

Síndrome Dolorosa Regional Complexa: Tratamento Farmacológico

*Amaury Sanches de Oliveira **

Não há, até o momento, um algoritmo de tratamento para Síndrome Dolorosa Complexa Regional (SDCR) que seja consenso entre as diversas sociedades envolvidas em seu estudo e controle¹.

Esquemas medicamentosos variam grandemente e podem incluir antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, opióides, bloqueio simpático nervoso e tratamento psicológico.

O objetivo maior do tratamento deve ser, durante todo o tempo, o retorno do membro afetado à sua função normal. Primeiramente, deve-se conseguir a dessensibilização e a superação do medo de mover o membro acometido, permitindo que o membro seja tocado e movimentado. Esta fase deve ser seguida de fortalecimento isométrico, carga de stress e condicionamento aeróbico geral. Terapêutica psicológica pode ser necessária em caso de superproteção, medo do movimento, inferências irracionais ou estados psiquiátricos associados tais como depressão¹.

Tratamento Farmacológico

Os fármacos utilizados no tratamento da SDCR seguem os preconizados nas neuropatias em geral e podem ser divididos em fármacos de primeira linha, fármacos de segunda linha e fármacos “além da segunda linha”. As recomendações para tratamento com fármacos de primeira linha são feitas com um alto grau de confiabilidade porque derivam de resultados consistentes de múltiplos estudos randomizados e da experiência clínica. Recomendações para o uso de fármacos da segunda linha são feitas com moderado grau de confiança de que estes tratamentos podem ser efetivos em determinadas circunstâncias quando pacientes não obtiveram alívio adequado com fármacos de primeira linha, isolados ou em combinação.

* Prof. Dr. Responsável pelo CET Integrado de Campinas / Maternidade de Campinas

Fármacos de Primeira Linha

- **Gabapentina:** deve ser introduzida em baixas doses para diminuição de efeitos colaterais e, conseqüentemente, aumentar a adesividade ao tratamento. Iniciar com doses entre 100 e 300mg em dose única ao deitar ou de 100 a 300mg, 3 vezes ao dia, e então titulada a cada sete dias, em média, com acréscimos de 100 a 300mg, conforme tolerabilidade. O fracionamento da dose ao longo do dia muitas vezes é limitado pela sonolência diurna. A dose diária total de gabapentina a ser atingida que demonstra benefício no tratamento varia em torno de 1.800mg.d⁻¹, conforme tolerabilidade. O *FDA (Food Drug Administration)* aprovou para neuralgia pós-herpética até 3.600 mg.d⁻¹. Se apenas um alívio parcial da dor for alcançado com o uso de 1.800 mg.d⁻¹, acréscimos podem ser feitos até uma dose de 3.600 mg.d⁻¹, habitualmente na forma de 1.200mg, 3 vezes ao dia, conforme tolerabilidade. A dosagem final pode ser determinada tanto pelo alívio completo da dor como pela existência de efeitos colaterais persistentes e incapacitantes^{1,2}.
- **Adesivo de lidocaína 5%:** preparação de uso tópico não disponível comercialmente no Brasil. Em pacientes com função hepática normal, níveis séricos do fármaco são mínimos e não há acúmulo com dose programada para “12h on – 12h off”. O tratamento com adesivo de lidocaína 5% consiste na aplicação de no máximo 3 adesivos por dia por no máximo 12 horas, com a aplicação do adesivo diretamente na área de maior dor. Titulação de adesivos de lidocaína a 5% não é necessária e a tentativa terapêutica deve perdurar por pelo menos duas semanas¹.
- **Analgésicos opióides:** inúmeros analgésicos opióides de curta e longa duração estão disponíveis. Diversas opiniões existem a respeito do uso de opióides na dor neuropática. Autores que preconizam seu uso recomendam iniciar com um opióide de curta ação em doses equipolentes à administração oral de 5 a 15mg de morfina a cada 4 horas. Os analgésicos opióides comumente utilizados incluem oxicodona apenas e hidrocodona e oxicodona em conjunto com paracetamol, dipirona ou antiinflamatórios não hormonais. Após 1 a 2 semanas de tratamento, a dose diária total pode ser convertida à dose equipotente de um analgésico opióide de longa duração como morfina de liberação controlada, oxicodona de liberação controlada, fentanil transdérmico, levorfanol ou metadona. Acesso limitado aos opióides de curta ação pode ser necessário na forma de doses de escape até um controle adequado da dor quando da troca de analgésico opióide de curta para longa duração. Esta conversão de fármacos pode levar de 1 a 2 semanas. Uma vez que o paciente esteja recebendo dose estável de opióide de longa duração, pode ser necessário de 4 a 6 semanas para controle de dor e restabelecimento de função. Há que se considerar uma modificação no tratamento caso haja uma redução da dor sem melhora da função do membro afetado¹. O fato desta forma de dor estar presente em pacientes jovens e sem muitas perspectivas de alta do tratamento por recidiva completa do quadro álgico nos impõe muito bom senso quanto à introdução ou não desta classe de fármacos. Deve-se sempre lembrar que não há consenso na prescrição de opióides na dor neuropática e estes devem ser considerados como última opção³.
- **Tramadol:** é um inibidor de recaptação de noradrenalina e serotonina cuja maior parte de metabólitos é agonista de receptor opióide. Deve ser introduzido em baixas doses inicialmente, para diminuir a incidência de efeitos colaterais e aumentar a adesividade ao trata-



mento. A dose máxima preconizada é de 100mg 4 vezes ao dia, e de 300mg divididos ao longo do dia em se tratando de pacientes idosos com mais de 75 anos de idade¹.

- **Antidepressivos Tricíclicos (ADTs):** o paciente deve estar ciente de que os antidepressivos tricíclicos têm efeito analgésico comprovado independente de seu efeito antidepressivo. Para diminuir efeitos adversos e aumentar a aderência ao tratamento, os ADTs devem ser iniciados em baixas doses, de 10 a 25mg em dose única e então, acréscimos de 10 a 25mg a cada 3 a 7 dias conforme tolerabilidade. Embora os efeitos analgésicos dos ADTs ocorram em doses menores que as necessárias para o efeito antidepressivo, não há evidências que comprovem tal fato. Os ADTs devem ser titulados até uma dosagem entre 75 e 150mg por dia conforme tolerabilidade. Um manejo adequado de ADTs demora em média 6 a 8 semanas¹.

Fármacos de Segunda Linha

- **Outros anticonvulsivantes:** existem evidências científicas e aprovação do *FDA* para o uso de lamotrigina na neuropatia por HIV, na neuropatia diabética, na dor de origem central pós-AVC, assim como em subgrupos de pacientes com lesão parcial de medula. Não é considerada como medicação de primeira linha pela necessidade de introdução lenta e cuidadosa bem como pelo risco de *rush* cutâneo grave e até síndrome de *Stevens-Johnson*. A carbamazepina tem seu uso aprovado pela *FDA* e cientificamente bem estabelecido na neuralgia do trigêmeo. Existem evidências de efeitos benéficos da carbamazepina na neuropatia diabética. Assim como com a lamotrigina, com a carbamazepina também há risco o de síndrome de *Stevens-Johnson*. Estes fármacos estão indicados quando o paciente não respondeu bem à gabapentina¹.
- **Outros antidepressivos:** resultados clínicos indicam que bupropiona, citalopram, paroxetina e venlafaxina podem ser recomendados para o paciente que não teve resposta adequada com o uso de nortriptilina ou outro antidepressivo tricíclico¹. Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina apresentam uma gama menor de efeitos colaterais, contudo não são tão eficazes, sendo o NNT da paroxetina de 2.9 e do citalopram de 7.7, contra um NNT de 2.0 para amitriptilina³.

Outros Fármacos e Técnicas

Outros fármacos têm sido usados de acordo com experiências clínicas, porém com resultados de ensaios clínicos inconsistentes até o presente momento. Nesta categoria estão incluídas a capsaicina, a clonidina, o dextrometorfano e a mexiletina. Da mesma forma incluem-se os antiinflamatórios não hormonais (AINHs), os corticóides, os antioxidantes, a reserpina, a calcitonina, a guanetidina, o bretílio, a fentolamina, a dexmedetomidina e a adenosina^{1,4-6}.

Diversos estudos têm sugerido uma possível eficácia dos AINHs para alguns dos sintomas da SDCR. Apoiando esta teoria, trabalhos evidenciaram elevação de interleucinas (IL8) e receptor de fator de necrose tumoral I/II, porém ainda faltam estudos melhor controlados⁵. Seja como for, a *IASP* (International Association for the Study of Pain), inclui os AINHs como tratamento que deve ser considerado, sobretudo quando da fase inicial da SDCR, onde há manifestação precoce de sinais inflamatórios³.

Corticosteróides são conhecidos por aliviarem dor neuropática em modelos animais⁷ e diversos trabalhos têm conseguido reproduzir os resultados a longo prazo³. Christensen e colaboradores



estudaram 23 pacientes e demonstraram que 30mg.d⁻¹ de prednisona oral foi significativamente melhor que placebo⁸.

Os agentes antioxidantes como vitamina C e dimetil sulfoxide têm reduzido significativamente os sintomas inflamatórios na SDCR sem, contudo promover um alívio significativo da dor³.

Quando a dor é independente do estímulo, o tratamento deve se voltar para os mecanismos principais de sensibilização do aferente primário somatosensitivo, como, bloqueadores de canais iônicos, simpatectomia ou medicamentos que facilitem o mecanismo inibitório medular, como as drogas opióides e a clonidina. Os bloqueadores dos canais iônicos podem ser considerados as drogas de escolha nestes casos. Desta forma os antidepressivos tricíclicos (ADTs), a gabapentina são bem indicadas.

A clonidina pela via peridural e pela via intratecal tem sido indicada na SDCR refratária aos tratamentos convencionais^{9,10}.

Classicamente os bloqueios regionais são de grande apoio ao tratamento, porém atualmente são indicados apenas se houver dor mantida pelo simpático (DMS), além de serem indicados, principalmente, para redução dos sintomas dolorosos e possibilitar a fisioterapia para a reabilitação funcional. Estudo retrospectivo demonstrou também que o bloqueio do gânglio estrelado em pacientes com história prévia de SDCR diminuiu significativamente a recorrência do síndrome. Promove alívio da dor quando mantida pelo simpático e acredita-se atualmente que atue em fibras sensitivas e somáticas aferentes. O bloqueio ganglionar simpático também promove alívio dos sintomas quando não há dor mantida pelo simpático, contudo, sem mecanismo claro de ação. Acredita-se na sua atuação sobre fibras de inervação somática.

Os procedimentos como a simpatectomia química ou cirúrgica, por radiofrequência têm respostas variadas, sendo indicados naqueles pacientes cuja resposta aos bloqueios anestésicos tenham sido boas, porém com recidiva. Muitas vezes há recidiva, mesmo após a simpatectomia⁴, além do risco do desenvolvimento da neuralgia pós simpatectomia¹¹.

Entre as inúmeras técnicas de bloqueio simpático destaca-se: bloqueio ganglionar simpático, infusão venosa de fentolamina ou lidocaína, bloqueio venoso regional com lidocaína, clonidina, dexmedetomidina, bretílio, corticóides, guanetidina e reserpina. A guanetidina e a reserpina já foram bem empregadas, mas vários trabalhos contestam sua efetividade. A fentolamina é um fármaco de ação antagonista alfa 1-adrenérgica, serotoninérgica, histaminérgica, colinérgica, além de propriedades de anestésico local, porém sem estudos confiáveis sobre sua efetividade⁴; e útil no diagnóstico do DMS.

A injeção intravenosa de lidocaína tem sido utilizada há anos nas clínicas de dor e é uma técnica promissora pela facilidade do seu emprego e pelos seus resultados no alívio das dores neuropáticas, embora os resultados ainda sejam discutidos¹².

Quando se obtém bons resultados com os anestésicos locais intravenosos pode-se indicar a mexiletina via oral, mas que não tem demonstrado convincentemente a sua eficácia.

A anestesia venosa regional (AVR) com lidocaína 1% associada ou não à betametasona no tratamento da SDCR tem se mostrado eficaz. Reduz a dor, a contratura músculo esquelética, facilitando o manuseio do membro durante a fisioterapia¹³.

A clonidina na dose de 1µg.kg⁻¹ tem mostrado bons resultados no alívio da dor neuropática, durante e após a desinsuflação do garrote, o que mostra os efeitos periféricos da droga¹⁴.

A dexmedetomidina, um novo alfa 2-agonista mais potente que a clonidina, traz novas perspectivas para o tratamento da dor neuropática, embora poucos estudos tenham sido publicados a este respeito⁴.

Na forma transdérmica, tópica, obteve-se recentes avanços com formulações de cetamina, amitriptilina, isoladas ou em combinação, nas concentrações de 1% e 2% respectivamente. Con-

concentrações plasmáticas destes fármacos foram minimamente ou nada detectadas, bem como não foram detectados metabólitos ou agentes ativos metabolizados, indicando, desta forma, ausência de efeito sistêmico. Resultados mais consistentes, contudo, foram obtidos com os fármacos associados na concentração de amitriptilina a 4% e cetamina a 2%, tendo-se conseguido a redução da intensidade da dor em 46% com formulação de maior concentração contra 26% da formulação de menor concentração e de 19% com o placebo¹⁵.

O uso da calcitonina intradérmica ou por via nasal não mostrou melhora do sintoma álgico⁴. Outros compostos bifosfonados, como clodronato e alendronato, foram usados por via endovenosa e demonstraram significativa melhora do processo de reabsorção óssea que acompanha tal síndrome, resultando em melhora dos movimentos ativos e da função motora⁶.

Quando está presente a dor evocada por estímulos, o tratamento deve mirar na sensibilização central. É sabido que os receptores N-metil D-Aspartato (NMDA) estão envolvidos na sensibilização central e vários são os estudos que mostram clinicamente os efeitos analgésicos do uso de antagonistas dos receptores NMDA, como a amantadina e a cetamina. A inexistência de numerosos estudos bem controlados e a presença de efeitos colaterais como alucinações, sonhos vívidos, distúrbios da visão e audição, são empecilhos para o uso destes fármacos de forma mais enfática³; mas há dois estudos com alto grau de confiança que descrevem alívio das dores de pacientes que foram refratárias aos tratamentos normalmente preconizados¹⁶.

A neuromodulação, com cateteres implantáveis na medula espinhal tem atualmente seu emprego aumentado na SDCR intratável, o que inclui estimulação de nervos periféricos, da medula espinhal e do tálamo. O mecanismo apesar de inibir o tônus vascular simpático seria devido aos estímulos inibitórios espinhais e supra-espinhais no sistema GABA, pois também ocorrem em indivíduos simpatectomizados¹⁷.

A acupuntura tem demonstrado em experiências de laboratório que, alivia dores neuropáticas como a hiperalgesia térmica; alivia dores inflamatórias de artrites induzidas e que estes efeitos seriam mediados por receptores medulares adrenérgicos alfa 2^{18,19}.

Embora não haja estudos clínicos bem elaborados sobre o assunto, faz sentido o seu emprego na SDCR tipo I, considerando-se que raramente apresenta efeitos indesejáveis²⁰, e que os pacientes que já estão, quase sempre, com excesso de medicamentos.

Pode-se concluir que o tratamento da SDCR tipo I deve ser baseado no diagnóstico e avaliação, em imediata e agressiva abordagem terapêutica, farmacológica e fisioterápica, em reavaliações freqüentes aos quais acrescenta-se a perseverança tanto do médico como do paciente, que deve ser informado das dificuldades a serem enfrentadas.

Referências Bibliográficas

1. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC et al – Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol*, 2003;60:11:1524-34.
2. Raja SN and Haythomthwaite JA – Combination therapy for neuropathic pain – which drugs, which combination, which patients? *N Engl J Med*, 2005;352:13.
3. Ribbers GM, Geurts AC, Stam HJ et al – Pharmacologic treatment of complex regional pain syndrome I: a conceptual framework. *Arch Phys Med Rehabil*, 2003;84:141-146.
4. Cordon FCO, Lemonica L – Complex regional pain syndrome: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnostic tests and therapeutic proposals. *Rev Bras Anestesiol*, 2002;52:5:618-627.
5. Schinkel C, Gaertner A, Zaspel J et al – Inflammatory mediators are altered in the acute phase of posttraumatic complex regional pain syndrome. *Clinical Journal of Pain*, 2006; 22:3:235-239.
6. Rowbotham, MC – Pharmacologic management of complex regional pain syndrome. *Clinical Journal of Pain*,



- 2006;22:5:425-429.
7. Bennet GJ. Scientific basis for the evaluation and treatment of RSD/CRPS syndromes: laboratory studies in animals and man. In: Max M. Editor. Pain 1999 – an updated review. Seattle: IASP Pr; 1999, p331-9.
 8. Wilder RT – Management of pediatric patients with complex regional pain syndrome. *Clinical Journal of Pain*. 2006; 22:5:443-448.
 9. Rauck RL, Eisenach JC, Jackson K et al – Epidural clonidine treatment for refractory reflex sympathetic dystrophy. *Anesthesiology*, 1993;79:1163-9.
 10. Kaber AA, Hardy AJ – Long-term use of subarachnoid clonidine for analgesia in refractory reflex sympathetic dystrophy. *Reg Anesth*, 1996;21:249-52.
 11. Raja SN, Grabow TS – Complex regional pain syndrome I (reflex sympathetic dystrophy) *Anesthesiology*, 2002;96:1254-60.
 12. Dirks J, Fabricius P, Petersen KL et al – The effect of systemic lidocaine on pain and secondary hyperalgesia associated with the heat/capsaicin sensitization model in healthy volunteers. *Anesth Analg*, 2000;91:967-72.
 13. Toda K, Murreshige H, Asou T – Intravenous regional block with lidocaine for the treatment of complex regional pain syndrome. *Clin J Pain*, 2006;22:2:222-224.
 14. Reubem SS, Steinberg RB, Madabhushi L et al – Intravenous regional clonidine in the management of sympathetically maintained pain. *Anesthesiology*, 1998;89:527-30.
 15. Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J et al – *Anesthesiology*, 2005;103:1:140-146.
 16. Hocking G, Cousin M – Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. *Anesth Analg*, 2003;97:6:1-14.
 17. Kemler MA, Barendse GA, Van Kleef M et al – Pain relief in complex regional pain syndrome due to spinal cord stimulation does not depend on vasodilation. *Anesthesiology*, 2000;92:1653-60.
 18. Acupoint stimulation with diluted bee venom (apipuncture) alleviates thermal hyperalgesia in a rodent of collagen-induced arthritis model: involvement of spinal alpha2-adrenoceptors. *Pain*, 2004;5:6:297-303.
 19. Antinociceptive effect and the mechanisms of bee venom acupuncture on inflammatory pain the rat model of collagen-induced arthritis: mediation by alpha2-adrenoceptors. *Brain Research*, 2006;305:1073-1074.
 20. Spacey A, Kress HG – Acupuncture and reflex sympathetic dystrophy. *Schmerz*, 1997;11:1:20-3

