

Síndrome Dolorosa Complexa Regional: Epidemiologia, Fisiopatologia, Manifestações Clínicas, Testes Diagnósticos e Propostas Terapêuticas *

Complex Regional Pain Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, Diagnostic Tests and Therapeutic Proposals

Francisco Carlos Obata Cordon ¹, Lino Lemonica TSA ²

RESUMO

Cordon FCO, Lemonica L - Síndrome Dolorosa Complexa Regional: Epidemiologia, Fisiopatologia, Manifestações Clínicas, Testes Diagnósticos e Propostas Terapêuticas

Justificativa e Objetivos - A Síndrome Dolorosa Complexa Regional (SDCR), assim denominada a partir de 1994 pelo Consenso da Associação Internacional para o Estudo da Dor (AIED) e anteriormente denominada de várias formas, tais como Distrofia Simpático Reflexa, Causalgia, Algodistrofia ou Atrofia de Sudeck, é uma doença cuja compreensão dos limites clínicos, fisiopatologia e implicações de patogenia ainda é pobre. Disto resulta a enorme insatisfação não só para os pacientes como para os profissionais da saúde quanto aos métodos terapêuticos atualmente disponíveis. O objetivo deste trabalho é rever a literatura e atualizar um conjunto de informações com o intuito da melhor compreensão desta importante síndrome dolorosa.

Conteúdo - Este é um trabalho de revisão da literatura nos diversos aspectos da SDCR, com ênfase em suas causas, definição e taxonomia, fisiopatologia, características clínicas, testes diagnósticos e propostas de tratamentos mais recentes.

Conclusões - Poucos são os estudos controlados adequadamente, encobertos e aleatórios, publicados com grandes amostras, havendo muitas dúvidas sobre esta doença. Desta forma, ainda há enorme empirismo na sua terapêutica, e os resultados obtidos são insatisfatórios.

UNITERMOS - DOR, Crônica: síndrome dolorosa complexa regional

SUMMARY

Cordon FCO, Lemonica L - Complex Regional Pain Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, Diagnostic Tests and Therapeutic Proposals

Background and Objectives - The term Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) was adopted as from 1994 by the International Association for Study of Pain (IASP) Consensus. It previously referred to by several other names, such as Reflex Sympathetic Dystrophy, Causalgia, Algodystrophy or Sudeck's Atrophy, and is a disease where the understanding of clinical limits, pathophysiology and pathogenic implications is still very poor. Thus resulting in disappointment both for patients and for health professionals with regard to currently available therapies. This study aimed at reviewing the literature and updating information to improve the understanding of this severe painful syndrome.

Contents - This study is a literature review of several CRPS aspects, with emphasis in its causes, definition and taxonomy, pathophysiology, clinical characteristics, diagnostic tests and most recent therapies.

Conclusions - There are few well controlled, double blind and randomized CRPS studies with large samples, and there are still several questions about this disease. The treatment is usually empirical and the patient outcome is poor.

KEY WORDS - PAIN, Chronic: complex regional pain syndrome

INTRODUÇÃO

A Síndrome Dolorosa Complexa Regional (SDCR), assim designada atualmente, é uma entidade que traz grande

angústia, não só para o paciente pelo quadro algíco incapacitante como também para os profissionais de saúde. Estes, limitados em sua abordagem, uma vez que a fisiopatologia da SDCR não está totalmente esclarecida, têm grande dificuldade em obter resultados positivos no tratamento. O objetivo deste trabalho é rever a literatura e atualizar um conjunto de informações com o intuito de melhor compreender esta importante síndrome dolorosa.

* Recebido do (**Received from**) Serviço de Terapia Antálgica e Cuidados Paliativos do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB - UNESP), Botucatu, SP

1. ME₃ do CET/SBA do Departamento de Anestesiologia, Serviço de Terapia Antálgica e Cuidados Paliativos, da FMB - UNESP

2. Professor Assistente Doutor do CET/SBA do Departamento de Anestesiologia, Responsável pelo Serviço de Terapia Antálgica e Cuidados Paliativos da FMB - UNESP

Apresentado (**Submitted**) em 05 de novembro de 2001
Aceito (**Accepted**) para publicação em 25 de janeiro de 2002

Correspondência para (**Mail to**):

Dr. Lino Lemonica

Deptº de Anestesiologia da FMB - UNESP

Distrito de Rubião Júnior

18618-970 Botucatu, SP

E-mail: linol@fmb.unesp.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2002

CONCEITOS E ASPECTOS HISTÓRICOS

Até pouco tempo a SDCR era também denominada de causalgia. Este termo foi utilizado pela primeira vez por Mitchell em 1864 ¹, embora a primeira descrição de causalgia tenha sido realizada em 1862 por Paget ².

Wolff, em 1877, descreveu, pela primeira vez, uma entidade crônica dolorosa, sem causa neurológica, acompanhada por alterações vasomotoras, até então inominada ³. Muitas terminologias foram utilizadas para designá-la, como causal-

gia menor, desordem vasomotora pós-traumática, atrofia de Sudeck e síndrome ombro-mão. Em 1953, Bonica sugeriu que todas as patologias dolorosas associadas a fenômenos vasomotores, habitualmente precedidas por trauma, devam ser denominadas de “distrofia simpático reflexa”⁴, na qual as seguintes características deveriam estar presentes: dor, alterações vasomotoras da pele, perda de função do membro e alterações tróficas em vários estágios.

Contudo, as controvérsias sobre o diagnóstico continuaram a suscitar dúvidas. Em 1993, a Associação Internacional para o Estudo da Dor (AIED) elaborou consenso onde foram definidos os critérios para o diagnóstico desta doença, publicados em 1994⁵. Foi adotada a terminologia “Síndrome Dolorosa Complexa Regional” (SDCR) como termo único, para designar a condição dolorosa regional associada às alterações sensoriais decorrentes de um evento noxioso. Nesta, após o trauma, a dor é o sintoma principal, podendo estar associado à coloração anormal da pele, mudanças de temperatura do membro, atividade sudomotora anormal ou edema. Distúrbios motores como tremores, distonias ou fraqueza muscular podem ocorrer. No consenso, foram definidos dois tipos de SDCR: tipo I, anteriormente chamada de “distrofia simpático reflexa” e tipo II, outrora denominada de “causalgia”. A SDCR tipo II diferencia-se da do tipo I pela existência de uma lesão nervosa real, em que a dor não se limita ao território de inervação do nervo lesado.

Embora o consenso tenha sido elaborado para o seu diagnóstico, muitas questões foram levantadas sobre como e quantos critérios deveriam ser considerados para que houvesse sua confirmação. Também se observou que outras patologias bem definidas como, por exemplo, a neuropatia diabética, poderiam preencher tais critérios e serem erroneamente tratadas⁶. Após análise e revisão foram propostos os seguintes critérios para o diagnóstico: (a) a presença de lesão inicial pode ser desconsiderada; (b) os sinais e os sintomas devem ser divididos em grupos distintos; (c) o paciente deve ter pelo menos dois dos seguintes sintomas: sensoriais (hiperestesia), vasomotor (alteração da temperatura, coloração ou ambos), sudomotor/balanço líquido (edema, sudorese ou ambos) e motor (diminuição da motricidade, fraqueza, tremores, amputação funcional do membro) ou todos, e (d) o paciente deve apresentar ao menos dois dos seguintes sinais: vasomotor, sudomotor/balanço líquido e motor. Assim, a partir destes novos critérios, acredita-se que a avaliação, diagnóstico e seguimento dos pacientes possam ser realizados com melhor propriedade.

O termo “Dor Simpaticamente Mantida” (DSM) foi utilizado em outros momentos como sinônimo de SDCR, embora incorretamente. Este termo designa dor mantida pelos eferentes simpáticos, ou por catecolaminas circulantes⁷ e algumas hipóteses são aventadas para justificar este fenômeno. Entre elas, uma das mais aceitas é o aumento do número de α -adrenoceptores nos tecidos periféricos, sensíveis à norepinefrina das terminações simpáticas, que através de sua atuação sobre os receptores, causa a dor⁸. A lesão de nervo periférico proporciona alterações plásticas tanto do aferente primário como nos neurônios simpáticos pós-ganglionares

na dependência do tipo de lesão ser total ou parcial. Esta plasticidade neuronal caracteriza-se por alterações degenerativas, regenerativas e reorganização que culminam com ligações bioquímicas entre os neurônios aferentes primários e simpáticos pós-ganglionares, além de ligações colaterais no gânglio da raiz dorsal por parte dos neurônios não lesados (Figura 1). Estas ligações são responsáveis pela ativação desses aferentes primários pelo sistema simpático, onde o provável mediador é a norepinefrina, embora outros mediadores não possam ser excluídos. Também ocorre a expressão ou aumento dos receptores adrenérgicos, tipo α_2 , nos aferentes primários⁹.

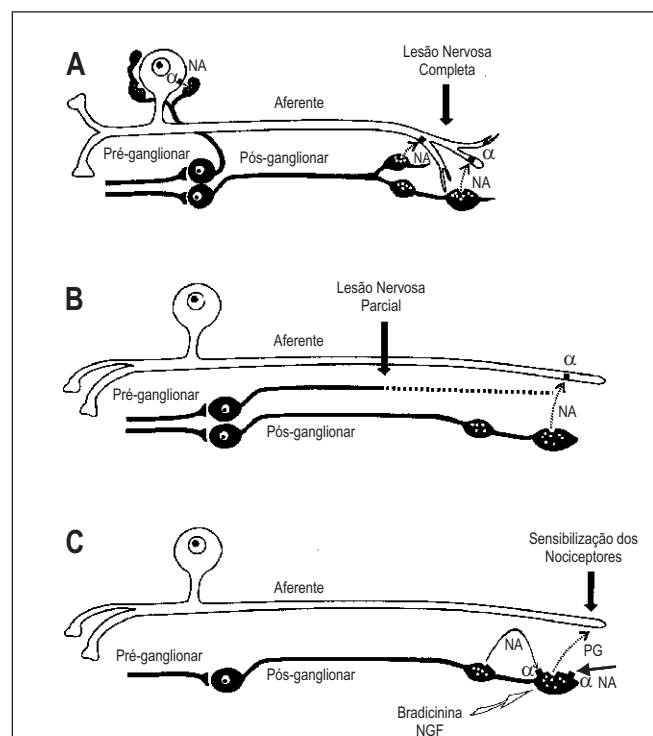


Figura 1 - Influência da Atividade Simpática sobre os Aferentes Primários

A. Lesão nervosa completa: interações simpáticas no local do neuroma e gânglio da raiz dorsal, sendo mediado pela norepinefrina liberada pelas fibras pós-ganglionares simpáticas e por α -adrenoceptores do aferente primário. **B.** Lesão parcial: a lesão é seguida por uma diminuição da inervação simpática local com conseqüente hiperatividade dos α -adrenoceptores da membrana dos nociceptores, tipo C, não lesados. **C.** Após reação inflamatória tecidual: sem lesões, mas com sensibilidade aumentada pela norepinefrina que promove a liberação de prostaglandinas, pelas terminações simpáticas, sensibilizando os aferentes primários. Além das prostaglandinas atuam, conjuntamente, a bradicinina e fator de crescimento de nervos. (Modificado de Baron, R)⁹

Existem ainda estudos baseados na hipótese da desnervação, em que a lesão de fibras eferentes simpáticas causa aumento da expressão do fator de crescimento do nervo ou de outros fatores neurotróficos, ocasionando, em última instância, o aumento da transmissão da dor por vários mecanismos¹⁰⁻¹⁴. Trabalhos que corroboram esta hipótese mostram que, em humanos e cobaias, há baixa concentração de norepinefrina ou seu metabólito no plasma do membro afetado em re-

lação ao sadio¹⁵⁻¹⁷. Esta hipótese, também explica a vasoconstricção do membro afetado com base no aumento da resposta vasoconstritora a norepinefrina, pela elevada resposta das células musculares dos vasos à desnervação¹⁶. A DSM deve ser entendida como um mecanismo de dor e a SDCR como um diagnóstico clínico. É importante lembrar que, embora em alguns casos haja diminuição da dor após bloqueio simpático, nem sempre a SDCR está acompanhada pela DSM. Não se pode estabelecer a correlação entre DSM e sinais e sintomas disautônômicos. Teoricamente, os pacientes podem ter componentes de DSM e dor não simpático-dependente^{17,18}.

EPIDEMIOLOGIA

Não está bem definida a epidemiologia da SDCR. Todavia, estudo realizado por Veldman e col.¹⁹ mostra média de idade de 41 anos com predomínio de mulheres numa relação de 3:1. Allen e col.²⁰ confirmaram que a média de idade é de 41,8 anos e a relação entre mulheres e homens de 2,3:1. Em crianças há um predomínio do sexo feminino numa relação de 3:1, com idade típica de início da sintomatologia entre 9 e 15 anos de idade²¹⁻²³.

Freqüentemente um único membro é acometido, em proporções iguais entre superiores e inferiores. Poucos estudos mostram prevalência dos membros superiores ou dos inferiores, havendo uma incidência maior do lado direito, talvez por serem destros em relação ao esquerdo e o acometimento bilateral ocorre entre 11 e 16 % dos casos^{20,24}. Em crianças, os membros inferiores são os mais afetados²¹⁻²³.

Cerca de 65% dos casos estão relacionados a trauma, normalmente por fratura, 19% no período pós-operatório, 2% após processos inflamatórios e 4% após outros fatores desencadeantes, como punção venosa¹¹. Em crianças, estudos mostraram que pequenos traumas e estresse são os principais fatores desencadeantes^{21,23,25}. Não há evidências de que existam fatores de risco que predisponham o desenvolvimento da SDCR, embora a imobilização possa atuar como fator de lesão quando permanece por período prolongado.

Alguns trabalhos estudaram fatores genéticos relacionados a SDCR, que estariam envolvidos em uma predisposição para o desenvolvimento da doença. Esta predisposição pode ter relação com o sistema de antígenos leucocitários humanos²⁶.

Muitas pesquisas não mostraram alterações psicológicas ou psiquiátricas nos pacientes com SDCR. Observa-se que a incidência de doenças como distúrbios de personalidade ou depressão não difere entre os pacientes com dor crônica de outra etiologia e os com SDCR^{27,28}. Contudo, nos casos pediátricos, há indícios de fatores psicológicos como fenômeno desencadeante da síndrome²⁵.

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia ainda é incerta e pouco progresso tem sido observado no entendimento dos processos que ocorrem na doença. Há autores que postulam que o fenômeno inicial

seja o processo inflamatório desproporcional^{19,29} desencadeado após a lesão tecidual. Os componentes da resposta inflamatória como o edema, calor, rubor, eritema e a perda da função se fazem presentes em seguida à lesão, resultantes da liberação de mediadores químicos no local³⁰. A sensibilização dos nociceptores no local da lesão se estabelece por causa de mediadores liberados como bradicinina, leucotrienos, serotonina, histamina e prostaglandinas. Há evidências, também, de que radicais livres de oxigênio podem estar envolvidos com a patogênese da SDCR³¹, embora novos estudos tenham que ser realizados para que esta hipótese seja comprovada e validada.

Como a resposta inflamatória é local, a propagação dos sinais e sintomas para áreas distantes da lesão sugere o envolvimento do sistema nervoso central e periférico. Aceita-se que mudanças adaptativas ocorram no sistema nervoso central após a lesão, sejam elas agudas ou crônicas. Desta forma, a lesão periférica de um nervo ou outro tecido, causa alterações neuroplásticas no cérebro³², podendo ocorrer fenômeno semelhante na medula espinhal³³.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

De acordo com os critérios do consenso da AIED, os sinais e sintomas localizam-se preferencialmente na extremidade do membro acometido, podendo, entretanto, estabelecer-se em outros locais do corpo que não um membro³⁴. Irradiam-se para o restante do mesmo membro, eventualmente acometendo o contralateral^{5,34}. A dor caracteriza-se por ser do tipo em queimação, embora, alguns pacientes e autores a descrevam como sendo profunda, lancinante e quente³⁵. Pode ser desencadeada por contato físico, mudanças de temperatura e estresse emocional⁶.

As alterações vasomotoras, quando presentes, manifestam-se como diferenças de temperatura e coloração de um membro, em relação ao seu contralateral^{36,37}. Como desordens sudomotoras, a sudorese ou anidrose estão presentes na região acometida. O edema varia de intensidade, desde discreto até intenso e as alterações tróficas da pele e fâneros podem ou não estar presentes.

Os distúrbios de motricidade presentes na SDCR caracterizam-se por fraqueza, distonias, espasmos musculares, tremores, aumento do tono e dificuldade de movimentação do membro. A amputação fisiológica do membro é possível ocorrer, sem que haja alterações nervosas associadas¹⁹. Dor miofascial se estabelece por desuso do membro acometido e/ou por excesso de uso do membro sadio contralateral. Em alguns pacientes a dor miofascial mostra-se mais importante que a própria SDCR. Ocorre na região proximal dos membros, onde durante avaliação clínica podem ser identificados pontos dolorosos, denominados pontos de gatilho.

As alterações psiquiátricas são pouco freqüentes, mas quando presentes, os distúrbios afetivos são os mais comuns. Entre as mulheres, os quadros de depressão são mais freqüentes, enquanto que entre os homens são os quadros de ansiedade³⁸⁻⁴⁰.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Embora o diagnóstico seja clínico, podem ser solicitados exames subsidiários que auxiliam tanto na confirmação como na sua exclusão. Exame radiológico simples pode identificar diminuição da calcificação óssea, embora essa alteração não seja específica para SDCR⁴¹, pois a desmineralização óssea pode ser causada pelo desuso do membro. A eletroneuromiografia indica lesão de nervo nos caso de SDCR Tipo II; porém, não se mostra útil no controle evolutivo da doença.

Outros exames laboratoriais de imagem podem ser realizados para que o componente autonômico possa ser identificado. A termografia determina a diferença de temperatura entre o membro afetado e o normal⁴² e a pletismografia evidencia as diferenças de perfusão entre os membros.

Provas terapêuticas são úteis para auxiliar no diagnóstico pela resposta a uma determinada substância. Diversos fármacos são utilizados, por diferentes vias de administração, como a guanetidina, a fentolamina e a lidocaína entre outros, por variadas técnicas tais como, infusões venosas simples e bloqueios regionais. Estes testes são utilizados para se comprovar se o Sistema Nervoso Simpático está envolvido na gênese da dor e nos sinais e sintomas da SDCR; portanto, auxiliam na elaboração do diagnóstico como também orientam a terapêutica adequada e efetiva.

Dessa forma são indicados: a) bloqueio simpático com anestésico local, como bloqueio do gânglio estrelado para membro superior ou bloqueio da cadeia simpático lombar paravertebral para membro inferior. A efetividade do bloqueio identifica-se com a diminuição da dor e o aumento da temperatura do membro em relação ao contralateral. É possível obter-se resultado falso positivo explicado pela não observação cuidadosa dos sinais inerentes ao bloqueio simpático e pelo bloqueio dos aferentes nociceptivos e o resultado negativo pela ausência de DSM ou por erro técnico na realização do bloqueio; b) teste da guanetidina, através de bloqueio venoso regional, pela resposta de depleção das reservas de norepinefrina das fibras simpáticas pós-ganglionares. É positivo se após a injeção ocorrer dor, sensação de calor ou pressão na mesma região onde é referida a dor da SDCR e alívio da dor após desgarroteamento do membro; c) teste da fentolamina, antagonista α -adrenérgico, realizado através de infusão venosa simples e positivo se ocorrer diminuição da dor durante a infusão do medicamento.

Outros testes mais específicos para avaliação da DSM na SDCR podem ser aplicados, embora sejam mais complexos e onerosos, como o *Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test* (QSART), que identifica a resposta simpática da pele após a aplicação de norepinefrina por iontoforese. É positivo quando há uma diminuição da latência na produção de calor e acredita-se que haja aumento do reflexo somatossimpático devido a uma redução do limiar de ativação das fibras simpáticas⁴³. *Resting Sweat Output* (RSO), teste que mede a diferença de temperatura dos membros, em regiões padronizados, sem a aplicação de nenhuma substância⁴³. *Thermoregulatory Sweat Test* (TST) é um teste que avalia a via ter-

morreguladora, sendo complementar ao QSART, pois pode fazer a diferenciação entre lesões pré e pós-ganglionares, sendo mais complexo que os anteriores. Este teste avalia a resposta global e segmentar do corpo, através da temperatura e da sudorese frente a alterações de temperatura de uma sala especialmente preparada para o exame. De acordo com as áreas de anidrose, hipoidrose ou hiperidrose podem ser diferenciadas as lesões⁴³.

TRATAMENTO

A SDCR por suas características peculiares mostra-se de tratamento difícil e pouco eficaz. Embora muitos trabalhos tenham sido realizados com propostas terapêuticas⁴⁴, poucos são confiáveis para que possam ser aplicados na clínica. De qualquer forma, o mais importante para que haja boa resposta é o tratamento ser instituído em fase precoce da doença^{45,46}, com o objetivo primário de aliviar a dor.

Por ser uma doença complexa, não existe um protocolo padrão para o tratamento da SDCR, devido às inúmeras propostas terapêuticas e às suas variadas respostas. Torna-se necessário, em muitos casos, realizar associações de técnicas para um bom resultado.

Acredita-se, atualmente, que o acompanhamento do paciente deva ser multidisciplinar e multiprofissional devido aos vários componentes envolvidos na doença. Logo, a avaliação psicológica e tratamento de seus distúrbios, quando presentes, garantem uma melhor adesão do paciente ao tratamento instituído. A fisioterapia, antes utilizada em fases mais tardias, tem seu espaço e importância aumentados na atualidade. A eletroestimulação transcutânea (TENS) está sendo indicada com mais frequência pelo seu efeito analgésico⁴⁷ e técnicas de dessensibilização estão sendo propostas aos pacientes com alodínia⁴⁸. Contudo, os procedimentos fisioterápicos para a reabilitação do membro, quanto à movimentação, ainda são os mais requisitados.

As terapêuticas farmacológicas são muitas, com variadas técnicas de aplicação. Classicamente, o bloqueio simpático é o mais utilizado^{49,50}; todavia, alguns estudos contestam a eficácia destas técnicas⁵¹⁻⁵³, especialmente se não for confirmado o envolvimento do sistema nervoso autonômico.

Entre as várias técnicas de bloqueio simpático, citam-se: bloqueio ganglionar simpático, infusão venosa de fentolamina ou lidocaína, bloqueio venoso regional com guanetidina, clonidina, dexmedetomidina, reserpina, bretílio ou corticóides⁵⁴⁻⁵⁶.

Aguanetidina é o fármaco mais utilizado nos bloqueios venosos regionais. Ela atua depletando as reservas de norepinefrina e bloqueando sua recaptção, além da atividade anticolinérgica e serotoninérgica⁵⁷. Contudo, são vários os trabalhos que contestam sua efetividade no tratamento da SDCR e/ou na DSM^{51-53,58}. O bretílio, ainda não comercializado no Brasil, possui atividade semelhante à da guanetidina, depletando as reservas de noradrenalina. A reserpina atua do mesmo modo; entretanto, sem boa resposta^{59,60}. A fentolamina é um fármaco com ação antagonista α_1 -adrenérgica, serotoninérgica, histaminérgica, colinérgica e com proprie-

dades de anestésico local^{61,62}, ainda sem estudos confiáveis sobre sua efetividade⁶³. A clonidina, droga agonista α_2 -adrenérgica, possui boa resposta nos casos de SDCR refratárias ao tratamento^{64,65}, embora poucos trabalhos mostrem sua eficácia nos bloqueios regionais venosos⁶⁶. Há relatos de que a clonidina de uso tópico diminua a alodínia^{67,68}. A dexmedetomidina, novo medicamento α_2 -agonista, lançado recentemente para uso em anestesia e em Unidade de Terapia Intensiva, mais potente que a clonidina, traz novas perspectivas para o tratamento da dor neuropática nos mesmos moldes da clonidina, embora ainda haja poucos estudos sobre o seu uso em anestesia e nenhum até o momento para o tratamento da SDCR.

Os pacientes não apresentam boa resposta ao uso de antidepressivo tricíclico, beneficiando-se apenas do seu efeito sobre a qualidade do sono.

A adenosina tem sido recomendada no tratamento de dor neuropática. Estudos em cobaias e em humanos mostraram bons resultados no controle deste tipo de dor, apesar de ainda não existirem trabalhos encobertos expressivos⁶⁹. O uso de calcitonina não mostrou melhora tanto por via intradérmica como pela via intranasal⁷⁰.

A infusão venosa com anestésico local, como a lidocaína, produz melhora da sintomatologia nos casos de SDCR, mas há controvérsias sobre esta resposta⁷¹⁻⁷³. O uso de mexiletina por via oral é pouco freqüente havendo, contudo, relatos de efetividade no tratamento de dor neuropática. Seu uso é limitado pelos efeitos colaterais que os pacientes apresentam, sendo importante lembrar ser possível que os efeitos colaterais ocorram em concentrações plasmáticas menores que as necessárias para analgesia da dor neuropática⁷⁴. Os opióides têm seus defensores^{35,76}, os quais atribuem bons resultados a seu uso, e seus críticos⁷⁵ que negam sua eficácia no tratamento de SDCR.

O anticonvulsivante gabapentina é um medicamento recente sem pesquisas confiáveis, embora diversos autores preconizem seu uso. Alguns trabalhos já mostraram sua boa atuação sobre a SDCR⁷.

O bloqueio ganglionar simpático promove alívio da sintomatologia, contudo, sem mecanismo de ação claro. Acredita-se que atuaria sobre as fibras de inervação somática e não simpática⁷⁹.

Os procedimentos cirúrgicos como a simpatectomia química ou cirúrgica têm respostas variadas, sendo indicados naqueles pacientes que respondem bem a outros bloqueios não ablativos, embora a reincidência da dor ocorra em muitos casos⁷⁸.

CONCLUSÕES

A SDCR continua sendo uma doença sem boas perspectivas de tratamento pelo seu insuficiente entendimento. Diversas são as linhas de pesquisa nas quais todos chegam a resultados nem sempre esperados e, quando esperados, não são compatíveis com a realidade. Continuam, pois, os tratamentos empíricos e relatos de casos com as mais diversas pro-

postas de terapêutica, em que se objetiva de alguma forma tratá-la ou, pelo menos, diminuí-la.

A SDCR traz perspectivas de que novos trabalhos sejam realizados para que seu processo fisiopatológico seja entendido e tratamentos mais efetivos e seguros sejam instituídos.

Complex Regional Pain Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, Diagnostic Tests and Therapeutic Proposals

Francisco Carlos Obata Cordon, M.D., Lino Lemonica, TSA, M.D.

INTRODUCTION

Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) brings major discomfort both for patients, due to disabling pain, and to health professionals who have limited resources since CRPS pathophysiology is still not totally explained and who seldom achieve positive treatment outcomes.

This study aimed at reviewing the literature and updating information to better understand this severe painful syndrome.

CONCEPT AND HISTORY

Until recently, CRPS was also called causalgia. This term was used for the first time by Mitchell in 1864¹, but the first to describe causalgia was Paget in 1862².

Wolff, in 1877, has described for the first time a chronic painful entity with no neurological cause, followed by vasomotor changes³. Several terminologies were used to define it, such as minor causalgia, post-trauma vasomotor disorder, Sudeck's atrophy and shoulder-hand syndrome. In 1953, Bonica has suggested that all painful pathologies associated to vasomotor phenomena, and usually preceded by a trauma, should be called "reflex sympathetic dystrophy"⁴, in which the following characteristics should be present: pain, skin vasomotor changes, loss of limb function and trophic changes in different stages.

Controversies, however, on the diagnosis continued to raise questions. In 1993, the International Association for Study of Pain (IASP) prepared a consensus, published in 1994, where diagnostic criteria for such disease were defined⁵. The name "Complex Regional Pain Syndrome" (CRPS) was adopted as a single term to define regional pain associated to sensory changes as a consequence of a noxious event. Pain, after trauma, is the major symptom and may be associated to abnormal skin color, changes in limb temperature, abnormal sudomotor activity or edema. Motor changes, such as shivering, dystonias or muscle weakness may also be present. Two types of CRPS were defined by the consensus: type I, previously called "reflex sympathetic dystrophy", and type II, pre-

viously called "causalgia". CRPS type I differs from type II for the presence of a real nervous injury where pain is not limited to the innervation territory of the injured nerve. Although the consensus being prepared for its diagnosis, several questions were raised about how and how many criteria should be considered to confirm it. It has also been observed that other well-defined pathologies, such as diabetic neuropathy, could meet such criteria and be mistreated⁶. After analysis and review, the following diagnostic criteria were proposed: (a) there is no need for an initial injury; (b) signs and symptoms should be divided in separate groups; (c) patients may present at least two of the following symptoms: sensory (hyperesthesia), vasomotor (temperature or color changes, or both); sudomotor/hydric balance (edema, sweating or both) and motor (decreased mobility, weakness, shivering, functional limb amputation), or all of them; and (d) patients should present at least two of the following signs: vasomotor, sudomotor/hydric balance and motor. So, as from those new criteria, it is believed that patients' evaluation, diagnosis and follow-up will be better performed.

The term "Sympathetically Maintained Pain" (SMP), although incorrect, has been used as a synonym for CRPS. This term defines pain sustained by sympathetic afferents or by circulating catecholamines⁷ and there are some hypotheses to explain such phenomenon. The most popular is the increased number of α -adrenergic receptors in peripheral tissues, sensitive to norepinephrine of sympathetic neuron terminals which acting on receptors cause pain⁸. Peripheral nerve injury allows for plastic changes both of the primary afferent and of post-ganglionic sympathetic neurons, depending on the injury being total or partial. This neuronal plasticity is characterized by degenerative and regenerative changes and reorganization, which culminate with biochemical bindings between primary afferent and post-ganglionic sympathetic neurons, in addition to collateral bindings of non-injured neurons to the dorsal root ganglion (Figure 1). These bindings are responsible for primary afferent activation by the sympathetic system, where the likely mediator is norepinephrine, although not ruling out other mediators. There is also the expression or increase in α_2 -adrenergic receptors in primary afferents neurons⁹. There are also studies based on the denervation hypothesis, where sympathetic afferent fibers injury increases nerve growth factor expression or other neurotropic factors, ultimately leading to an increased pain transmission by different mechanisms¹⁰⁻¹⁴. Studies confirming such hypothesis have shown that in humans and guinea pigs, there is a low concentration of norepinephrine or its metabolite in the plasma of the affected limb as compared to the healthy one¹⁵⁻¹⁷. This hypothesis also explains the vasoconstriction of the affected limb based on the increased vasoconstrictor response to norepinephrine, by the increased response of vessels muscle cells to denervation¹⁶.

SMP should be understood as a pain mechanism and CRPS as a clinical diagnosis. It is important to remind that, although in some cases there is pain relief after sympathetic block, SMP is not always present in CRPS. There is no correlation

between SMP and dysautonomic signs and symptoms. In theory, patients may have SMP components and non sympathetic-dependent pain^{17,18}.

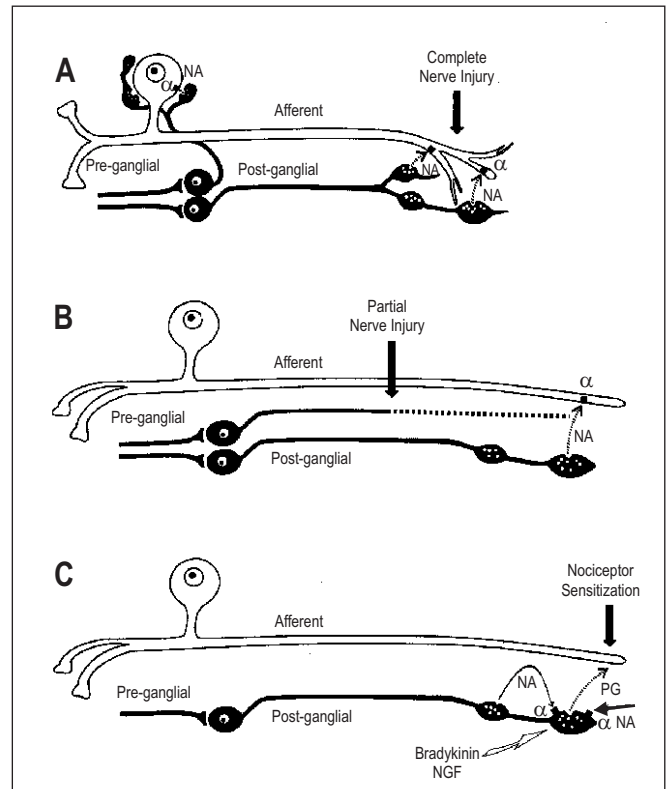


Figure 1 - Influence of Sympathetic Activity on Primary Afferents
 A. Complete nerve injury: sympathetic interactions at neuroma and dorsal root ganglion site, being mediated by norepinephrine released by post-ganglionic sympathetic fibers and primary afferent α -adrenergic receptors. B. Partial injury: injury is followed by a decrease in local sympathetic innervation with a consequent hyperactivity of non-injured α -adrenergic receptors of nociceptors type C membrane. C. After inflammatory tissue reaction: without injuries, but with sensitivity increased by norepinephrine, which promotes prostaglandins release by sympathetic terminations, sensitizing primary afferents. In addition to prostaglandins, there is also the action of bradykinin and nerve growth factors (Baron, R modified)⁹

EPIDEMIOLOGY

CRPS epidemiology is not well defined. A study, however, by Veldman et al.¹⁹, has shown a mean age of 41 years with a 3:1 predominance of females. Allen et al.²⁰ have confirmed the mean age of 41.8 years and a 2, 3:1 predominance of females. In children, there is a 3:1 predominance of females and symptoms typically start at 9 to 15 years of age²¹⁻²³. Frequently a single limb is affected, in equal proportion of upper and lower limbs. Few studies have shown the prevalence of upper or lower limbs, but there is a higher incidence of right limbs, probably because there are more right handed as compared to left handed people and the bilateral involvement ranges from 11% to 16% of cases^{20,24}. In children, lower limbs are most frequently affected²¹⁻²³.

Approximately 65% of cases are related to trauma, in general to fractures, 19% to postoperative period, 2% after inflammatory processes and 4% after other triggering factors, such as venous puncture¹¹. In children, studies have shown that minor traumas and stress are major triggering factors^{21,23,25}. There are no evidences of risk factors predisposing to CRPS, although immobilization may act as an injury factor when maintained for a long period.

Some papers have studied genetic factors related to CRPS, which would be responsible for a predisposition for the disease. This predisposition could be related to the human leukocytic antigen system²⁶.

Several studies have not shown psychological or psychiatric changes in CRPS patients. It has been observed that the incidence of diseases, such as personality changes or depression is not different in patients with chronic pain of different etiologies and CRPS^{27,28}. In children, however, there are evidences of psychological factors as triggering phenomena for the syndrome²⁵.

PATHOPHYSIOLOGY

Pathophysiology is still uncertain and little progress is being made toward understanding the disease. Some authors believe that the initial phenomenon is a disproportional inflammatory process^{19,29} triggered after tissue injury. Inflammatory response components, such as edema, heat, flare, erythema and loss of function are present following the injury and result from local chemical mediators release³⁰. Released mediators, such as bradykinin, leucotriens, serotonin, histamine and prostaglandins sensitize nociceptors at the injury site. There are also evidences that oxygen free radicals could be involved in CRPS pathogenesis³¹, although further studies being needed to prove and validate such hypothesis.

Since there is a local inflammatory response, signs and symptoms spread to areas far from the injury suggests the involvement of central and peripheral nervous system. It is accepted that acute or chronic adaptation changes occur in the central nervous system after the injury. So, the peripheral injury of a nerve or tissue causes neuroplastic changes to the brain³², and a similar phenomenon may occur in the spinal cord³³.

CLINICAL MANIFESTATIONS

According to the IASP consensus, signs and symptoms are preferably located in the extremity of the injured limb, but they may also appear in body sites different from limbs³⁴. They irradiate through the same limb, eventually affecting the contralateral limb^{5,34}. Pain is typically of the burning-type, although some patients and authors describe it as being deep, severe and hot³⁵. Pain may be triggered by physical contact, changes in temperature and emotional stress⁶. Vasomotor changes, when present, are manifested as differences in temperature and color of one limb, as compared to the contralateral limb^{36,37}. Sweating or anhidrosis are presented in the affected region as sudomotor disorders. Edema differs in intensity, from discrete to severe and skin and phaners

trophic changes may or not be present. Weakness, dystonias, muscle spasms, shivering, increased tone and difficulty to move the limb characterize CRPS mobility disorders. Physiological amputation of the limb is a possibility, however without associated nervous changes¹⁹.

The non-use of the affected limb and/or excess use of the healthy contralateral limb may cause myofascial pain. Myofascial pain, in some patients, is more severe than CRPS itself. It affects limbs' proximal region where painful points, called triggering points, may be identified during clinical evaluation.

Psychiatric disorders are less frequent, but when present, affective disorders are the most common symptoms. Among women, depression is the most frequent, while in men anxiety is predominant³⁸⁻⁴⁰.

LABORATORIAL DIAGNOSIS

The diagnosis is clinical, but subsidiary exams may be asked to help both confirmation and exclusion. A simple radiological exam may identify a decrease in bone calcification, although this change is not CRPS-specific⁴¹, because bone demineralization may be induced by the non-use of the limb. Electroneuromyography identifies nerve injury in CRPS type II; however it is not useful to control the evolution of the disease.

Other imaging tests may be performed to identify autonomic components. Thermography determines temperature differences between the affected and the normal limb⁴², and plethysmography shows perfusion differences between limbs. Therapeutic tests are useful to help the diagnosis by responses to certain substances. Several drugs are used by different routes, such as guanethidine, phentolamine and lidocaine, among others, through several techniques, such as simple intravenous infusions and regional blocks. Such tests are used to confirm whether the sympathetic nervous system is involved in the genesis of pain and in CRPS signs and symptoms; so, they not only cooperate with the diagnosis, but also orient an adequate and effective therapy.

Indications are: a) sympathetic blockade with local anesthetics, such as stellate ganglion for upper limbs or paravertebral lumbar sympathetic chain for lower limbs. Blockade effectiveness is identified by decreased pain and increased temperature of the limb, as compared to the healthy limb. A false positive result is possible and explained by the careless observation of inherent sympathetic block signs and by nociceptive afferents blockade; and a negative result would be explained by the absence of SMP or by technical blockade error; b) guanethidine test, by intravenous regional blockade, by the depletion response of post-ganglionic sympathetic fiber norepinephrine reserves. It is positive when there is pain after injection, heat or pressure sensation in the same region where CRPS pain is referred, and pain relief after tourniquet deflation; c) phentolamine (α -adrenergic antagonist) test, performed through a simple intravenous infusion and positive if pain decreases during drug infusion.

Other more specific tests to evaluate SMP in CRPS may be applied although more complex and expensive, such as

Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test (QSART), which identifies sympathetic skin response after norepinephrine application by iontophoresis. It is positive when there is a decreased heat production onset and it is believed that there is an increased somatosympathetic reflex due to a decrease in sympathetic fibers activation threshold⁴³. Resting Sweat Output (RSO) test, which measures limbs temperature differences in standardized regions without applying any substance⁴³. Thermoregulatory Sweat Test (TST), which evaluates the thermoregulating pathway and is a complement to QSART because it is able to differ between pre and post-ganglionic injuries, being more complex than the previously mentioned tests. This test evaluates global and segmental body response through temperature and sweating after temperature changes in a room specially prepared for the test. Injuries may be differentiated according to anhidrosis, hypohidrosis or hyperhidrosis areas⁴³.

TREATMENT

Due to its unique characteristics, CRPS treatment is difficult and not very effective. Although many studies with therapeutic proposals⁴⁴, few are reliable enough to be applied in the clinical practice. Anyway, the most important for a good response is to treat the early stages of the disease^{45,46}, with the primary objective of relieving pain.

For being a complex disease, there is no standard protocol for the treatment of CRPS, due to several therapeutic proposals and their different responses. Very often, technique associations are needed for a good result.

Currently it is believed that patients' follow-up should be multidisciplinary and multiprofessional due to the different components of the disease. So, psychological evaluation and treatment of its disorders, when present, assure a better compliance of the patient to the treatment. Physical therapy, initially used in later stages, is currently becoming more popular and important. Transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) is being more frequently indicated for analgesia⁴⁷ and desensitization techniques are being proposed for allodynia patients⁴⁸. However, physical therapy to recover limb's movements is still the most popular.

There are several pharmacological therapies with different application techniques. Classically, sympathetic blockade is the most popular^{49,50}; however, some studies question the efficacy of such techniques⁵¹⁻⁵³, especially if autonomic nervous system involvement is not confirmed.

There are different sympathetic block techniques, among them: sympathetic ganglionic blockade, intravenous phentolamine or lidocaine infusion, intravenous regional block with guanethidine, clonidine, dexmedetomidine, reserpine, bretylium or steroids⁵⁴⁻⁵⁶.

Guanethidine is the most used drug for intravenous regional blocks. It acts by depleting norepinephrine reserves and blocking re-uptake, in addition to an anticholinergic and serotonergic activity⁵⁷. There are, however, several studies questioning its efficacy in treating CRPS and/or SMP^{51-53,58}. Still unavailable in Brazil, bretylium acts similarly to

guanethidine, depleting norepinephrine reserves. Reserpine has a similar action, however without a good response^{59,60}. Phentolamine is an α_1 -adrenergic antagonist, serotonergic, histaminergic and cholinergic drug, with local anesthetic properties^{61,62}, still lacking reliable studies on its effectiveness⁶³. Clonidine, an α_2 -adrenergic agonist, has a good response in CRPS refractory to treatment^{64,65}, although few studies having shown its efficacy in intravenous regional blocks⁶⁶. There are reports on topic clonidine decreasing allodynia^{67,68}. Dexmedetomidine, a new α_2 -agonist drug recently introduced for anesthesiology and intensive care units and more potent than clonidine, opens new perspectives for neuropathic pain treatment, although there are still few studies about its use in anesthesiology and no study so far for treating CRPS.

Patients do not show a good response to tricyclic antidepressant drugs and the only benefit is on sleep quality.

Adenosine has been recommended for treating neuropathic pain. Human and guinea-pig studies have shown good results in controlling this type of pain, although there are no expressive blind studies⁶⁹. Intradermal or intranasal calcitonin has not improved symptoms⁷⁰.

Intravenous local anesthetic infusion, such as lidocaine, improves CRPS symptoms, but this response is controversial⁷¹⁻⁷³. Oral mexyletine is less frequent but there are reports on its effectiveness in treating neuropathic pain. Its use is limited by side-effects and it is important to remind that side-effects may occur in lower plasma concentrations than those needed for neuropathic pain analgesia⁷⁴.

Opioids have advocates^{35,76} who attribute good results to them, and criticals⁷⁵, who deny their efficacy in treating CRPS.

The anticonvulsant gabapentin is a recent drug without reliable investigations, although being preconized by several authors. Some studies have already shown its positive effects on CRPS⁷.

The sympathetic ganglionic block promotes symptoms relief, however without a clear action mechanism. It is believed that it would act on somatic and not sympathetic innervation fibers⁷⁹.

Surgical procedures, such as chemical sympathectomy or surgery have different responses and are indicated for those patients with a good response to other non-ablative blockades, although there is pain recurrence in many cases⁷⁸.

CONCLUSIONS

CRPS is still a disease without good treatment perspectives because it is still not well understood. There are several studies where results are not always what was to be expected and, when expected, are not compatible with reality. We remain, then, with empirical treatments and case reports with the most different therapeutic proposals, where the objective is to treat or, at least, to relieve CRPS.

CRPS still needs further studies for the understanding of its pathophysiology so that more effective and safer treatments may be instituted.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Mitchell SW - On the Diseases of Nerves, Resulting from Injuries, em: Flint A - Contribution Relating to the Causation and Prevention of Disease, and to Camp Disease. New York, USA Sanitary Commission Memoirs, 1867.
02. Paget J - Clinical lecture on some cases of local paralysis. Med Times, 1864;331-332.
03. Wolff J - Ueber einen Fall von Ellenbogengelenks-Reaktion. Arch Chir, 1877;20:771.
04. Bonica JJ - The Management of Pain. Philadelphia: Lea & Febiger, 1953.
05. Merskey H, Bogduk N - Classification of Chronic Pain. Seattle: IASP Press, 1994.
06. Hirden R N, Bruehl S et al - Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficient comprehensive? Pain, 1999;83:211-219.
07. Stanton-Hicks M, Janig W, Hassenbusch S et al - Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. Pain, 1995;63:127-133.
08. Ali Z, Raja SN, Wesselmann U et al - Intradermal injection of norepinephrine evokes pain in patients with sympathetically maintained pain. Pain, 2000;88:161-168.
09. Baron, R - The influence of sympathetic nerve activity and catecholamines on primary afferent neurons. IASP Newsl, 1998;3-8.
10. Ro LS, Chen ST, Tang LM et al - Effects of NGF and anti-NGF on neuropathic pain in rats following chronic constriction injury of the sciatic nerve, Pain, 1999;79:265-274.
11. Owlabi JB, Rikalla G, Tehim A et al - Characterization of antiallodynic actions of ALE-0540, a novel nerve growth factor receptor antagonist, in the rat. J Pharmacol Exp Ther, 1999;289:1271-1276.
12. Mannion RJ, Costigan M, Decosterd I et al - Neurotrophins: peripherally and centrally acting modulators of tactile stimulus-induced inflammatory pain hypersensitivity. Proc Natl Acad Sci USA, 1999;96:9385-9390.
13. Giovengo SL, Russell IJ, Larson AA - Increased concentrations of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of patients with fibromyalgia. J Rheumatol, 1999;26:1564-1569.
14. Nauta HJ, Wehman JC, Koliatsos VE et al - Intraventricular infusion of nerve growth factor as the cause of sympathetic fiber sprouting in sensory ganglia. J Neurosurg, 1999;91:447-453.
15. Drummond PD, Finc PM, Smythe GA - Reflex sympathetic dystrophy: the significance of differing plasma catecholamine concentrations in affected and unaffected limbs. Brain, 1991;114:2025-2036.
16. Harden RN, Duc TA, Williams TR et al - Norepinephrine and epinephrine levels in affected versus unaffected limbs in sympathetically maintained pain. Clin J Pain, 1994;10:324-330.
17. Wasner G, Heckmann K, Maier C et al - Vascular abnormalities in acute reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): complete inhibition of sympathetic nerve activity with recovery. Arch Neurol, 1999;56:613-620.
18. Loh L, Nathan PW - Painful peripheral states and sympathetic blocks. J Neurosurg Psychiatry 1978;41:664-671.
19. Veldman PH, Reynen HM, Artz IE et al - Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. Lancet, 1993;342:1012-1016.
20. Allen G, Galer BS, Schwartz L - Epidemiological review of 134 patients with complex regional pain syndrome assessed in a chronic pain clinic. Pain, 1999;80:539-540.
21. Berstein BH, Singsen BH, Kent JT et al - Reflex neuromuscular dystrophy in childhood. J Pediatr, 1978;93:211-215.
22. Stanton RP, Malcolm JR, Wesdck KA et al - Reflex sympathetic dystrophy in children: an orthopedic perspective. Orthopedics 1993;16:773-779.
23. Ashwal S, Tomasi L, Neumann M et al - Reflex sympathetic dystrophy in children. Pediatr Neurol 1988;4:38-42.
24. Allen G, Galler BS, Veldman PJM et al - Multiple reflex sympathetic dystrophy. Which patients are at risk for developing a recurrence of reflex sympathetic dystrophy in the same or another limb. Pain, 1996;64:463-466.
25. Sherry DD, Weisman R - Psychological aspects of childhood reflex neuromuscular dystrophy. Pediatr, 1988;81:572-578.
26. Kemler MA, Vusse AC, Berg-Loonen EM et al - HLA-DQ1 associated with reflex sympathetic dystrophy. Neurology, 1999;53:1350-1351.
27. Monti DA, Herring CL, Schwartz RJ et al - Personality assessment of patients with complex regional pain syndrome Type I. Clin J Pain, 1998;14:295-302.
28. Haddox JD, Abran SE, Hopwood MH - Comparison of psychological data in RSD and radiculopathy. Reg Anesth, 1988;13:27.
29. Sudeck P - Die sogennante Knochenatrophie als Entzündungsvorgang. Chirurg, 1942;15:449-457.
30. Levine JD, Fields HL, Basbaum AL - Peptides and the primary afferent nociceptor. J Neurosci, 1993;13:2273-2286.
31. Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Kreis RW et al - Effects of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomized trial. Lancet, 1999;354:2025-2028.
32. Coderre TJ, Katz J, Accarino AL et al - Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidences. Pain, 1993;52:259-285.
33. Leriche R - La chirurgie de la douleur. Paris: Masson, 1939.
34. Payne R - Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome: Diagnosis and Treatment. Pain Syndromes in Neurology. London: Butterworks, 1990;107-129.
35. Gales BS, Jensen M - Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the neuropathic pain scale. Neurology, 1997;48:332-339.
36. Baron R, Maier C - Reflex Sympathetic dystrophy: skin blood flow, sympathetic vasoconstrictor reflex and pain before and after surgical sympathectomy. Pain, 1996;67:317-326.
37. Kemler MA, Schouten HJA, Gracely RH - Diagnosing sensory abnormalities with either normal values or values from contralateral skin: comparison of two approaches in complex regional pain syndromes. Anesthesiology, 2000;93:718-727.
38. Bruehl S, Carlson CR - Predisposing psychological factors in the development of reflex sympathetic dystrophy. Clin J Pain, 1992;287-299.
39. Geertzen JHB, deBruijn H, deBruijn-Kofman AT et al - Reflex sympathetic dystrophy: early treatment and psychological aspects. Arch Phys Rehabil, 1994;75:442-446.
40. Bruehl S, Husfeldt B, Lubenow TR et al - Psychological differences between reflex sympathetic dystrophy and non-RSD chronic pain patients. Pain, 1996;67:107-114.
41. Kozin F, Soin JS, Ryan LM et al - Bone scintigraphy. I. The reflex sympathetic dystrophy syndrome. Radiology, 1981;138:437-443.
42. Bruehl S, Lubenow TR, Nath H et al - Validation of thermograph in the diagnosis of reflex sympathetic dystrophy. Clin J Pain, 1994;10:146-155.
43. Sandroni P - Testing the autonomic nervous system. IASP Newsl, 1998;3-6.
44. Wilson PR - Post-traumatic upper extremity reflex sympathetic dystrophy. Hand Clin, 1997;17:367-372.
45. Lopez RF - Reflex sympathetic dystrophy: timely diagnosis and treatment can prevent severe contractures. Postgrad Med, 1997;101:185-190.
46. Doury PCC - Algodystrophy: a spectrum of disease, historical perspectives, criteria of diagnosis, and principles of treatment. Hand Clin, 1997;13:327-337.

47. Cooney WP - Somatic versus sympathetic mediated chronic limb pain: experience and treatment options. *Hand Clin*, 1997; 13:355-361.
48. Hardy MA, Hardy SG - Reflex sympathetic dystrophy: the clinician's perspective. *J Hand Ther*, 1997;10:137-150.
49. Bonica JJ - Sympathetic nerve blocks for pain diagnosis and therapy. 1st Ed, New York: Breon Laboratories, 1980;1:28-39=8.
50. Ramamurthy S, Hoffman JRN - Intravenous regional guanethidine in the treatment of reflex sympathetic dystrophy/causalgia: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg*, 1995;81:718-723.
51. Valentin N - Reflex sympathetic dystrophy treated with guanethidine. Time for a change of name and strategy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1996;40:1171-1172.
52. Kaplan R, Claudio M, Kepes E et al - Intravenous guanethidine in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1996;40:1216-1222.
53. McKain CW, Urban BJ, Goldner JL - The effects of intravenous regional guanethidine and reserpine: a controlled study. *J Bone Joint Surg Am*, 1983;65:808-811.
54. Hord Ah, Rooks MD, Stephensen BO et al - Intravenous regional bretylium and lidocaine for treatment of reflex sympathetic dystrophy: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg*, 1992; 74:818-821.
55. Tountas AA, Noguchi A - Treatment of post-traumatic reflex sympathetic dystrophy (RSDS) with intravenous blocks of a mixture of corticosteroid and lidocaine: a retrospective review of 17 consecutive cases. *J Orthop Trauma*, 1991;4:412-419.
56. Furst CL - The biochemistry of guanethidine. *Adv Drug Res*, 1967;4:133-136.
57. Kingery WS - A critical review of controlled clinical trial for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndrome. *Pain*, 1997;73:123-139.
58. Rocco AG, Kaul AF - A comparison of regional intravenous guanethidine and reserpine in reflex sympathetic dystrophy: a controlled, randomized, double-blind, and crossover study. *Clin J Pain*, 1989;5:205-209.
59. Blanchard J, Ramamurthy S, Walsh N et al - Intravenous regional sympatholysis: a double-blind comparison of guanethidine, reserpine and normal saline. *J Pain Symptom Manage*, 1990;5:357-361.
60. Galer BS - Preliminary report: peak pain relief is delayed and duration of relief is extended following intravenous phentolamine infusion. *Reg Anaesth*, 1995;20:444-447.
61. Ramirez JM, French AS - Phentolamine selectively affects the fast sodium channel component of sensory adaptation in an insect mechanoreceptor. *J Neurobiol*, 1990;893-899.
62. Raja AN, Treede RD, Davis KD et al - Systemic alpha-adrenergic blockade with phentolamine: a diagnostic test for sympathetically maintained pain. *Anesthesiology*, 1991;74:691-698.
63. Raja SN, Turquist JL, Meleka SM et al - Monitoring adequacy of adrenergic blockade following systemic phentolamine administration. *Pain*, 1996;64:197-204.
64. Rauck RL, Eisenach JC, Jackson K et al - Epidural clonidine treatment for refractory reflex sympathetic dystrophy. *Anesthesiology*, 1993;79:1163-1169.
65. Kabeer AA, Hardy AJ - Long-term use of subarachnoid clonidine for analgesia in refractory reflex sympathetic dystrophy. *Reg Anesth*, 1996;21:249-252.
66. Reuben SS, Steiberg RB, Madabhushi L et al - Intravenous regional clonidine in management of sympathetically maintained pain. *Anesthesiology*, 2000;89:527-530.
67. Davis KD, Treede RD, Raja SN et al - Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain. *Pain*, 1991;47:309-317.
68. Devers A, Galer BS - Open-label trial of topical clonidine gel for the treatment of postherpetic neuralgia and complex regional pain syndrome. Presented at American Pain Society, 1998.
69. Karlstem, R, Gordh T - Adenosine - A new analgesic for the treatment of neuropathic pain? *IASP News*, 2000;1:3-6.
70. Bickerstaff DR, Kanis JA - The use of nasal calcitonin in the treatment of post-traumatic algodystrophy. *Br J Rheumatol*, 1991; 30:291-294.
71. Mao J, Chen L - Systemic lidocaine for neuropathic pain relief. *Pain*, 2000;97:7-17.
72. Koppert W, Ostermier N, Sittl R et al - Low-dose lidocaine reduces secondary hyperalgesia by a central mode of action. *Pain*, 2000;85:217-224.
73. Wallace MS, Ridgeway BM, Leung AY et al - Concentration-effect relationship of intravenous lidocaine on the allodynia of complex regional pain syndrome. *Anesthesiology*, 2000;92: 75-89.
74. Wallace MS, Magnuson S, Ridgeway B - Efficacy of oral mexiletine for neuropathic pain with allodynia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Reg Anesth Pain Med*, 2000;25:459-467.
75. Backonja MM - Reflex sympathetic dystrophy/sympathetically maintained pain/causalgia: the syndrome of neuropathic pain with dysautonomia. *Semin Neurol*, 1994;14:263-271.
76. Azad S, Beyer A, Galler R et al - Continuous axillary brachial plexus analgesia with low dose morphine in patients with complex regional pain syndrome. *Eur J Anesthesiology*, 2000;17: 185-188.
77. Melnick GA, Melnick LB - Gabapentin in management of reflex sympathetic dystrophy. *J Pain Symptom Manage*, 1994;10: 265-266.
78. Kemler, MA, Barense GAM, VanKleef M et al - Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *New Engl J Med*, 2000;343:618-624.
79. Sweet JC, Pollet CE - Causalgia and Sympathetic Dystrophy (Sudeck's atrophy): Evaluation and Treatment of Chronic Pain. Baltimore, Urban and Schwarzenberg, 1985;149-165.

RESUMEN

Cordon FCO, Lemonica L - Síndrome Dolorosa Compleja Regional: Epidemiología, Fisiopatología, Manifestaciones Clínicas, Tests Diagnósticos y Propuestas Terapéuticas

Justificativa y Objetivos - La Síndrome Dolorosa Compleja Regional (SDCR), así denominada a partir de 1994 pelo Consenso de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (AIED) y anteriormente denominada de varias formas, tales como *Distrofia Simpático Refleja*, *Causalgia*, *Algodistrofia* o *Atrofia de Sudeck*, es una enfermedad cuya comprensión de los límites clínicos, fisiopatología e implicaciones de patogenia aun es pobre. De esto resulta la enorme insatisfacción no solamente para los pacientes como para los profesionales de la salud, cuanto a los métodos terapéuticos actualmente disponibles. El objetivo de este trabajo es rever la literatura y actualizar un conjunto de informaciones con la intuición de la mejor comprensión de esta importante síndrome dolorosa.

Contenido - Este es un trabajo de revisión de la literatura en los diversos aspectos de la SDCR, con énfasis en sus causas, definición y taxonomía, fisiopatología, características clínicas, tests diagnósticos y propuestas de tratamientos más recientes.

Conclusiones - Pocos son los estudios controlados adecuadamente, encubiertos y aleatorios, publicados con grandes muestras, habiendo muchas dudas sobre esta enfermedad. De esta forma, aun hay enorme empirismo en su terapéutica, y los resultados obtenidos son insatisfactorios.