em mundo real não demonstraram associação da EME com a redução do uso crônico de opioides, ao mesmo tempo em que apontaram custos iniciais significativamente elevados e taxas consideráveis de complicações e reoperações. Conclui-se que, embora a EME constitua uma alternativa relevante para casos altamente selecionados de dor crônica refratária, as evidências atuais são insuficientes para estabelecer sua superioridade definitiva sobre o TMC. A indicação da técnica deve ser criteriosa, ponderando os benefícios incertos a longo prazo contra os custos elevados e os riscos de eventos adversos.

Palavras-chave: Estimulação da Medula Espinhal. Dor Crônica Refratária. Neuromodulação.

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate, through a systematic review, the efficacy of Spinal Cord Stimulation (SCS) in the management of refractory chronic pain compared to Conventional Medical Management (CMM). The analyzed outcomes included reduction in pain intensity, improvement in quality of life, impact on opioid use, and total costs. A systematic search was conducted in the PubMed, Cochrane Library, JAMA Network, and ScienceDirect databases, covering randomized clinical trials and observational studies. Of 68 publications initially identified, 4 studies were selected for qualitative synthesis after rigorous application of eligibility criteria and risk of bias assessment. The results presented conflicting evidence: open-label clinical trials demonstrated the superiority of SCS over CMM in pain reduction and quality of life improvement in the short and medium term, especially in subpopulations such as painful diabetic neuropathy. However, placebo-controlled randomized clinical trials indicated that the benefit of SCS over placebo might be

minimal or clinically irrelevant, suggesting a strong placebo effect. Additionally, real-world cohort studies did not demonstrate an association between SCS and a reduction in chronic opioid use, while pointing to significantly high initial costs and considerable rates of complications and reoperations. It is concluded that, although SCS constitutes a relevant alternative for highly selected cases of refractory chronic pain, current evidence is insufficient to establish its definitive superiority over CMM. The indication of the technique requires judicious consideration, weighing uncertain long-term benefits against high costs and the risks of adverse events.

Key-words: Spinal cord stimulation. Chronic refractory pain. Neuromodulation.

1 INTRODUÇÃO

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) define a dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a dano tecidual residual, real ou potencial. Nesse contexto, compreende-se que a dor vai além de um simples fenômeno sensitivo, envolvendo também respostas afetivas e cognitivas — sendo sua intensidade nem sempre proporcional à gravidade da lesão tecidual (Ringkamp; Dougherty; Raja, 2018). Considerando o impacto expressivo da dor crônica — incluindo perda da funcionalidade física, isolamento social, sobrecarga familiar, sentimentos de inadequação e comprometimento do bem-estar familiar, especialmente em sua forma refratária aos tratamentos convencionais, como uso de analgésicos ou intervenções ablativas, torna-se imperativo abordagens terapêuticas mais eficazes e duradouras (Ringkamp; Dougherty; Raja, 2018).

Nesse contexto, durante a década de 1960, inspirados no modelo teórico do portão da dor, iniciou-se a busca por intervenções terapêuticas baseadas na estimulação elétrica para o tratamento da dor neuropática, dando origem ao campo da neuromodulação. Em 1967, Shealy e colaboradores deram um importante passo ao propor que a estimulação de fibras A β — rápidas e mecanorreceptivas — poderia inibir a transmissão nociceptiva conduzida pelas fibras C e A δ , impedindo que os sinais da dor alcançassem os centros superiores. Seus estudos demonstraram que a estimulação elétrica da medula espinal, realizada inicialmente de forma intradural, era capaz de proporcionar alívio significativo da dor, processo o qual passou a ser chamado de neuromodulação.

A neuromodulação é definida pela Sociedade Internacional de neuromodulação como a modificação da atividade neuronal por meio de aplicação de estímulos — elétricos ou químicos — em locais específicos do corpo. Com o avanço das

décadas, a neuromodulação consolidou-se como uma área promissora dentro das ciências médicas, sendo atualmente dividida em técnicas invasivas e não invasivas (Knotkova, 2021).

A EME é uma das técnicas mais tradicionais e amplamente utilizadas na neuromodulação. Trata-se de uma forma de eletroterapia que consiste no implante de eletrodos no espaço epidural da medula espinal, com a finalidade de estimular a coluna dorsal e modelar a função neuronal (Sun, 2021). O primeiro eletrodo utilizado foi desenvolvido com base no marcapasso cardíaco por Torresani et al., incorporando um fio de platina traçado inserido em uma matriz de filamento de Dracon, um tipo de fibra poliéster. O primeiro sucesso clínico da EME foi registrado em 1967 por Shealy et al., no tratamento da dor crônica. A estimulação medular espinal tem ganhado destaque no campo da neuromodulação, especialmente no manejo da dor, contando com fios e eletrodos aprimorados, geradores de pulsos remotos de última geração e uma variedade de padrões e programas de estimulação (Sun, 2021).

A EME evoluiu ao longo das últimas décadas, e atualmente engloba diversas modalidades terapêuticas adaptadas ao controle da dor crônica. As abordagens tradicionais baseiam-se em estimulação de baixa frequência (por exemplo, 40–70 Hz), que geram parestesia como mecanismo de alívio. Mais recentemente, surgiram tecnologias sem parestesia, como a estimulação de alta frequência (10 kHz) e a estimulação em modo *burst*, desenvolvidas para oferecer cobertura de dor lombar axial e radicular com mínimo desconforto ao paciente (Conger, 2020).

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática da literatura para avaliar a eficácia da estimulação da medula espinal (EME) no tratamento de pacientes com dor crônica refratária ao tratamento clínico convencional, em comparação com abordagens terapêuticas tradicionais, com foco nos desfechos de melhoria da qualidade de vida, redução da intensidade da dor, cessação ou início do uso de opioides, emprego de intervenções não farmacológicas e custos totais. Além disso, busca-se identificar lacunas na evidência atual, incluindo a necessidade de avanços tecnológicos para aprimorar a eficácia, durabilidade e acessibilidade da neuromodulação como alternativa terapêutica.

2 MÉTODOS

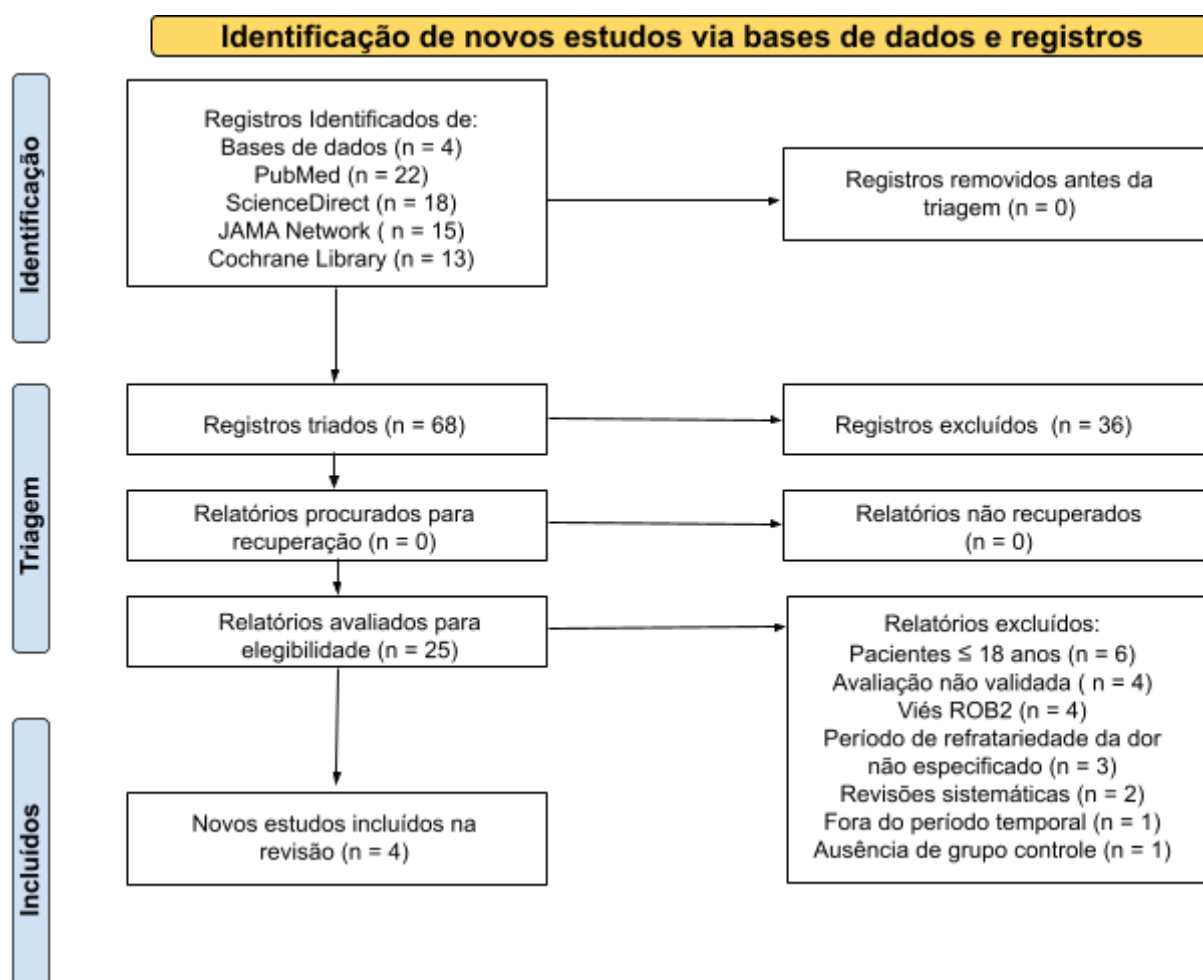
Este estudo consistiu em uma revisão sistemática da literatura, conduzida a partir de uma pergunta de pesquisa estruturada pela estratégia PICO. A população foi composta por pacientes adultos (≥ 18 anos) com dor crônica refratária, definida como dor persistente por pelo menos três meses e resistente aos tratamentos clínicos convencionais. A intervenção avaliada foi a estimulação da medula espinal, comparada tanto às terapias convencionais quanto ao placebo (estimulação simulada), quando aplicável. Os desfechos de interesse incluíram, como desfechos primários, a redução da intensidade da dor e a melhora da qualidade de vida, mensuradas por instrumentos de avaliação validados, e, como desfechos secundários, a cessação ou o início do uso de opioides, o emprego de intervenções não farmacológicas e os custos totais do tratamento. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos controlados não randomizados e estudos observacionais que compararam a estimulação da medula espinal às terapias convencionais e/ou ao placebo em adultos com dor crônica refratária. Foram considerados elegíveis apenas estudos publicados em língua inglesa nos últimos cinco anos. As buscas sistemáticas foram realizadas nas bases de dados PubMed, Cochrane Library, JAMA Network e ScienceDirect, utilizando as ferramentas de busca específicas de cada plataforma, com aplicação de filtros para tipo de estudo, período de publicação e idioma.

3 RESULTADOS

Durante a pesquisa nas bases de dados, foram identificadas 68 publicações relacionadas ao tema. Destas, 36 foram excluídas após a leitura do título e sete após a leitura do resumo, restando 25 estudos para análise detalhada do texto completo. A avaliação foi realizada por três revisores independentes. Entre os 25 estudos inicialmente incluídos, seis foram excluídos por envolverem pacientes abaixo da faixa etária mínima estabelecida; quatro foram excluídos por utilizarem instrumentos não validados para a mensuração da intensidade da dor e da qualidade de vida; outros quatro foram excluídos devido à presença de viés de interesse relacionado à influência da indústria, identificado por meio da ferramenta ROB2; três estudos não especificaram adequadamente o período de refratariedade

da dor; dois foram excluídos por se tratarem de revisões sistemáticas; um estudo foi excluído por estar fora do período temporal definido para a revisão; um foi excluído por comparar exclusivamente duas técnicas de estimulação medular elétrica (EME) entre si, sem grupo controle adequado; e um foi excluído por não atender aos critérios etários previamente estabelecidos. Após a análise individual, os estudos selecionados foram compartilhados entre os pesquisadores, que deliberaram conjuntamente sobre a inclusão final. Concluída essa etapa, iniciou-se a extração e análise dos desfechos previamente definidos nos seis estudos restantes. (**Figura 1**).

Figura 1. Fluxograma da seleção de artigos identificados através das bases de dados.



Adaptado de *The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews*, por Page et al., 2021, *BMJ*, 372, n71 (<https://doi.org/10.1136/bmj.n71>). **Fonte:** Autores (2025).

Os desfechos avaliados neste estudo — melhora da qualidade de vida, redução da intensidade da dor, cessação ou início do uso de opioides, emprego de intervenções não farmacológicas e custos totais — foram analisados com base em

estudos que utilizaram instrumentos de avaliação objetivos, como o *Short Form-36 Health Survey (SF-36)*, o *EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D)*, o *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)*, a Escala Visual Analógica (EVA), a Escala Numérica de Dor (*NRS – Numerical Rating Scale*) e o Questionário de Dor de McGill (*MPQ – McGill Pain Questionnaire*).

Os vieses relacionados ao financiamento pela indústria são significativos, uma vez que uma parcela considerável dos estudos incluídos neste levantamento é patrocinada por empresas do setor. Para além da exclusão de análises enviesadas, cada revisor utilizou a ferramenta ROB2 para avaliar, de forma independente, o risco de viés dos ensaios clínicos randomizados utilizados.

Dhruva et al. (2023) conduziram uma análise retrospectiva de eficácia comparativa, baseada em dados longitudinais médico-farmacêuticos de seguradoras de saúde dos EUA, com pareamento por escore de propensão (1:5). O estudo avaliou a eficácia clínica, utilização de recursos e custos da estimulação da medula espinal (EME) em comparação ao tratamento médico convencional (TMC) em adultos com dor crônica (FBSS, síndrome de dor regional complexa, dor crônica pós-cirúrgica e outras síndromes de dor), ao longo de dois anos de seguimento.

Os desfechos primários foram uso crônico de opioides e realização de injeções epidurais ou facetárias entre 1–12 e 13–24 meses. Desfechos secundários incluíram custos totais em saúde, complicações relacionadas ao dispositivo, revisões ou remoções da EME e utilização de serviços de saúde. No primeiro ano, a EME associou-se a maior probabilidade de uso crônico de opioides e a custos significativamente mais elevados, embora tenha reduzido a realização de procedimentos intervencionistas; no segundo ano, não houve diferenças significativas em intervenções não farmacológicas ou custos. Observou-se elevada taxa de eventos adversos, com complicações relacionadas ao dispositivo em 17,9% dos pacientes e necessidade de revisão ou remoção em 22,1% em dois anos.

Os autores concluíram que a EME não demonstrou redução sustentada no uso de opioides ou de intervenções não farmacológicas em comparação ao TMC, estando associada a maiores custos iniciais e a taxas relevantes de complicações. Apesar das limitações inerentes ao delineamento retrospectivo e ao uso de dados administrativos, o estudo fornece evidências de mundo real de longo prazo,

sugerindo benefício clínico limitado da EME para a maioria dos pacientes com dor crônica.

Hara et al. (2022) conduziram um ensaio clínico randomizado, crossover, placebo-controlado, de centro único e com quádruplo cegamento, envolvendo 50 pacientes com dor radicular crônica refratária após cirurgia lombar por doença degenerativa, previamente submetidos ao implante de estimulação da medula espinal (EME). O estudo comparou a EME em modo burst com estimulação placebo (inativa), em quatro períodos de três meses, em ordem randomizada.

O desfecho primário foi a variação do Oswestry Disability Index (ODI) 2.0 em relação ao basal. Desfechos secundários incluíram intensidade da dor em perna e costas (NRS), qualidade de vida (EQ-5D-3L), atividade física objetiva (acelerometria), eventos adversos, necessidade de revisões cirúrgicas e custo-efetividade. Não houve diferença estatisticamente significativa entre burst EME e placebo no desfecho primário (diferença média -1,3 pontos no ODI; IC95% -3,9 a 1,3; $p = 0,32$), nem nos desfechos secundários de dor, qualidade de vida ou atividade física, com diferenças abaixo dos limiares de importância clínica.

Eventos adversos foram observados em nove pacientes, incluindo complicações relacionadas ao dispositivo e infecções. Os autores concluíram que a EME em modo burst não demonstrou superioridade em relação ao placebo na melhora funcional, alívio da dor ou qualidade de vida em pacientes com dor radicular crônica pós-cirurgia lombar. Apesar do desenho metodologicamente robusto, limitações relacionadas ao crossover, ao efeito cirúrgico, ao cegamento e à generalização dos achados devem ser consideradas.

Petersen et al. (2022) realizaram um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, aberto e pragmático, envolvendo 216 pacientes com neuropatia diabética dolorosa (NDD) refratária. O estudo comparou a estimulação da medula espinal (EME) de alta frequência (10 kHz) associada ao tratamento médico convencional (TMC) versus TMC isolado, com o objetivo de avaliar o alívio da dor e a segurança da intervenção.

O desfecho primário foi a proporção de pacientes com $\geq 50\%$ de alívio da dor pela EVA, sem piora neurológica, aos três meses. Desfechos secundários incluíram

múltiplas escalas de dor, avaliação neurológica, qualidade de vida, parâmetros metabólicos e eventos adversos. Aos seis meses, a taxa de resposta foi significativamente maior no grupo EME + TMC em comparação ao TMC isolado (79% vs. 5%; $p < 0,001$), com redução média da dor de 76,3% no grupo EME + TMC, enquanto o grupo TMC não apresentou melhora clinicamente relevante. Benefícios adicionais foram observados em qualidade de vida e medidas neurológicas, sem impacto significativo nos níveis de HbA1c.

Apesar do delineamento aberto e do curto seguimento, os autores concluíram que a EME de 10 kHz associada ao TMC promove alívio substancial da dor e melhora funcional em pacientes com NDD refratária. O estudo fornece evidência clínica favorável para o uso da neuromodulação nesse contexto, embora sejam necessários dados de seguimento mais prolongado para confirmar a durabilidade dos efeitos.

Vu et al. (2022) realizaram um estudo de coorte retrospectivo, baseado em dados administrativos de 92 organizações de saúde dos Estados Unidos, abrangendo aproximadamente 200 milhões de pacientes, com o objetivo de avaliar a associação entre o implante de estimulação da medula espinal (EME) e o uso de terapia opioide de longo prazo (LOT) em pacientes com síndrome pós-laminectomia (PLS).

Foram incluídos adultos com diagnóstico de PLS, tratados entre 2015 e 2021, comparando-se pacientes submetidos à EME com aqueles sem EME, estratificados conforme o uso basal de opioides. Os desfechos primários foram a cessação da LOT em usuários crônicos e a não progressão para LOT em pacientes opioid-naive, avaliados até 12 meses de seguimento. Na análise univariada, não houve diferença significativa na manutenção do uso de opioides entre os grupos. Contudo, na análise multivariada, a EME associou-se a uma probabilidade discretamente maior de cessação da LOT em usuários crônicos (OR ajustado 0,93; IC95% 0,88–0,99) e a uma menor progressão para uso crônico entre pacientes inicialmente opioid-naive.

Apesar do grande tamanho amostral, o estudo apresentou limitações relevantes, incluindo o uso de dados administrativos sem informações clínicas detalhadas (dose de opioides, intensidade da dor ou adesão terapêutica), definições

indiretas de uso crônico de opioides, identificação diagnóstica por códigos e seguimento relativamente curto. Os autores concluíram que, na prática clínica real, a EME está associada a reduções modestas no uso crônico de opioides, sem evidência de cessação substancial da LOT, ressaltando a necessidade de estudos adicionais para esclarecer o impacto clínico da EME em pacientes com PLS.

O **quadro 1** apresenta uma síntese dos estudos selecionados com os nomes dos autores e o ano da publicação, desenho do estudo, população (n) e condição, tipo de intervenção, desfechos, resultados e tempo de acompanhamento.

Quadro 1. Caracterização e descrição dos artigos quanto aos autores, ano, desenho do estudo, população (n) e condição, intervenção, desfechos, resultados e tempo de acompanhamento.

Estudo (Autor, Ano)	Desenho do estudo	População (n, Condição)	Intervenção	Desfechos	Resultados	Acompanhamento
Dhruva et al. (2023)	Coorte retrospectivo	n=7560, dor crônica pós-cirúrgica	EME	Uso de opioide, intervenções não farmacológicas e custos totais	EME não reduziu o uso de opioides ou intervenções	2 anos
Hara et al. (2022)	ECR quádruplo cego	n=50, dor radicular pós-cirurgia lombar	EME burst	ODI	Diferença ODI -1,3 (p=32)	6 meses
Petersen et al. (2022)	ECR aberto	n=216, neuropatia diabética dolorosa refratária	10-kHz EME + TMC	Dor (EVA), exame neurológico, QoL (EQ-5D), HbA1c	79% respondedores com EME vs 5% TMC em 3 meses (P<0,001)	6 meses (crossover opcional)
Vu et al. (2022)	Coorte retrospectivo	n=552.937, síndrome pós laminectomia	EME	Cessação de opioides, novos usuários de opioides	Redução de novos usuários 7,0% vs 7,6%/ P=0,003 e cessação do uso OR 0,93; P=0,02	12 meses

EME (Estimulação de Medula Espinal); TMC (Tratamento Médico Convencional); ECR (Ensaio Clínico Randomizado); EVA (Escala Visual Analógica); EQ-5D (EuroQol 5-Dimensions); HbA1c (Hemoglobina Glicada); ODI (Oswestry Disability Index). HRQoL (Qualidade de vida relacionada à saúde) **Fonte:** Autores (2025).

4 DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática teve como objetivo avaliar a eficácia da Estimulação da Medula Espinal (EME) na dor crônica refratária comparada ao tratamento médico convencional (TMC). A análise crítica concentra-se nos achados de quatro estudos fundamentais recentes: Petersen et al. (2022), Hara et al. (2022), Dhruva et al. (2023) e Vu et al. (2022). A síntese desses dados revela uma importante contradição entre a eficácia observada em ensaios clínicos controlados para indicações específicas e a efetividade (ou falta dela) observada em estudos placebo-controlados e em grandes coortes de "mundo real". Esta discussão analisará criticamente esses achados, focando nos desfechos de dor, funcionalidade, uso de opioides, segurança e limitações metodológicas.

4.1 EFICÁCIA NA REDUÇÃO DA DOR E MELHORA FUNCIONAL: EME VS. TMC E PLACEBO

A eficácia da EME apresenta resultados robustos quando aplicada em populações altamente selecionadas e comparada ao tratamento convencional. O ensaio clínico randomizado (ECR) de Petersen et al. (2022) demonstra o melhor cenário possível para a terapia. Ao investigar pacientes com neuropatia diabética dolorosa (NDD) refratária, o estudo demonstrou que a associação de EME de 10 kHz ao TMC resultou em uma taxa de resposta impressionante: 79% dos pacientes alcançaram redução da dor $\geq 50\%$, contra apenas 5% no grupo de tratamento conservador isolado. A redução na Escala Visual Analógica (EVA) foi de 7,6 para 1,7 no grupo intervenção, confirmando a superioridade da EME em curto prazo — um achado que encontra respaldo em revisões sistemáticas da literatura, como a de Huygen et al. (2024), que também reportam benefícios superiores ao TMC em desfechos de dor e qualidade de vida.

No entanto, a interpretação desses benefícios sofre uma reviravolta quando confrontada com o rigoroso ECR quádruplo-cego de Hara et al. (2022). Ao contrário de Petersen et al. (2022) — que foi um estudo aberto —, Hara et al. (2022) compararam a EME (modo *burst*) contra um placebo (estimulação inativa) em pacientes com dor radicular pós-cirúrgica. O resultado foi de ausência de diferença estatisticamente significativa no desfecho primário de incapacidade (*Oswestry Disability Index*), bem como na intensidade da dor ou qualidade de vida.

Esse contraste sugere que grande parte do benefício observado em estudos abertos pode ser atribuída ao efeito placebo e à expectativa do paciente, uma limitação metodológica frequentemente apontada em revisões críticas como a Cochrane de O'Connell et al. (2021). Enquanto Petersen et al. (2022) sugerem uma ferramenta poderosa para NDD, Hara et al. (2022) alertam que, sem o controle do efeito placebo, a eficácia da neuromodulação pode ser superestimada.

4.2 IMPACTO NO USO DE OPIOIDES, ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE E EFEITOS ADVERSOS

Quando a análise migra dos ensaios clínicos para a prática de "mundo real", os dados de Dhruva et al. (2023) e Vu et al. (2022) lançam dúvidas sobre a utilidade da EME como estratégia de saúde pública, especialmente no que tange à redução de opioides.

Embora a EME seja frequentemente indicada como terapia "poupadora de opioides", Vu et al. (2022), em uma coorte retrospectiva de pacientes com síndrome pós-laminectomia, encontraram associações clinicamente irrelevantes. Houve apenas uma discreta redução na progressão para uso crônico em pacientes *opioid-naïve* (7% vs 7,6%) e uma probabilidade marginal de cessação em usuários prévios. De forma ainda mais contundente, Dhruva et al. (2023) observaram que, ao longo de dois anos, a EME não esteve associada à redução no uso de opioides; paradoxalmente, no primeiro ano, a intervenção foi associada a maiores chances de uso crônico. Tais achados de mundo real alinham-se às conclusões de revisões abrangentes (O'Connell et al., 2021), que falham em encontrar evidências robustas de desmame de opioides facilitado pela EME.

Além da ineficácia na redução de fármacos, Dhruva et al. (2023) destacam o impacto econômico e os riscos. Os custos totais no primeiro ano foram significativamente maiores no grupo EME (US\$ 5.531 mensais) comparados ao TMC (US\$ 2.250). As complicações também foram frequentes: 17,9% dos pacientes tiveram problemas relacionados ao dispositivo e 22,1% necessitaram de reintervenções ou remoção em dois anos. Esses dados corroboram os alertas de segurança presentes na literatura (Hara et al., 2022; O'Connell et al., 2021), que descrevem desde infecções até eventos neurológicos graves.

4.3 LIMITAÇÕES DOS ESTUDOS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS FUTURAS

A divergência entre os resultados de Petersen et al. (2022) e Hara et al. (2022) expõe a principal fragilidade da área: o cegamento. A dificuldade em mascarar a parestesia (ou a percepção do dispositivo) nos estudos abertos gera viés de performance. Além disso, Dhruva et al. (2023) e Vu et al. (2022), por serem estudos observacionais retrospectivos, dependem de bases de dados administrativas que carecem de especificidade clínica (como escores de dor precisos), embora ofereçam a vantagem de refletir a prática não selecionada. Outro fator de confusão é o financiamento da indústria, predominante em ensaios com resultados positivos como o de Petersen, enquanto estudos independentes ou revisões Cochrane (O'Connell et al., 2021) tendem a ser mais conservadores em suas conclusões.

4.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise integrada sugere que a EME não deve ser uma indicação rotineira para dor crônica inespecífica. Para subgrupos muito específicos e refratários, como a NDD avaliada por Petersen et al. (2022), a terapia demonstra potencial de alívio significativo e superior ao TMC em curto prazo. No entanto, os dados de Hara et al. (2022) questionam se esse alívio supera o efeito placebo em outras etiologias.

Somado a isso, os estudos de Dhruva et al. (2023) e Vu et al. (2022) evidenciam que, na prática de mundo real, a EME falha em reduzir o consumo de opioides e agrega custos e riscos substanciais. Portanto, a EME deve ser considerada uma terapia de "último recurso", indicada criteriosamente após falha de todas as abordagens conservadoras, e não como uma solução primária para desmame de opioides ou redução de custos em saúde.

5 CONCLUSÃO

Com base na análise crítica da literatura selecionada, concluímos que a Estimulação da Medula Espinal (EME) representa uma alternativa terapêutica valiosa, porém de complexa indicação, para o manejo da dor crônica refratária. Observa-se que a técnica oferece benefícios inegáveis em curto e médio prazos,

especialmente para subgrupos específicos como pacientes com neuropatias dolorosas e síndromes pós-cirúrgicas de difícil controle, proporcionando alívio da dor e melhora na qualidade de vida onde outras terapias falharam.

No entanto, é imperativo reconhecer que a superioridade da EME sobre o tratamento conservador não é absoluta. A discrepância entre os resultados promissores de estudos abertos e os dados mais modestos de ensaios controlados por placebo sugere que parte do efeito terapêutico pode estar atrelada à expectativa do paciente e ao efeito placebo, e não apenas à neuromodulação intrinsecamente. Além disso, a revisão evidenciou que a tecnologia, apesar de avançada, falha em cumprir uma de suas principais promessas na prática de mundo real: a redução consistente e duradoura do uso de opioides.

Considerando os elevados custos de implantação, a necessidade frequente de reintervenções e os riscos inerentes a um procedimento invasivo, entendemos que a EME não deve ser encarada como uma solução de primeira linha. Pelo contrário, ela deve ser posicionada como uma terapia de exceção, reservada para pacientes criteriosamente selecionados, verdadeiramente refratários e cientes das limitações do método.

Por fim, acreditamos que a consolidação definitiva da EME no arsenal médico depende de uma mudança na produção científica futura. Faz-se urgente a realização de estudos independentes da indústria, com seguimento de longo prazo e rigoroso controle de viés, para que possamos definir com precisão não apenas se a técnica funciona, mas para quem e por quanto tempo ela se mantém custo-efetiva e segura.

REFERÊNCIAS

- Conger, A., Burchell, C., Huang, R., Qureshi, H., & Shibani, A. (2020). The effectiveness of spinal cord stimulation for the treatment of axial low back pain: A systematic review with narrative synthesis. *Pain Medicine*, 21(11), 2699–2712. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa142>
- Dhruva, S. S., Kuntz, R., Ma, K. J., Chen, E. K., Krumholz, H. M., & Ross, J. S. (2023). Long-term outcomes in use of opioids, nonpharmacologic pain interventions, and total costs of spinal cord stimulators compared with conventional medical therapy for chronic pain. *JAMA Neurology*, 80(1), 18–29. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.4166>
- Hara, S., Miki, K., Naganuma, Y., Terashima, Y., Fujii, Y., Yato, Y., & Nakano, M. (2022). Effect of spinal cord burst stimulation vs placebo stimulation on disability in patients with chronic radicular pain after lumbar spine surgery: A randomized clinical trial. *JAMA*, 328(15), 1506–1514. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.18231>
- Huygen, F. J. P. M., Rigoard, P., Smith, H. R., Lempereur, P., Tiede, L., & Deer, T. (2024). Spinal cord stimulation vs medical management for chronic back and leg pain: A systematic review and network meta-analysis. *JAMA Network Open*, 7(11), e2444608. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.44608>
- Knotkova, H., Bedder, M., Brown, K. A., Chaudhari, S., Chopra, P., Duarte, R. V., Falowski, S., Jain, S., Leong, M. S., Linderoth, B., Mekhail, N., Nair, S., Slavin, K. V., Smet, I. D., Stucker, S., Tandon, A., Tolba, R., Verrills, P., Vissers, K., ... Zyl, H. V. (2021). Neuromodulation for chronic pain. *The Lancet*, 397(10289), 2111–2124. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00794-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00794-7)
- O'Connell, N. E., Marinho, J., & Armijo-Olivo, S. (2021). Implanted spinal neuromodulation interventions for chronic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(12), CD013756. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013756.pub2>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*, 372, n71.
- Petersen, E. A., Isagholian, B., & Hunter, C. W. (2021). Effect of high-frequency (10-kHz) spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: A randomized clinical trial. *JAMA Neurology*, 78(6), 687–698. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.0538>

Ringkamp, M., Dougherty, P. M., & Raja, S. N. (2018). Anatomy and Physiology of the Pain Signaling Process. ***Essentials of Pain Medicine*** (pp. 3-10.e1).

Shealy, C. N., Mortimer, J. T., & Reswick, J. B. (1967). Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. ***Anesthesia and analgesia***, 46(4), 489–491.

Sun, L., Tian, Y., Wang, T., Zhang, S., Li, Y., & Wang, Y. (2021). Spinal cord stimulation and treatment of peripheral or central neuropathic pain: Mechanisms and clinical application. ***Neural Plasticity***, 2021, 5607898. <https://doi.org/10.1155/2021/5607898>

Vu, T.-N., Vahidy, F., Takaoka, A., Nguyen, K., Kim, Y., & Sheth, S. A. (2022). Association of spinal cord stimulator implantation with persistent opioid use in patients with postlaminectomy syndrome. ***JAMA Network Open***, 5(1), e2145876. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.45876>

ANEXOS

Diretrizes de formatação para submissão na *Clinical Anatomy*

As diretrizes de formatação para a revista *Clinical Anatomy*, publicada pela Wiley, são baseadas em um processo de submissão simplificado chamado *Free Format Submission*, que permite maior flexibilidade na formatação inicial do manuscrito, com ajustes realizados pelo tipógrafo após aceitação.

1. Formato geral do Manuscrito

- **Arquivo editável:** O manuscrito deve ser enviado em formato editável, como Microsoft Word (.doc ou .docx) ou LaTeX (neste caso, envie um PDF para revisão inicial, mas forneça os arquivos-fonte .tex após aceitação).
- **Figuras e tabelas:** Podem ser incluídas no mesmo arquivo do texto ou enviadas separadamente, conforme preferência do autor.
- **Estilo de referência:** A revista utiliza o estilo APA (American Psychological Association, edição atual). No entanto, com o *Free Format*, os autores não precisam formatar as referências inicialmente; isso será ajustado pelo tipógrafo após aceitação.
- **Nomenclatura anatômica:** Para humanos, siga os termos da Terminologia Anatômica (International Federation of Associations of Anatomy). Para animais, siga as diretrizes da World Association of Veterinary Anatomists (WAVA), incluindo Nomina Anatomica Avium (1982) para aves. Para taxonomia, use o International Code of Zoological Nomenclature (ICZN), com novos nomes registrados no ZooBank.
- **Ortografia:** Use o padrão do Webster's International Dictionary (edição atual) para termos não técnicos.

2. Estrutura do Manuscrito

Embora a revista aceite formatos flexíveis, o manuscrito deve conter os elementos padrão de uma revisão sistemática, organizados de forma lógica. Sugere-se incluir:

- Página de título:
 - Título do artigo.
 - Nomes completos dos autores, afiliações e ORCID iD do autor correspondente.
 - Endereço de correspondência e e-mail.
 - Resumo: Um resumo estruturado (geralmente até 250 palavras), incluindo objetivo, métodos, resultados e conclusões.
 - Palavras-chave: 3-5 palavras-chave relevantes.
- Corpo do texto: Para revisões sistemáticas, inclua:
 - Introdução: Contexto, justificativa e objetivo da revisão.
 - Métodos: Descrição detalhada do protocolo (ex.: PRISMA), bases de dados, critérios de inclusão/exclusão, estratégia de busca e avaliação de qualidade.
 - Resultados: Síntese dos achados (qualitativa e/ou quantitativa, se aplicável).
 - Discussão: Interpretação dos resultados, limitações e implicações clínicas.
 - Conclusão: Resumo dos principais achados e recomendações.
- Referências: Liste todas as referências citadas, seguindo o estilo APA (ajustado pelo tipógrafo, se necessário).

- Agradecimentos: Inclua agradecimentos a doadores de corpos, se aplicável (ver seção de ética abaixo).
- Declarações éticas e conflitos de interesse: Declare aprovações de comitês de ética, consentimento informado e conflitos de interesse (ou ausência deles).
- Legendas de figuras e tabelas: Devem ser autoexplicativas, com título curto e descrição de símbolos/abreviaturas.

3. Figuras e Tabelas

- Formatos aceitáveis:
 - Figuras: TIFF (.tif) ou EPS (.eps).
 - Apenas imagens: 300 DPI.
 - Imagens com texto/linhas: 600 DPI.
 - Gráficos/linhas: 1200 DPI (preferencialmente em formato vetorial, como EPS ou PDF).
 - Para figuras coloridas, use o formato CMYK (padrão para impressão).
 - Figuras em 72 DPI ou formatos como GIF, JPEG ou PNG não são aceitos para publicação.
- Tabelas: Incluídas no arquivo do manuscrito ou separadamente, em formato editável.
- Orientações específicas para imagens:
 - Para imagens de corte transversal (ex.: TC/RM), use a visão clínica padrão: posterior na parte inferior, anterior na superior (perspectiva de visão inferior).
 - Siga as práticas éticas da International Federation of Associations of Anatomists (IFAA) para imagens de cadáveres (Cornwall et al., 2024).
 - Inclua barras de magnificação em micrografias (luz ou eletrônica).
 - Legendas devem ser em fonte *sans-serif, 10 pt*, com seções de figuras designadas por letras minúsculas (ex.: a, b, c).
 - Resumo gráfico (opcional): A revista incentiva a submissão de um resumo gráfico, que será exibido online. Escolha uma imagem existente do artigo e forneça um resumo de 2-3 frases (máximo de 500 caracteres com espaços) resumindo os principais achados.

4. Requisitos Éticos

- Consentimento informado: Para estudos com sujeitos humanos, inclua uma declaração de que o consentimento informado foi obtido e que o estudo foi aprovado por um comitê de ética (com data e número de aprovação).
- Uso de tecidos humanos/cadáveres:
 - Declare a origem dos tecidos (ex.: nome do programa de doação de corpos) e se houve consentimento informado.
- Inclua um agradecimento aos doadores de corpos, conforme modelo: “The authors wish to sincerely thank those who donated their bodies to science so that anatomical research could be performed. Results from such research can potentially improve patient care and increase mankind’s overall knowledge. Therefore, these donors and their families deserve our highest gratitude.”
- Estudos com animais: Declare conformidade com diretrizes nacionais/internacionais e descreva procedimentos anestésicos/cirúrgicos para minimizar sofrimento.
- Conflitos de interesse: Declare quaisquer conflitos ou a ausência deles.

- Mudanças de nome de autor: Caso um autor deseje alterar seu nome após publicação (ex.: por motivos de identidade de gênero, casamento, divórcio), a Wiley atualizará o artigo sem notificar os coautores ou publicar uma nota de correção, para proteger a privacidade.

5. Processo de Submissão

- Plataforma: Submissões devem ser feitas via Research Exchange (ReX) em [submission.wiley.com](https://www.submission.wiley.com). Para manuscritos iniciados antes de 16 de novembro de 2022, use o Manuscript Central.
- ORCID iD: O autor correspondente deve fornecer um ORCID iD.
- Cover Letter: Inclua uma carta de apresentação confirmando que o manuscrito é original, não foi publicado ou está sob consideração em outro lugar, e que todos os autores aprovaram a submissão.
- Taxas: Não há taxas de submissão. Custos de publicação em cores, se aplicável, são cobrados do autor, salvo se considerados essenciais pelos editores.

6. Outras Considerações

- Plágio: A revista verifica plágio e rejeita manuscritos com conteúdo duplicado ou sem citação adequada.
- Revisão por pares: Usa modelo de revisão cega simples (single-anonymized).
- Mudanças de autoria: Para adicionar/remover autores, todos devem concordar, e um formulário específico (Request for Changes to a Journal Article Author List Form) deve ser preenchido.
- Publicação de dados: Inclua uma Data Availability Statement para artigos de pesquisa original, conforme política da Wiley.

7. Notas Específicas para Revisões Sistemáticas

- Diretrizes PRISMA: Siga as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para estruturação e relato (ver Liberati et al., PLoS Med, 2009; 6:e1000100).
- Comprimento: Não há limite estrito de palavras, mas seja conciso. Revisões sistemáticas extensas geralmente variam de 3 a 15 páginas de jornal (950 palavras/página). (<https://anatomypubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ase.1856>)
- Referências: Evite incluir resultados não publicados ou comunicações pessoais na lista de referências, mas mencione-os no texto, se necessário.

● Exemplo de Citação no Estilo APA (pós-aceitação):

- McMenamin, P. G., Quayle, M. R., McHenry, C. R., & Adams, J. W. (2014). The production of anatomical teaching resources using three-dimensional (3D) printing technology. *Anatomical Sciences Education*, 7, 479–486.

● Resumo para Submissão Inicial:

Com o *Free Format Submission*, você pode enviar o manuscrito em qualquer formato editável, com figuras/tabelas inclusas ou separadas, sem se preocupar com formatação rigorosa de referências ou layout. Concentre-se em:

- Estrutura clara (título, resumo, corpo, referências).
- Conformidade com nomenclatura anatômica e diretrizes éticas.

- Imagens de alta qualidade (TIFF/EPS, 300-1200 DPI, CMYK para cores).
 - Declarações de ética, consentimento e conflitos de interesse.
- Após aceitação, a Wiley ajustará o formato para publicação.