**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

HERBERTH DUARTE CAVALCANTE

Avaliação do efeito antinociceptivo da associação de cetamina à lidocaína na realização do bloqueio de gânglio estrelado guiado por ultrassonografia em pacientes portadores de Síndrome Dolorosa Complexa Regional do tipo II

**RIBEIRÃO PRETO
2019**

HERBERTH DUARTE CAVALCANTE

Avaliação do efeito antinociceptivo da associação de cetamina à lidocaína na realização do bloqueio de gânglio estrelado guiado por ultrassonografia em pacientes portadores de Síndrome Dolorosa Complexa Regional do tipo II

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa: Ciências da Saúde Aplicadas ao Aparelho Locomotor
Orientadora: Profa. Dra. Gabriela Rocha Lauretti

RIBEIRÃO PRETO
2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Cavalcante, Herberth Duarte

Avaliação do efeito antinociceptivo da associação de cetamina à lidocaína na realização do bloqueio de gânglio estrelado guiado por ultrassonografia em pacientes portadores de Síndrome Dolorosa Complexa Regional do tipo II. Ribeirão Preto, 2019. 54p.; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP, Departamento de Biomecânica, Medicina e Reabilitação do Aparelho Locomotor- Área de Concentração: Ciências da Saúde Aplicadas ao Aparelho Locomotor

Orientador: Lauretti, Gabriela Rocha 1.SDCR II. 2.bloqueio de gânglio estrelado. 3.ultrassom. 4.cetamina.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Herberth Duarte Cavalcante

Título: Avaliação do efeito antinociceptivo da associação de cetamina à lidocaína na realização do bloqueio de gânglio estrelado guiado por ultrassonografia em pacientes portadores de Síndrome Dolorosa Complexa Regional do tipo II

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde
Aplicadas ao Aparelho Locomotor.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof.Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof.Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof.Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedico o mérito gerado por este trabalho ao benefício de todos os pacientes que sofrem de dor crônica.

AGRADECIMENTOS

À minha esposa Sabrina, meu filho Arthur e meus pais, que sempre me apoiaram e me motivaram ao longo da minha vida.

À Dra. Gabriela, que me acolheu como uma mãe e Professora, dando-me um exemplo de caráter, respeito, paciência e amor ao próximo.

Aos pacientes que de forma voluntária participaram deste trabalho em busca do alívio de seu sofrimento.

RESUMO

CAVALCANTE, H. D. **Avaliação do efeito antinociceptivo da associação de cetamina à lidocaína na realização do bloqueio de gânglio estrelado guiado por ultrassonografia em pacientes portadores de Síndrome Dolorosa Complexa Regional do tipo II.** 2019. 54f. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Justificativa e objetivos: A síndrome dolorosa complexa regional (SDRC) é uma patologia debilitante, com alta prevalência nos serviços de manejo da dor. Apresenta várias opções terapêuticas, sendo o bloqueio regional simpático um dos mais eficazes. O objetivo deste estudo será avaliar a eficácia da cetamina como adjuvante no bloqueio do gânglio estrelado (BGE) guiado por ultrassom em pacientes com SDRC tipo II no membro superior. **Metodologia:** Ensaio clínico intervencionista, prospectivo e randomizado. Pacientes que já foram diagnosticados com SDRC tipo II no membro superior foram convidados a participar do estudo. Os pacientes foram divididos em 02 grupos: Grupo 1- BGE com 80mg de lidocaína; Grupo 2- BGE com 80 mg de lidocaína associado a 5mg de cetamina. Foram analisadas a escala visual analógica (EVA) para o nível de dor, a temperatura na mão afetada e a duração analgésica do bloqueio. Para as análises estatísticas, foram utilizados testes t e Wilcoxon-t. **Resultados:** A associação de 5 mg de cetamina a 80 mg de lidocaína resultou em maior eficácia da analgesia, observado por sua maior duração após o bloqueio e pelos resultados da EVA ($p < 0,001$). No entanto, a variabilidade da temperatura final foi semelhante entre os grupos ($p=0,27$). **Conclusões:** O bloqueio do gânglio estrelado guiado por ultrassonografia em paciente com SDRC do Tipo II, com uso de cetamina como adjuvante, apresentou maior eficácia de controle da dor quando avaliamos intensidade através da EVA e o tempo de analgesia em dias. Em relação à temperatura, não houve diferença estatística quando comparamos os dois grupos.

Palavras-chave: Síndrome dolorosa complexa regional do tipo II, bloqueio do gânglio estrelado, ultrassom, cetamina.

ABSTRACT

CAVALCANTE, H. D. **Evaluation of the antinociceptive effect of the ketamine-lidocaine association on ultrasound-guided stellate ganglion block in patients with type II Complex Regional Pain Syndrome.** 2019. 54f. Master's Dissertation - Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Rationale and objectives: Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) is a debilitating condition, with a high prevalence in pain management services. It presents several therapeutic options, with sympathetic regional block being one of the most effective. The aim of this study will be to evaluate the efficacy of ketamine as adjuvants in ultrasound-guided stellate ganglion block (SGB) in patients with type II CRPS in the upper limb. **Methodology:** Interventional, prospective and randomized clinical trial. Patients who were already diagnosed with type II CRPS in the upper limb were invited to participate in the study. The patients were divided into 02 groups. Group 1- lidocaine 80 mg; Group 2- lidocaine 80 mg and ketamine 5 mg. Visual analogical scale (VAS) analysis of the pain level, the temperature in the affected hand and the analgesic duration of the block were analyzed. For the analysis it was used pared t-test and Wilcoxon-t test. **Results:** The combination of ketamine 5 mg and lidocaine 80 mg resulted in greater efficacy of analgesia, observed for its longer duration after blockade and by VAS results ($p < 0.001$). However, the final temperature variability was similar between groups ($p = 0.27$). **Conclusions:** Ultrasound-guided stellate ganglion block in a patient with Type II CRPS, using ketamine as an adjuvant, showed greater pain control efficacy when we evaluated intensity through VAS and analgesia time in days. Regarding temperature, there was no statistical difference when comparing the two groups.

Key words: complex regional pain syndrome type II, stellate ganglion block, ultrasonography, ketamine

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Anatomia do gânglio estrelado.....	21
Figura 2.	A imagem mostra que não houve a fusão dos gânglios cervical inferior e primeiro torácico.....	22
Figura 3.	Relações anatômicas do gânglio estrelado.....	22
Figura 4.	Sonoatomia mostrando as estruturas anatômicas relevantes próximas ao gânglio estrelado ao nível de C6.....	24
Figura 5.	Escala Visual Analógica para mensuração da Dor.....	25
Figura 6.	Paciente com um quadro de SDCR-II em membro superior.....	26
Figura 7.	Organograma do estudo.....	29
Figura 8.	Palpação da cartilagem cricoide ao nível de C6 e do bordo do músculo esternocleidomastoideo.....	31
Figura 9.	Posição do transdutor ultrassonográfico linear de alta frequência.....	31
Figura 10.	Doppler colorido mostrando a Artéria Carótida (CA), Veia Jugular comprimida parcialmente pela pressão do transdutor, Artéria Vertebral e Artéria Tireoide Inferior.....	32
Figura 11.	Imagem ultrassonográfica mostrando posicionamento da agulha no território do gânglio estrelado ao nível de C6.....	33

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1.	EVA Inicial por Grupo.....	35
Gráfico 2.	EVA Final por Grupo (Após 10 minutos).....	36
Gráfico 3.	EVA inicial e EVA final para o Grupo 1.....	37
Gráfico 4.	EVA inicial e EVA final para o Grupo 2.....	37
Gráfico 5.	Tempo (em dias) de Analgesia por paciente, para cada Grupo..	38
Gráfico 6.	Temperatura Inicial de cada Paciente, por Grupo.....	40
Gráfico 7.	Temperatura Final de cada Paciente, por Grupo.....	40
Gráfico 8.	Temperatura Inicial e Final por Paciente, do Grupo 1.....	41
Gráfico 9.	Temperatura Inicial e Final por Paciente, do Grupo 2.....	41

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Descrição demográfica da população avaliada.....	34
Quadro 2.	Análise Descritiva para EVA Inicial por Grupo.....	35
Quadro 3.	Análise Descritiva para EVA Final por Grupo.....	36
Quadro 4.	Análise Descritiva para Analgesia, em dias.....	38
Quadro 5.	Análise Descritiva da Temperatura.....	39

LISTA DE SIGLAS

BGE -	Bloqueio do Gânglio Estrelado
EVA -	Escala Visual Analógica
IASP -	Associação Internacional para o Estudo da Dor
NMDA-R -	Receptor N-metil-d-aspartato
SDCR -	Síndrome Dolorosa Complexa Regional
HLA -	Antígeno leucocitário humano

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
1.2 Revisão da literatura.....	14
1.2.1 Síndrome Dolorosa Complexa Regional.....	14
1.2.2 Fisiopatologia.....	15
1.2.3 Sintomas Clínicos.....	17
1.3 Fármacos utilizados no trabalho clínico.....	18
1.3.1 Lidocaína.....	18
1.3.2 Cetamina.....	19
1.4 Bloqueio do Gânglio Estrelado Guiado por Ultrassom.....	20
2. OBJETIVOS.....	25
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	26
3.1 Delineamento do estudo.....	26
3.2 Critérios de inclusão.....	26
3.3 Critérios de exclusão.....	27
3.4 Monitorização dos pacientes.....	27
3.5 Grupos de estudo.....	28
3.6 Avaliação dos parâmetros dor e temperatura.....	29
3.7 Técnica do Bloqueio e Manejo Anestésico.....	30
4. RESULTADOS.....	34
4.1 Descrição demográfica.....	34
4.2 Análise da EVA inicial e final (10 min após o uso da solução para o tratamento).....	34
4.3 Análise do Tempo de Analgesia.....	37
4.4 Análise da temperatura.....	39
5. DISCUSSÃO.....	43
6. CONCLUSÕES.....	46
7. REFERÊNCIAS.....	47

1. INTRODUÇÃO

A síndrome dolorosa complexa regional (SDCR) é uma condição crônica caracterizada por dor intensa e distúrbios motores, sensoriais, autonômicos e tróficos. [1-5] A gravidade dos sintomas associados a SDCR não está relacionada com a gravidade do trauma que causou a condição. [1,3,4,6] A apresentação clássica da SDCR é uma dor exagerada em queimação, embora a dor também tenha sido descrita como profunda, provocada por leve toque ou movimento, ou similar a um choque elétrico. [2] Outros sintomas incluem alterações na temperatura e cor da pele, edema, disfunção sudomotora e alterações tróficas nas unhas e nos ossos. [2-4,6] Os distúrbios motores incluem fraqueza e desgaste muscular, movimentos voluntários prejudicados, tremores e posturas ou movimentos distônicos. [2,3,6]

A SDCR tem dois subtipos. Na SDCR tipo I, inicialmente chamada distrofia simpático reflexa, o início dos sintomas segue tipicamente o trauma de um membro ou lesões em áreas distais do corpo. [1,4] O evento traumático precipitante pode ser menor, como um entorse ou uma contusão, ou maior, como uma fratura óssea, cirurgia ou evento coronariano grave. [1] Os sintomas tendem a se espalhar para áreas do membro além do local da lesão ou à distribuição anatômica de um nervo. [1-3,6] Na SDCR tipo II, também conhecida como causalgia, a lesão de um nervo periférico específico ou de seus ramos principais é o evento precipitante que precede o início dos sintomas. [1,3,4] As áreas de dor associadas à SDCR tipo II podem ou não corresponder à distribuição anatômica de um nervo periférico [3].

Atualmente, nenhum teste diagnóstico é utilizado para confirmar a SDCR. Em vez disso, o diagnóstico é baseado na história do paciente, exame físico e diferenciação de outras possíveis causas. [7] A fisiopatologia subjacente da SDCR não é completamente compreendida, e uma série de modelos têm sido propostos para descrever sua etiologia. [8] Assim, o tratamento da SDCR é empírico e varia amplamente. [4, 8, 9] De fato, não existe tratamento definitivo e nenhum fármaco foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos para o tratamento de SDCR. [7,8] Tipicamente, o tratamento deve ser iniciado no início da doença com uma abordagem individualizada e multidisciplinar que inclua medidas farmacológicas, intervencionistas e fisioterapêuticas para conseguir alívio da dor e restabelecer o funcionamento diário. [1,3-5,8,9] Tem-se a hipótese de que o sistema nervoso simpático esteja envolvido na fisiopatologia da SDCR em alguns pacientes.

[1,4,6,8] Portanto, a interrupção do suprimento simpático para a área dolorosa é uma abordagem de tratamento utilizada para SDCR. [1,4,6,11] O uso de bloqueios nervosos não só pode auxiliar no diagnóstico, mas também pode ser uma terapia eficaz em casos de alodinia, dor em queimação e alterações de temperatura e cor que não respondem à medicação analgésica, dificultando a evolução durante a terapia física ou ocupacional. [1,4,5,12]

O bloqueio do gânglio estrelado (BGE) tem como alvo os gânglios simpáticos da região cervical inferior e torácica superior. [12] O tratamento da SDCR com BGE é um método bem estabelecido de bloqueio nervoso [12,13], mas não há um protocolo definido para selecionar os candidatos apropriados para este procedimento. [4] A estimulação da medula espinhal e do nervo periférico podem ser oferecidas quando a resposta aos bloqueios nervosos é de curta duração e a reabilitação não produz melhora. [4] Intervenções ablativas, como a simpatectomia cirúrgica, química ou de radiofrequência, também são utilizadas para o tratamento de SDCR. [11] Entretanto, a simpatectomia é uma abordagem controversa de tratamento devido à possibilidade de retorno da dor, potencial para não-resposta ou desenvolvimento de novas síndromes de dor após o procedimento, e outras complicações. [5,11,12,14] Alguns pesquisadores recomendaram que a simpatectomia seja realizada para SDCR somente após um teste de estimulação da medula espinhal ou bloqueio do nervo. [5, 12]

1.2 Revisão da literatura

1.2.1 Síndrome Dolorosa Complexa Regional

A primeira descrição de sintomas que sugerem a síndrome dolorosa complexa regional (SDCR) provavelmente remonta a 1864, quando Silas Weir Mitchell relata suas impressões durante a Guerra Civil Americana. [15] Ele observou uma intrigante constelação de sintomas em soldados com lesões do sistema nervoso periférico: dor em queimação constante associado a alterações tróficas substanciais. Ele chamou essa síndrome de "causalgia", derivada das palavras gregas "queimando" (Jatrir, kausis) e dor (Aktor, algos). Durante a Primeira Guerra Mundial, René Leriche tratou com sucesso essas síndromes por simpatectomia cirúrgica. Assim, presumiu já um envolvimento do sistema nervoso simpático nessa condição. [16] Durante a década

de 1950, John Bonica (que mais tarde fundou a Associação Internacional para o Estudo da Dor, IASP) desenvolveu técnicas invasivas permitindo bloqueio temporário do sistema nervoso simpático. Impressionado com a eficácia dessas técnicas, Evans criou o termo distrofia simpático reflexa. [17] Em 1900, o cirurgião Paul Sudeck deu uma palestra na 24ª Reunião da Sociedade Alemã de Cirurgia em pacientes com atrofia óssea inflamatória aguda. [18] Sudeck observou que a síndrome estava acompanhada de sintomas inflamatórios e que os mesmos podiam se espalhar além da região da lesão inicial. Em sua homenagem, a doença foi chamada temporariamente de "Distrofia de Sudeck". A fisiopatologia desta síndrome dolorosa ainda é controversamente discutida. Nos anos seguintes, havia evidências crescentes de um componente "inflamatório" bem como simpático em sua patogênese. Finalmente, o termo distrofia simpático reflexa foi abandonada em uma conferência de consenso realizada em Orlando, Flórida, em 1993, e o termo Síndrome Dolorosa Complexa Regional foi introduzido. [19] A SDCR é subdividida em tipo I e tipo II. A SDCR tipo I é diagnosticada quando não existe lesão nervosa evidente, ao passo que a SDCR tipo II refere-se aos casos com lesão nervosa. Recentemente, em 2014, a IASP caracterizou as SDCR tipo I e tipo II em Nociplástica e Neuropática, respectivamente.

1.2.2 Fisiopatologia

A apresentação clínica da fase aguda da SDCR apoia a hipótese de que o desenvolvimento desta condição é devido a uma resposta inflamatória exagerada ao trauma. Achados clínicos do membro afetado pela SDCR revelam dor, edema, eritema, aumento da temperatura e função prejudicada - os cinco sinais cardinais de inflamação. [20] O trauma tecidual desencadeia a liberação de citocinas pró-inflamatórias tais como interleucinas (IL) -1 β , IL-2, IL-6 e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) juntamente com neuropeptídeos, incluindo peptídeo geneticamente relacionado a calcitonina, bradicinina e substância P. Essas substâncias aumentam o extravasamento de plasma e vasodilatação, produzindo os traços característicos da SDCR. [21,22]

A lesão neuronal inicial, por mais imperceptível que tenha sido, atua como um importante gatilho no desenvolvimento de ambos os tipos de SDCR I e II. [23] Isto tem sido apoiado por estudos que demonstram uma redução de densidade das fibras do

tipo C e do tipo A δ nos neurônios aferentes cutâneos nos pacientes com SDCR quando comparado com o membro não-afetado, onde essas alterações afetam principalmente fibras nociceptivas. [24, 25] A diminuição das fibras do tipo C e do tipo A δ foi associado a um aumento de fibras aberrantes de origem desconhecida, e tem sido postulado que a sensação de dor exagerada pode ser devido à função alterada destas fibras [25]. Um estudo animal em ratos mostrou uma relação causal entre este gatilho neuronal e uma redução na densidade de fibras neuronais, destacando-se a possibilidade da inervação cutânea do membro afetado pelo SDCR ser o resultado de uma lesão neuronal inicial. [26] Contudo, estudos em humanos não foram capazes de demonstrar isso.

Após a lesão tecidual e/ou lesão neuronal, alterações nos sistemas nervoso central e periférico levam a um aumento da inflamação e uma maior capacidade de resposta à dor. Dentro do sistema nervoso central (SNC), a estimulação patológica persistente e intensa de neurônios nociceptivos periféricos resulta em sensibilização central consequentemente, onde há alteração no processamento nociceptivo no SNC e aumento da excitabilidade dos neurônios nociceptivos secundários centrais na medula espinal. Isto é mediado pela liberação de neuropeptídeos tais como substância P, bradicinina e glutamato por neurônios periféricos, que sensibilizam e aumentam a atividade dos neurônios nociceptivos centrais, resultando em dor aumentada a estímulos nocivos (hiperalgesia) e dor em resposta a estímulos não-nocivos (alodinia). [21, 27, 28] Uma pesquisa mostrou que os pacientes com SDCR têm um acúmulo significativamente maior de neuropeptídeos excitatórios no membro afetado em comparação com os membros não-afetados. [29, 30]

Na fase crônica do curso clínico da SDCR, o membro afetado é cianótico e frio como resultado da vasoconstrição e da sudorese. Isso sugere que a eferência excessiva do sistema nervoso simpático é um fator motriz na progressão da condição e manutenção da dor. [31] Estudos com animais observou a expressão do receptor adrenérgico nos nociceptores após a lesão neural, podendo ser o possível mecanismo da dor mantida pelo simpático. Além disso, a expressão de receptores adrenérgicos em nociceptores das fibras após a lesão pode contribuir para o acoplamento simpatoaferente, aumentando a intensidade da dor. [23]

A variação das características clínicas do SDCR na progressão da fase aguda (quente) para a fase crônica (fria) pode ser atribuída às alterações na função dos mecanismos catecolaminérgicos. [23] Durante a fase aguda, o membro afetado

demonstra uma redução dos níveis de norepinefrina plasmática circulante em relação ao membro não afetado. [32] Como resultado, há uma compensação através de um feedback positivo dos receptores adrenérgicos periféricos, causando uma hipersensibilidade às catecolaminas circulantes. [33] Consequentemente, a vasoconstrição e sudorese ocorrem após a exposição às catecolaminas, dando origem à extremidade com característica fria e de cor azul durante a fase crônica.

A presença de autoanticorpos IgG ligados a antígenos de superfície em neurônios autonômicos no soro de pacientes com SDCR sugere que a autoimunidade pode desempenhar um papel no desenvolvimento desta condição. [34, 35] Isto é defendido pelos resultados de um estudo piloto onde os pacientes com SDCR, que receberam o tratamento com imunoglobulina, demonstrou uma redução dos sintomas da dor quando comparados àqueles que receberam placebo. [36]

Estudos de neuroimagem de pacientes com SDCR demonstraram uma diminuição na área representativa do membro afetado no córtex somatossensorial em comparação com o membro não afetado. [37,38] A representação sensorial do membro afetado, como parte do homúnculo de Penfield é distorcida, com encolhimento e deslocamento da área. [37]

A extensão da reorganização apresenta significativa correlação com a intensidade da dor e o grau de hiperalgesia pelo paciente, e essas alterações retornam ao normal após tratamento com sucesso. [37,39,40]

Embora haja uma falta de consenso quanto à influência de fatores genéticos no SDCR, estudos familiares têm sugerido uma preponderância genética para o desenvolvimento desta condição. Irmãos de pacientes com SDCR menores de 50 anos tiveram três vezes maior risco de desenvolver a condição através de um padrão de herança mitocondrial. [41,42] Além disso, os genes do complexo de histocompatibilidade maior que codificam as moléculas do antígeno leucocitário humano (HLA), os alelos HLA-B62 e HLA-DQ8, foram correlacionados fortemente com o desenvolvimento da SDCR. [43]

1.2.3 Sintomas Clínicos

Os sintomas clínicos incluem dor, perda de sensibilidade, sintomas motores e autonômicos, além de alterações tróficas das extremidades afetadas. Frequentemente, a dor é exacerbada através do movimento, mudanças de

temperatura, contato ou estresse. Além disso, alodinia (dor a estímulos não dolorosos) ou hiperalgesia mecânica estão frequentemente presentes. Há também déficits sensoriais em um padrão do tipo luva [44], distúrbios na percepção corporal como um sentimento de estranheza [45] ou tamanho excessivo da extremidade afetada. [46] Todos os pacientes têm redução na sua força muscular relacionada com a dor. Em estágios agudos, o movimento é limitado por edema e dor, e no estágio crônico por contraturas fibróticas ou sintomas motores centrais. Os sintomas motores centrais incluem tremores, mioclonia irregular [47] e algumas dessas desordens motoras podem ser atribuídas a processos de reorganização central, podendo se espalhar para extremidades contralaterais ou distantes. [48] O edema é considerado como um sintoma autônomo, embora resulte de inflamação. Ele é exacerbado pela tensão, e em 50% dos casos é relativamente específico à SDCR, sendo a hiperidrose muito evidente. Todos os pacientes relatam alteração na cor da pele (avermelhada ou azulada) e a temperatura cutânea contralateral é diferente. [49] As alterações tróficas afetam o tecido conjuntivo, em que o crescimento do cabelo aumenta, e o crescimento das unhas pode aumentar ou diminuir. Em estágios muito precoces, ocorre contração e fibrose das articulações e fáscia, e nos casos de SDCR crônica, a atrofia da pele é aparente.

1.3 Fármacos utilizados no trabalho clínico

1.3.1 Lidocaína

As propriedades analgésicas dos bloqueadores dos canais de sódio são conhecidos há centenas de anos, datando do século XVII, quando colonizadores europeus descreveram usar folhas de coca para aliviar dores de dente. [50] Os canais de sódio são complexos de proteínas transmembranares heteroméricas constituídos por uma subunidade alfa muito grande e uma ou 2 subunidades beta menores. Ambos os canais, os sensíveis à tetrodotoxina (Na 1,3 e 1,7) e os resistentes (1,8 e 1,9), têm sido implicados na etiologia e manutenção da dor.

A ativação dos canais de sódio voltagem-dependente pode desempenhar um papel na patogênese e manutenção da dor neuropática e inflamatória. Várias evidências sugerem que a proliferação e ativação dos canais de sódio após lesão nervosa e dor induzida por carragenina pode resultar em descargas ectópicas

provenientes do local da lesão, gânglios da raiz dorsal ou mesmo de neurônios adjacentes não lesados [51-53]. As descargas espontâneas demonstraram desenvolver-se tanto em fibras nervosas mielinizadas como não mielinizadas, sugerindo que a atividade ectópica pode surgir em ambos os nociceptores e mecanorreceptores de baixo limiar [54]. Além da dor espontânea, a evidência pré-clínica também apoia um papel tanto para os canais de sódio sensíveis a tetrodotoxina como para os canais de sódio resistentes na dor evocada. [55,56]

Na dor neuropática, a fisiopatologia envolve a modificação da expressão dos canais de sódio, levando à plasticidade das respostas que são responsáveis pela geração de dores aberrantes. [57] A lidocaína atenua a sensibilização dos nociceptores periféricos e a hiperexcitabilidade central através de sua ação bloqueadora do canal de sódio. [57] A lidocaína também possui outros modos de ação que explicam seu papel clínico no tratamento da dor periférica e central. Tem potentes propriedades anti-inflamatórias que são mais potentes do que os anti-inflamatórios tradicionais, com menos efeitos colaterais. [58,59]

1.3.2 Cetamina

É sabido que o glutamato é um aminoácido excitatório que está envolvido nas vias de dor aguda e crônica. Iniciado por uma lesão tecidual, os sinais excitatórios transmitidos através de neurônios aferentes da medula espinhal e periferia são mediados primariamente via caianato de inativação-rápida e α -amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol-propionato (AMPA), subtipos de receptor do glutamato. Uma vez que os estímulos dolorosos de maior duração e intensidade seguem, o acúmulo de potenciais de ação prolongados e lentamente despolarizantes resultam na remoção do bloqueio exercido pelo Mg^{++} no receptor de glutamato do N-metil-d-aspartato (NMDA).

A ativação do receptor NMDA (NMDA-R) promove uma despolarização neuronal sustentada, contribuindo assim para o aumento da transmissão excitatória ao longo vias aferentes da dor no corno dorsal da medula espinhal, processo conhecido como *wind-up*. O NMDA-R também tem sido implicado em desempenhar um papel fundamental na neuroplasticidade, no potencial de longa duração e na tolerância aos opióides. [60-62] A ativação prolongada do NMDA-R resulta em alterações nas vias de sinalização celular que acentuam a responsividade dos

neurônios nociceptivos, fenômeno conhecido como sensibilização central. A estimulação prolongada de NMDA-R também pode levar ao antagonismo funcional dos efeitos analgésicos opióides. O complexo NMDA-R é um dos vários canais iônicos que permitem a difusão dos canais de sódio e potássio após a sua ativação. Ao contrário de outros canais ionotrópicos de glutamato, a ativação do NMDA-R também permite a passagem de íons cálcio, o que pode afetar o processamento do sinal intracelular. [63] O canal iônico do receptor NMDA é uma estrutura heterotetramérica que consiste em até 7 subunidades. [64] Estas incluem uma subunidade NR-1 formadora de poros que se liga à glicina, pelo menos uma subunidade NR-2 de ligação ao glutamato e, em alguns casos, outro complexo NR-3 de ligação à glicina. Estão presentes dentro das várias subunidades numerosos locais de ligação alostérica que influenciam em sua função, incluindo um local de ligação do zinco, um sensor de prótons e um local de poliamina que serve para proteger o sensor de prótons quando ocupado. O local de ligação para o magnésio situa-se dentro do canal iônico, onde o magnésio bloqueia a ativação do receptor sob condições de repouso. Dentro do mesmo canal de íons, há também um sítio de ligação para numerosos antagonistas não-competitivos usados na prática clínica como cetamina, dextrometorfano, amantadina e memantina.

1.4 Bloqueio do Gânglio Estrelado Guiado por Ultrassom

O fornecimento simpático à cabeça, pescoço e parte superior dos membros é derivado a partir de segmentos de T1-T9 e passa através do gânglio estrelado (C5-T1). O gânglio estrelado, assim chamado por causa de sua forma em estrela, na maioria da população é resultante da união do gânglio cervical inferior com o primeiro gânglio torácico (Figura 1).

Figura 1. Anatomia do gânglio estrelado

Fonte: Google

Alguns indivíduos têm gânglios não fundidos, com o gânglio cervical inferior descansando sobre o tubérculo anterior de C7 e o primeiro gânglio torácico anterior à primeira costela (Figura 2). Embora o tamanho do gânglio seja inconstante, ele mede cerca de 2,5 cm de comprimento, 1 cm de largura e 0,5 cm de profundidade. Anatomicamente, o gânglio estrelado é delimitado medialmente pelo músculo longus colli, lateralmente pelos músculos escalenos, anteriormente pela artéria subclávia, posteriormente pelos processos transversos e fáscia pré-vertebral, e inferiormente pela porção posterior da pleura (Figura 3).

Figura 2. A imagem mostra que não houve a fusão dos gânglios cervical inferior e primeiro torácico.

Fonte: Google

Figura 3. Relações anatômicas do gânglio estrelado

Fonte: Google

Próximo ao gânglio, a artéria vertebral origina-se da artéria subclávia e comumente é encontrada anterior ao gânglio estrelado. [66,67]

A abordagem mais comum para o BGE é paratraqueal no nível do tubérculo de C6 (Chassaignac)[68,69]. Realizando a técnica às cegas, o processo transversos de C6 é identificado com a palpação e a agulha é inserida até o contato com o tubérculo de Chassaignac, então realiza-se a injeção do anestésico. Observa-se no bloqueio bem sucedido o aparecimento da Síndrome de Horner: miose (constrição pupilar); ptose (queda da pálpebra superior) e enoftalmia (recoo do bulbo do olho para dentro da órbita). Outros sinais de bloqueio bem-sucedido incluem anidrose (falta de sudorese), congestão nasal, venodilatação na mão e antebraço, e aumento da temperatura do membro bloqueado em pelo menos 1 grau Celsius.

Com a utilização da técnica às cegas a incidência de complicações graves é maior, como injeção intravascular, lesão esofágica e de vias aéreas, pneumotórax, bloqueio neuroaxial e obstrução de vias aéreas devido à formação de hematoma local.⁶⁵ Portanto, a realização do bloqueio guiado por ultrassonografia visa impedir a punção inadvertida das estruturas adjacentes, diminuindo a incidência de complicações.⁷⁰ O BGE guiado por ultrassonografia foi descrito pela primeira vez em 1995.[71] Autores observaram melhores resultados do BGE com um menor volume (5 ml) de anestésico local e nenhum hematoma formado quando se utilizou a ultrassonografia. Contrariamente ao método convencional, o uso do ultrassom permite a identificação das estruturas anatômicas relevantes da região do pescoço (Figura 4), bem como a dispersão do anestésico local em tempo real sem a necessidade de um agente de contraste. Os estudos foram capazes de mostrar que as estruturas em risco, tais como o esôfago e os vasos, poderiam ser evitadas com sucesso pelo uso do ultrassom. [71, 72]

Figura 4. Sonoatomia mostrando as estruturas anatômicas relevantes próximas ao gânglio estrelado ao nível de C6.

Fonte: Google

2. OBJETIVOS

1. Avaliar o efeito antinociceptivo da associação de cetamina à lidocaína na realização do bloqueio de gânglio estrelado guiado por ultrassonografia em pacientes portadores de Síndrome Dolorosa Complexa Regional do Tipo II em membro superior, através da mensuração pela escala visual analógica (0-10) (Figura 5) imediatamente antes e após 10 minutos da realização de cada bloqueio;
2. Avaliar o tempo de analgesia em dias (definido como tempo para EVA (0-10) obter um valor de 4 desde a realização do bloqueio;
3. Avaliar a variação da temperatura no membro afetado com SDCR II após realização de bloqueio do gânglio estrelado com lidocaína com ou sem cetamina.

Figura 5. Escala Visual Analógica para mensuração da Dor. (Fonte: Google).

3. MATERIAS E MÉTODOS

3.1 Delineamento do estudo

Realizamos um ensaio clínico intervencionista prospectivo, controlado, duplamente-encoberto, aleatório e crossover. Após aprovação pela Comissão de Ética e consentimento livre e informado, selecionamos 20 doentes com diagnóstico de SDCR do tipo II localizada no membro superior, refratária ao tratamento medicamentoso e fisioterápico no Ambulatório de Dor do Instituto Dr. José Frota. Considera-se como refratários ao tratamento, os doentes com SDCR do tipo II e dor contínua com escores iguais ou superiores a quatro de acordo com a Escala Visual Analógica (EVA), tratamento ambulatorial multidisciplinar durante pelo menos um mês, de forma multimodal por via oral associado à fisioterapia, terapia ocupacional e terapia cognitivo comportamental. (Figura 6)

Figura 6. Paciente com um quadro de SDCR-II em membro superior

Fonte: autor

3.2 Critérios de inclusão

- 1º. Diagnóstico de SDCR tipo II de acordo com os Critérios Clínicos da IASP acometendo um dos membros superiores, ou seja, ocorrência de:
 - 1º. Presença de dor e sintomas com duração prolongada, que ocorrem após lesão de um tronco nervoso;
 - 2º. Ocorrência de dor espontânea, alodinia ou hiperalgesia, limitadas à região de distribuição de um nervo lesado inicialmente, mas que pode

ampliar-se e abranger sua distribuição regional durante a evolução do quadro;

3º. Evidência em algum momento de:

- a. Edema;
- b. Alteração do fluxo sanguíneo: alteração da cor da pele e/ou diferença superior a 1°C na temperatura, em relação a região homóloga;
- c. Alterações de sudorese: hiperidrose ou pele seca.

4º. Exclusão de outras condições que justifiquem o quadro doloroso ou a disfunção.

Escores de dor iguais ou superiores a quatro na EVA após o tratamento ambulatorial.

3.3 Critérios de exclusão

1. História de traumatismo crânio encefálico grave, epilepsia ou acidente vascular encefálico;
2. Gravidez; Doenças sistêmicas graves;
3. Comportamento de dependência de droga, doenças psiquiátricas graves ou não adequadamente controladas;
4. Recusa em participar do estudo; Não adesão às orientações;
5. Idade inferior a 18 anos ou superior a 70 anos;

3.4 Monitorização dos pacientes

Todos os procedimentos foram realizados na sala de bloqueios anestésicos, localizada no centro cirúrgico deste hospital, com todos os equipamentos de segurança e material necessário para suporte avançado de vida. Após o paciente estar devidamente monitorizado com oximetria de pulso para análise contínua da saturação periférica de oxigênio, pressão arterial não invasiva, cardioscopia e sensor de temperatura cutânea na região dorsal da mão do membro afetado, foi puncionado um acesso venoso periférico em antebraço com jelco 22 G e iniciada a infusão de Soro Fisiológico 0,9%. Como medicação pré-anestésica, utilizamos 1 mg de midazolam endovenoso.

3.5 Grupos de estudo

No primeiro momento os pacientes eram divididos de forma prospectiva, aleatoriamente, através de sorteio, a um dos dois grupos do estudo e eram submetidos a realização do BGE. Dos 20 pacientes, 10 iniciaram como Grupo 1 e após 15 dias atuaram como Grupo 2, e 10 pacientes iniciaram como Grupo 2, sendo que após 15 dias foram designados Grupo 1.

A locação dos pacientes por grupo foi realizada de forma aleatória, definida por sorteio para os 20 pacientes. Todos os bloqueios foram realizados pelo mesmo autor, entretanto as seringas para administração dos fármacos foram preparadas por um segundo colaborador, o qual ficou responsável pela preparação de todo o material, durante as fases inicial e após 15 dias para a realização do segundo bloqueio (Figura 7).

- **Grupo 1:** 4 ml de lidocaína 2% sem vasoconstritor + 1ml de soro fisiológico 0,9%
- **Grupo 2:** 4 ml de lidocaína 2% sem vasoconstritor + 5mg de cetamina (diluída em solução fisiológica para volume de 1 ml)

Figura 7. Organograma do estudo

3.6 Avaliação dos parâmetros de dor e temperatura

Cada paciente foi aleatoriamente submetido inicialmente ao Grupo 1 ou Grupo 2, sendo que após 15 dias do primeiro procedimento, os pacientes do grupo 1 eram submetidos à metodologia do Grupo 2 e vice-versa, de modo que cada paciente atuou como seu próprio controle, e o número final de pacientes por grupo foi n=20. Após 15 dias da realização do segundo bloqueio, foi realizada uma nova avaliação dos pacientes para análise do tempo de analgesia. Os parâmetros de avaliação dos pacientes foram:

Parâmetro Dor:

Foram registrados níveis de dor através da EVA (0-10) antes e 10 minutos após a realização de cada bloqueio. Zero significava ausência de dor variando até 10 que representava a dor mais intensa já sentida pelo paciente.

- 1) EVA imediatamente antes e 10 minutos após a realização de cada bloqueio.
- 2) Tempo em dias de analgesia (estabelecido como tempo desde a realização de cada bloqueio até que a dor de cada paciente fosse mensurada como EVA = 4), sendo avaliado após 15 dias.

Parâmetro temperatura:

Mensuração da temperatura no membro superior afetado com a SDCR-II imediatamente antes e após cada bloqueio realizado, com sensor de temperatura cutânea aderido à região dorsal da mão do paciente.

3.7 Técnica do Bloqueio e Manejo Anestésico

O paciente é colocado em decúbito dorsal com a cabeça levemente virada para o lado oposto a ser bloqueado do lado acometido. A cartilagem cricoide identificada por palpação, e o bordo medial do músculo esternocleidomastoideo no mesmo nível também identificado (Figura 7). Utilizamos um aparelho de ultrassom da marca GE (modelo Venue 40) com um transdutor linear de alta frequência, sendo posicionado na posição transversal sobre a borda medial do músculo esternocleidomastoideo ao nível da cartilagem cricoide (Figura 8).

Figura 8. Palpação da cartilagem cricoide ao nível de C6 e do bordo do músculo esternocleidomastoideo.

Fonte: autor

Figura 9. Posição do transdutor ultrassonográfico linear de alta frequência.

Fonte: autor

Esta localização do transdutor corresponde aproximadamente ao nível de C6. O corpo vertebral de C6 é identificado através da visualização de tubérculo de Chassaignac, além da raiz de C6, a artéria carótida, o músculo longus colli, e o tubérculo posterior (Figura 8). Uma vez que o nível desejado de bloqueio é visualizado,

assim como as estruturas anatômicas clinicamente relevantes, uma verificação cuidadosa do nível escolhido usando Doppler colorido é realizada para confirmar que a vascularização principal, incluindo a artéria tireoide inferior, não estivesse na proximidade do trajeto da agulha (Figura 9). O alvo da agulha é a superfície prefacial anterior do músculo longus colli onde os nervos simpáticos e gânglios estão localizados (Figuras 10).

Figura 10. Doppler colorido mostrando a Artéria Carótida (CA), Veia Jugular comprimida parcialmente pela pressão do transdutor, Artéria Vertebral e Artéria Tireoide Inferior.

Fonte: Google

A pele é previamente preparada com solução antisséptica e, utilizamos uma agulha de estimulador de plexo de 50 mm, inserida e avançada sob orientação contínua do ultrassom com o cuidado para evitar a artéria carótida e outras estruturas vasculares previamente identificadas pelo Doppler colorido. Uma pressão suave contra a pele com o transdutor de ultrassom ajuda a diminuir a distância entre a pele e o espaço anterior prefascial do músculo longus colli. Quando a agulha se encontrar próximo a essa estrutura e, depois de ligeira aspiração, uma pequena quantidade da solução injetada para observar a dispersão da solução. Se a solução for vista dentro do músculo ou entre o músculo e o processo transversal, a agulha deve ser levemente

recuada até que o posicionamento satisfatório da agulha seja confirmado. Após isso, a solução é injetada em doses incrementais sob orientação ultrassonográfica (Figura 8). A agulha foi então removida e uma leve pressão foi realizada sobre o local da injeção para evitar hematoma ou equimoses.

Figura 11. Imagem ultrassonográfica mostrando posicionamento da agulha no território do gânglio estrelado ao nível de C6.

Fonte: autor

4. RESULTADOS

4.1 Descrição demográfica

A população do estudo foi de 20 pacientes com SDCR-II encaminhados do ambulatório de tratamento da dor do Instituto Dr. José Frota, em Fortaleza-Ceará, sendo que cada paciente atuou como seu próprio controle. Todos pacientes preencheram os critérios de inclusão para o estudo. Esses pacientes tiveram SDCR-II em uma extremidade superior com duração média $2,85 \pm 1,73$ anos.

O quadro 1 mostra as variáveis de linha de base dos pacientes tratados com BGE.

A média de idade dos participantes foi $42,70 \pm 1,77$ anos (intervalo, 27-62 anos), e 75% eram homens.

Acidentes de motocicleta foram reponsáveis por 65% das lesões, sendo o membro superior esquerdo o mais acometido em 60% dos pacientes.

Quadro 1. Descrição demográfica da população avaliada

	Pacientes
Sexo M/F	15/5
Idade (anos)*	42,70 ($\pm 1,77$)
Tempo de doença (anos)*	2,85 ($\pm 1,73$)
Desencadeante da lesão:	
Acidente de motocicleta	13
Arma branca	2
Arma de fogo	2
Acidente de trabalho	3
Membro superior acometido (D/E)	7/13

*Variáveis contínuas expressas com média (DP).

4.2 Análise da EVA inicial e final (10 min após o uso da solução para o tratamento)

Analisando os Grupos 1 e 2, podemos observar que antes da realização do bloqueio os pacientes apresenta valores de EVA semelhantes conforme o Gráfico 1. Assim realizamos uma análise descritiva (Quadro 2) seguida de um teste de hipóteses para ver se há diferença significativa entre os valores atribuídos à EVA inicial em cada grupo.

Ou seja, nosso interesse está em testar as seguintes hipóteses:

$$H_0: \Delta EVA_{i1} = \Delta EVA_{i2} \text{ vs } H_a: \Delta EVA_{i1} \neq \Delta EVA_{i2}$$

Onde pelo teste Wilcoxon pareado, com nível de significância de 1%, obtivemos um $p = 0,47$, logo, não rejeitamos a hipótese nula, ou seja, não há evidências de que haja diferença dentre os grupos em relação à EVA inicial.

Quadro 2. Análise Descritiva para EVA Inicial por Grupo

Variável	N	Média	Erro Desvio	Mínimo	Máximo	Percentis		
						25o.	50° (Mediana)	75°
EVAi1	20	6,3500	2,87045	1,00	10,00	3,5000	7,0000	8,0000
EVAi2	20	6,6000	2,62378	1,00	10,00	5,2500	6,5000	8,7500

Após 10 min do bloqueio, a EVA foi novamente aplicada (Gráfico 2 e Quadro 3) para avaliação do seu efeito analgésico.

Fazendo uso do mesmo teste, agora com as hipóteses sendo:

$$H_0: \Delta EVA_{f1} \leq \Delta EVA_{f2} \text{ vs } H_a: \Delta EVA_{f1} > \Delta EVA_{f2}$$

com nível de significância de 1%, obtemos $p < 0,01$, logo, rejeitamos a hipótese nula, ou seja, há evidências de que os grupos diferem em valores da EVA final. Neste caso, a EVA_{f2} pode ser considerada menor que EVA_{f1} .

Gráfico 2. EVA Final por Grupo (Após 10 minutos)

Observação 1: Valores nulos são omitidos

Quadro 3. Análise Descritiva para EVA Final por Grupo

Variável	N	Média	Erro Desvio	Mínimo	Máximo	Percentis		
						25o.	50° (Mediana)	75°
EVAf1	20	,7500	1,11803	,00	4,00	,0000	,0000	1,0000
EVAf2	20	,3000	,65695	,00	2,00	,0000	,0000	,0000

E para a relação intragrupos, observamos os valores atribuídos a EVA_i e EVA_f , para o grupo 1 (Gráfico 3) e para o grupo 2 (Gráfico 4).

Onde também foi utilizado o teste de Wilcoxon pareado, fixado o nível de confiança a 99%, para ambos os casos, tendo como hipóteses:

Grupo 1: $H_0: \Delta EVA_{i1} \leq \Delta EVA_{f1}$ vs $H_a: \Delta EVA_{i1} > \Delta EVA_{f1}$, obtendo o $p < 0,001$, assim, rejeitamos a hipótese nula, ou seja, há evidências de que os grupos diferem em valores da EVA após o tratamento empregado no grupo 1. Neste caso, a EVA_{f1} pode ser considerada menor que EVA_{i1} indicando efeito positivo para o bloqueio aplicado.

Grupo 2: $H_0: \Delta EVA_{i2} \leq \Delta EVA_{f2}$ vs $H_a: \Delta EVA_{i2} > \Delta EVA_{f2}$, analogamente ao grupo 1, obtemos $p < 0,001$, assim temos a mesma conclusão, que rejeitamos a

hipótese nula. Neste caso, a EVA_{f2} pode ser considerada menor que EVA_{i2} indicando efeito positivo para o bloqueio aplicado.

Gráfico 3. EVA inicial e EVA final para o Grupo 1

Observação 2: Valores nulos são omitidos

Gráfico 4. EVA inicial e EVA final para o Grupo 2

Observação 3: Valores nulos são omitidos

4.3 Análise do Tempo de Analgesia

Para este estudo quanto maior for o tempo de analgesia, maior a eficácia do BGE. Dito isto, foi orientado e ensinado aos pacientes uma auto avaliação da EVA,

onde uma vez atingido o valor 4 seria anotado a data. Podemos observar no Gráfico 5 o tempo em que cada paciente se diagnosticou com EVA = 4.

Gráfico 5. Tempo (em dias) de Analgesia por paciente, para cada Grupo

Quadro 4. Análise Descritiva para Analgesia, em dias

Grupo	N	Média	Erro Desvio	Mínimo	Máximo	Percentis		
						25o.	50° (Mediana)	75°
1	20	4,500	2,417	1	10	3	4	5
2	20	8,450	2,800	4	12	6	9	11
1 e 2	40	6,475	3,626	1	12	4	4	10

Para analisarmos se há diferença significativa entre as médias dos grupos foi utilizado o teste t, fixando nível de confiança de 99%, com as seguintes hipóteses:

$$H_0: \mu_1 \geq \mu_2 \text{ vs } H_a: \mu_1 < \mu_2$$

no qual o resultado obtido foi de um $p < 0,001$. Assim podemos concluir que há indícios de que as médias no tempo de Analgesia entre os tratamentos aplicados para o grupo 1 e grupo 2 sejam diferentes. Neste caso, podemos concluir que há indícios de que o grupo 2, que apresenta pacientes submetidos ao bloqueio do gânglio estrelado com administração de lidocaína + cetamina, apresentou um maior tempo de analgesia, em média, do que os pacientes oriundos do grupo 1.

Podemos notar um ponto bastante significativo que é o mínimo de tempo, Quadro 4, que o paciente alcançou uma EVA=4, onde no grupo 1, o primeiro se classificou após 1 dia do tratamento, enquanto no grupo 2 ocorre essa classificação apenas com 4 dias posteriores ao tratamento. Vale também citar a diferença de dois dias quando se avalia o tempo máximo de analgesia entre os grupos, sendo considerado maior no grupo 2 onde tivemos três pacientes com 12 dias de analgesia satisfatória, enquanto no grupo 1 os dois maiores alcançaram 10 dias. (Gráfico 5).

4.4 Análise da temperatura

Esperamos que haja uma variação significativa na temperatura do paciente quando realizamos o tratamento com o uso da substância lidocaína 2% sem o vasoconstritor, uma vez que temos o bloqueio do Sistema Nervoso Simpático levando à vasodilatação do membro bloqueado e consequente aumento do fluxo sanguíneo. Para sabermos se existe essa variação, e se a mesma é significativa, realizamos uma breve análise descritiva (Quadro 5) e o uso do teste t para as variáveis de temperatura medidas no estudo, que são: Temperatura inicial e final.

Quadro 5. Análise Descritiva da Temperatura

Temperatura	N	Média	Erro Desvio	Mínimo	Máximo	Amplitude Total	Máximo	Percentis		
								25o.	50° (Mediana)	75°
Inicial 1	20	31,640	1,415	29,300	34,000	4,700	34,000	29,300	31,950	32,625
Inicial 2	20	31,920	1,041	29,900	33,600	3,700	33,600	31,125	32,300	32,525
Final 1	20	32,480	1,294	30,300	34,600	4,300	34,600	31,375	32,950	33,300
Final 2	20	32,825	1,088	30,600	34,600	4,000	34,600	32,125	32,950	33,450

Para a análise da temperatura inicial entre grupos (Gráfico 6), utilizamos o teste t, ao nível de confiança de 99%, para igualdade de médias com as seguintes hipóteses: $H_0: \mu_{i1} = \mu_{i2}$ vs $H_a: \mu_{i1} \neq \mu_{i2}$, no qual obtivemos o $p = 0,37$, ou seja, não há indícios para rejeitarmos que as médias das temperaturas iniciais entre o grupo 1 e grupo 2 sejam distintas.

Gráfico 6. Temperatura Inicial de cada Paciente, por Grupo

Já quando analisamos a temperatura final entre grupos (Gráfico 7), utilizando o mesmo teste, com a mesma confiança, alterando as hipóteses para: $H_0: \mu_{f1} = \mu_{f2}$ vs $H_a: \mu_{f1} \neq \mu_{f2}$, obtivemos um $p = 0,27$, ainda assim, não há indícios para rejeitarmos que as médias das temperaturas finais entre o grupo 1 e grupo 2 sejam distintas.

Gráfico 7. Temperatura Final de cada Paciente, por Grupo

Este resultado se faz importante para demonstrar que não há interferência do tratamento inicial do paciente em relação a sua temperatura final.

Por outro lado, quando avaliamos a média da Temperatura Inicial x Temperatura Final para o grupo 1 (Gráfico 8) os resultados são bem distintos.

Gráfico 8. Temperatura Inicial e Final por Paciente, do Grupo 1

Mantendo o mesmo nível de confiança de 99% e as hipóteses sendo: $H_0: \mu_{i1} \geq \mu_{f1}$ vs $H_a: \mu_{i1} < \mu_{f1}$, obtemos $p < 0,001$, logo, há indícios para rejeitarmos a hipótese nula, neste caso, e podermos dizer que a temperatura média final é significativamente superior à temperatura média inicial após o tratamento aplicado ao grupo 1.

Analogamente, testamos para ver se há diferença significativa na média das variáveis Temperatura Inicial x Temperatura Final para o grupo 2 (Gráfico 9).

Gráfico 9. Temperatura Inicial e Final por Paciente, do Grupo 2

As hipóteses assumidas sendo: $H_0: \mu_{i2} \geq \mu_{f2}$ vs $H_a: \mu_{i2} < \mu_{f2}$, obtemos um $p < 0,001$, no nível de confiança de 99%, concluímos que há indícios para rejeitarmos a hipótese nula e, assim, podemos dizer que a temperatura média final é significativamente superior à temperatura média inicial após o tratamento aplicado ao grupo 2.

5. DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que a adição de cetamina à solução de lidocaína 2% proporcionou um maior tempo de analgesia pós-realização do BGE nos pacientes com SDCR tipo II quando comparado à lidocaína 2% isolada. É interessante nestas formas de avaliação de síndromes dolorosas, que cada paciente atue como seu controle para minimizar bias, uma vez que a mensuração da dor é subjetiva e individual. Desta forma, o benefício de se associar ou não cetamina em dose baixa (5 mg) foi um meio fidedigno para avaliação da analgesia. Geralmente, em estudo “crossover”, onde cada paciente atua como seu próprio controle, existe um período de “washout”. Neste estudo atual, mantivemos o intervalo de 15 dias, uma vez que sabidamente, em pacientes com SDCR II, os bloqueios tem durabilidade de poucos dias, devendo ser repetidos a intervalos menores, caso o serviço prestador possua esta disponibilidade, o que não ocorre com a maioria dos serviços, os quais são lotados e atuam em marcações quinzenais ou mensais. Entretanto, ao invés de avaliarmos semanalmente, o intervalo foi quinzenal para que quaisquer benefícios de bloqueios prévios pudessem ter sido afastados.

O BGE é uma técnica terapêutica bem aceita no tratamento da SDCR. Wulf et al. observaram uma incidência de complicações simples de curta duração em 1,7/1.000 doentes, e nenhuma grande complicação numa série de 45.000 casos.[73] O anestésico local proporciona alívio imediato, porém de curta duração. Alívio permanente pode ser obtido com realização de bloqueios repetidos usando adjuvantes ou com agentes neurolíticos. O anestésico local interrompe o ciclo dor-espasmo enquanto alguns adjuvantes podem causar estabilização da membrana e inibição da síntese e liberação de substâncias próinflamatórias. [74]

Rodriguez et al. trataram aleatoriamente 41 pacientes com SDCR do membro superior que haviam apresentado 50% de redução da dor com o BGE, fisioterapia e tratamento farmacológico, com ou sem BGE com 10 ml de solução de partes iguais de lidocaína a 2% e bupivacaína a 0,5% de acordo com estudo prospectivo e duplamente encoberto e observaram que houve 46% de eficácia a favor do tratamento com BGE e 17% de redução do risco de recidiva. [75]

Serna Gutiérrez et al. concluíram em seu estudo que o BGE é um procedimento comumente utilizado para tratamento da dor. E embora ainda existam muitas complicações associadas à técnica, o uso da ultrassonografia tornou o

procedimento muito mais seguro. Em decorrência desses achados o BGE guiado por ultrassom foi a técnica escolhida para a realização do presente estudo. [76]

Em acordo com os autores descritos anteriormente [73-76], os bloqueios possuem durabilidade restrita e necessitam de replicação dos mesmos, variando na literatura entre 3 a 5 procedimentos realizados por paciente.

Diferentes volumes de anestésico local são recomendados na literatura. Guntamukkala et al. mencionam volumes de 20 ml, sendo os maiores citados na literatura. [77] Diversos autores como Leriche et al. e Boas et al. recomendam valores entre 10 e 15 ml.[78, 79] Feigl et al. em um estudo com cadáveres observou que a injeção de 5 ml de solução apresenta uma distribuição entre C4 e T3. Utilizando-se volume de 10 ml ocorreu, além da dispersão entre C4 e T3, que a solução alcançou regiões ventrais e laterais do pescoço. Com a injeção de um volume de 20 ml ocorreu distribuição adicional para região ventral, lateral e posterior do pescoço.

Kalpana et al. mostraram que a adição de 0,5 mg/kg de cetamina a uma solução de 2 ml de lidocaína 2% + 8 ml de Bupivacaína 0,25% resultou em um maior alívio da dor e de maior duração, assim como um significativo aumento da temperatura na mão afetada em 17 dos 19 pacientes estudados. [80]

Muitos opióides e não-opióides são utilizados para tratar as síndromes da dor crônica por diferentes mecanismos de ação. Entre eles, um antagonista do receptor de NMDA, a cetamina, ganhou popularidade por suas várias rotas de ação. Na SDCR, a sensibilização periférica da dor com estímulos persistentes para o corno dorsal da medula espinhal pelas fibras C faz com que ocorra o fenômeno de "Wind Up". Esse efeito promove uma diminuição dos receptores dos neurotransmissores inibidores, como GABA, ou o aumento dos receptores excitatórios como os NMDA. [80]

Shirani et al. demonstraram a eficácia da cetamina para tratamento da dor neuropática em um dosagem de 0,1-7 mg/kg por infusão durante 30 min a 8 h, em pacientes com SDCR tipo I e tipo II. Foi observado alívio da dor a longo prazo seguindo com uma baixa dose de infusão por alguns dias, apresentando mínimos efeitos colaterais psicomiméticos ou hemodinâmicos.⁸¹ No presente estudo comprovou-se a eficácia da cetamina como adjuvante no BGE, ocasionando uma maior duração de analgesia, média de 8,13 dias $\pm$ 2,92 ($p < 0,001$), sem aumentar a incidência dos efeitos colaterais.

As evidências para bloqueio simpático na extremidade superior inclui dilatação visível das veias no dorso da mão e antebraço e ocorre um aumento na

temperatura da pele desde que a temperatura antes da realização do bloqueio não exceda 33 a 34°C.[82]

A temperatura do braço ipsilateral após o bloqueio sofreu uma elevação de 1 a 3°C acima do valor da medida de referência, indicando o sucesso da técnica devido ao aumento do fluxo de sangue promovido pelo BGE. Yamazaki et al. utilizaram medidor de fluxo de sangue (Doppler) para confirmar as alterações vasomotoras após a realização do BGE. [83] Nosso estudo demonstrou uma variação média de $0,71^{\circ}\text{C} \pm 0,48$ em todos os bloqueios realizados. Entretanto, apesar da analgesia ter sido beneficiada pela associação da cetamina, este fato não teve relação aparente com a mudança de temperatura, uma vez que os dois grupos apresentaram alteração de temperatura semelhantes.

6. CONCLUSÕES

O bloqueio do gânglio estrelado guiado por ultrassonografia em paciente com SDCR do Tipo II, com uso de cetamina como adjuvante, foi apresentou maior eficácia de controle da dor quando avaliamos intensidade através da EVA e o tempo de analgesia em dias. Em relação à temperatura, o uso da cetamina associado à lidocaína levou a um aumento da temperatura final do membro acometido, porém quando comparamos ao grupo que utilizou apenas lidocaína não houve diferença estatística significativa. O BGE guiado por ultrassonografia se mostrou uma técnica segura, pois não tivemos relatos de efeitos adversos inesperados.

REFERÊNCIAS

1. Wasner, G., M. M. Backonja, and R. Baron. 1998. Traumatic neuralgias: complex regional pain syndromes (reflex sympathetic dystrophy and causalgia): clinical characteristics, pathophysiological mechanisms and therapy. *Neurol. Clin.* 16:851–868.
2. Dowd, G. S., R. Hussein, V. Khanduja, and A. J. Ordman. 2007. Complex regional pain syndrome with special emphasis on the knee. *J. Bone Joint Surg. Br.* 89:285–290.
3. Stanton-Hicks, M. 2000. Complex regional pain syndrome (type I, RSD; type II, causalgia): controversies. *Clin. J. Pain* 16:S33–S40.
4. Hsu, E. S. 2009. Practical management of complex regional pain syndrome. *Am. J. Ther.* 16:147–154.
5. AbuRahma, A. F., P. A. Robinson, M. Powell, D. Bastug, and J. P. Boland. 1994. Sympathectomy for reflex sympathetic dystrophy: factors affecting outcome. *Ann. Vasc. Surg.* 8:372–379.
6. Kurvers, H. A. 1998. Reflex sympathetic dystrophy: facts and hypotheses. *Vasc. Med.* 3:207–214.
7. Cossins, L., R. W. Okell, H. Cameron, B. Simpson, H. M. Poole, and A. Goebel. 2013. Treatment of complex regional pain syndrome in adults: a systematic review of randomized controlled trials published from June 2000 to February 2012. *Eur. J. Pain* 17:158–173.
8. Goebel, A. 2011. Complex regional pain syndrome in adults. *Rheumatology (Oxford)* 50:1739–1750.
9. Hey, M., I. Wilson, and M. I. Johnson. 2011. Stellate ganglion blockade (SGB) for refractory index finger pain - a case report. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 54: 181–188.
10. Perez, R. S., P. E. Zollinger, P. U. Dijkstra, I. L. Thomassen-Hilgersom, W. W. Zuurmond, K. C. Rosenbrand, et al. 2010. Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1. *BMC Neurol.* 10:20.
11. Stanton-Hicks, M., R. Baron, R. Boas, T. Gordh, N. Harden, N. Hendler, et al. 1998. Complex Regional Pain Syndromes: guidelines for therapy. *Clin. J. Pain* 14:155– 166.

12. Elias, M. 2000. Cervical sympathetic and stellate ganglion blocks. *Pain Physician*. 3:294–304.
13. Yucel, I., Y. Demiraran, K. Ozturan, and E. Degirmenci. 2009. Complex regional pain syndrome type I: efficacy of stellate ganglion blockade. *J. Orthop. Traumatol*. 10:179– 183.
14. Furlan, A. D., P. W. Lui, and A. Mailis. 2001. Chemical sympathectomy for neuropathic pain: does it work? Case report and systematic literature review. *Clin. J. Pain* 17:327–336.
15. Merskey H, Bodguk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. In: *Classification of chronic pain*. vol. 2. Seattle: IASP Press; 1994.
16. Harden RN, Bruehl S, Perez RSGM, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the Budapest Criteria) for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain*. 2010;150(2):268–74.
17. Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain*. 2003;103(1):199–207.
18. de Mos M, de Bruijn AG, Huygen FJ, Dieleman JP, Stricker BH, Sturkenboom MC. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain*. 2007;129(1–2):12–20.
19. Trumble T, Budoff J, Cornwall R. Complex regional pain syndrome. In: *Core knowledge in orthopaedics: hand, elbow, and shoulder*. Volume 1. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2005. p. 255.
20. Marinus J, Moseley GL, Birklein F, Baron R, Maihofner C, Kingery WS, et al. Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Lancet Neurol*. 2011;10(7):637–48.
21. Cheng JK, Ji RR. Intracellular signaling in primary sensory neurons and persistent pain. *Neurochem Res*. 2008;33(10):1970–8.
22. Birklein F, Schmelz M. Neuropeptides, neurogenic inflammation and complex regional pain syndrome (CRPS). *Neurosci Lett*. 2008;437(3):199–202.
23. Bruehl S. An update on the pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Anesthesiology*. 2010;113(3):713–25.

24. Oaklander AL, Rissmiller JG, Gelman LB, Zheng L, Chang Y, Gott R. Evidence of focal small-fiber axonal degeneration in complex regional pain syndrome-I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain*. 2006;120(3):235–43.
25. Albrecht PJ, Hines S, Eisenberg E, Pud D, Finlay DR, Connolly MK, et al. Pathologic alterations of cutaneous innervation and vasculature in affected limbs from patients with complex regional pain syndrome. *Pain*. 2006; 120(3):244–66.
26. Siegel SM, Lee JW, Oaklander AL. Needlestick distal nerve injury in rats models symptoms of complex regional pain syndrome. *Anesth Analg*. 2007;105(6):1820–9. table of contents.
27. Ji RR, Woolf CJ. Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiol Dis*. 2001;8(1):1–10.
28. Wang H, Kohno T, Amaya F, Brenner GJ, Ito N, Allchorne A, et al. Bradykinin produces pain hypersensitivity by potentiating spinal cord glutamatergic synaptic transmission. *J Neurosci*. 2005;25(35):7986–92.
29. Eisenberg E, Chistyakov AV, Yudashkin M, Kaplan B, Hafner H, Feinsod M. Evidence for cortical hyperexcitability of the affected limb representation area in CRPS: a psychophysical and transcranial magnetic stimulation study. *Pain*. 2005;113(1–2):99–105.
30. Sieweke N, Birklein F, Riedl B, Neundorfer B, Handwerker HO. Patterns of hyperalgesia in complex regional pain syndrome. *Pain*. 1999;80(1–2):171–7.
31. Roberts WJ. A hypothesis on the physiological basis for causalgia and related pains. *Pain*. 1986;24(3):297–311.
32. Harden RN, Duc TA, Williams TR, Coley D, Cate JC, Gracely RH. Norepinephrine and epinephrine levels in affected versus unaffected limbs in sympathetically maintained pain. *Clin J Pain*. 1994;10(4):324–30.
33. Kurvers H, Daemen M, Slaaf D, Stassen F, van den Wildenberg F, Kitslaar P, et al. Partial peripheral neuropathy and denervation induced adrenoceptor supersensitivity. Functional studies in an experimental model. *Acta Orthop Belg*. 1998;64(1):64–70.
34. Kohr D, Tschernatsch M, Schmitz K, Singh P, Kaps M, Schafer KH, et al. Autoantibodies in complex regional pain syndrome bind to a differentiation-dependent neuronal surface autoantigen. *Pain*. 2009;143(3): 246–51.

35. Dubuis E, Thompson V, Leite MI, Blaes F, Maihofner C, Greensmith D, et al. Longstanding complex regional pain syndrome is associated with activating autoantibodies against alpha-1a adrenoceptors. *Pain*. 2014;155(11):2408–17.
36. Goebel A, Baranowski A, Maurer K, Ghiai A, McCabe C, Ambler G. Intravenous immunoglobulin treatment of the complex regional pain syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152(3):152–8.
37. Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B, Birklein F. Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology*. 2003;61(12):1707–15.
38. Cappello ZJ, Kasdan ML, Louis DS. Meta-analysis of imaging techniques for the diagnosis of complex regional pain syndrome type I. *J Hand Surg*. 2012;37(2):288–96.
39. Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B, Birklein F. Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology*. 2004;63(4):693–701.
40. Pleger B, Tegenthoff M, Ragert P, Forster AF, Dinse HR, Schwenkreis P, et al. Sensorimotor retuning [corrected] in complex regional pain syndrome parallels pain reduction. *Ann Neurol*. 2005;57(3):425–9.
41. de Rooij AM, de Mos M, van Hilten JJ, Sturkenboom MC, Gosso MF, van den Maagdenberg AM, et al. Increased risk of complex regional pain syndrome in siblings of patients? *J Pain*. 2009;10(12):1250–5.
42. Higashimoto T, Baldwin EE, Gold JI, Boles RG. Reflex sympathetic dystrophy: complex regional pain syndrome type I in children with mitochondrial disease and maternal inheritance. *Arch Dis Child*. 2008;93(5):390–7.
43. de Rooij AM, Florencia Gosso M, Haasnoot GW, Marinus J, Verduijn W, Claas FH, et al. HLA-B62 and HLA-DQ8 are associated with complex regional pain syndrome with fixed dystonia. *Pain*. 2009;145(1–2):82–5.
44. Caty G, Hu L, Legrain V, Plaghki L, Mouraux A. Psychophysical and electrophysiological evidence for nociceptive dysfunction in complex regional pain syndrome. *Pain* 2013;154:2521–2528.
45. Frettlow J, Huppe M, Maier C. Severity and specificity of neglect-like symptoms in patients with complex regional pain syndrome (CRPS) compared to chronic limb pain of other origins. *Pain* 2006;124:184–189.

46. Moseley GL. Distorted body image in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2005;65:773.
47. Bank PJ, Peper CL, Marinus J, Beek PJ, van Hilten JJ. Motor dysfunction of complex regional pain syndrome is related to impaired central processing of proprioceptive information. *J Pain* 2013;14:1460–1474.
48. van Rijn MA, Marinus J, Putter H, Bosselaar SR, Moseley GL, van Hilten JJ. Spreading of complex regional pain syndrome: not a random process. *J Neural Transm* 2011;118:1301–1309.
49. Birklein F, Riedl B, Sieweke N, Weber M, Neundorfer B. Neurological findings in complex regional pain syndromes: analysis of 145 cases. *Acta Neurol Scand* 2000;101:262–269.
50. Calatayud J, Gonzalez A. History of the development and evolution of local anesthesia since the coca leaf. *Anesthesiology* 2003; 98:1503-1508.
51. Black JA, Liu S, Tanaka M, Cummins TR, Waxman SG. Changes in the expression of tetrodotoxin-sensitive sodium channels within dorsal root ganglia neurons in inflammatory pain. *Pain* 2004; 108:237-247.
52. Matzner O, Devor M. Hyperexcitability at sites of nerve injury depends on voltage-sensitive Na channels. *J Neurophysiol* 1994; 72:349-359.
53. Wall PD, Devor M. Sensory afferent impulses originate from dorsal root ganglia as well as from the periphery in normal and nerve injured rats. *Pain* 1983; 17:321-339.
54. Devor M, Seltzer Z. Pathophysiology of damaged nerves in relation to chronic pain. In: Wall PD, Melzack R (eds). *Textbook of Pain*. 4th Edition. Churchill Livingstone, London, UK, 1999, pp 129-164.
55. Dong XW, Goregoaker S, Engler H, Zhou X, Mark L, Crona J, Terry R, Hunter J, Priestley T. Small interfering RNA-mediated selective knockdown of Na(V)1.8 tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience* 2007; 146:812-821.
56. Nieto FR, Entrena JM, Cendan CM, Pozo ED, Vela JM, Baeyens JM. Tetrodotoxin inhibits the development and expression of neuropathic pain induced by paclitaxel in mice. *Pain* 2008; 137:520-531.

57. Rogers M, Tang L, Madge DJ, Stevens EB. The role of sodium channels in neuropathic pain. *Semin Cell Dev Biol.* 2006; 17:571–581. [PubMed: 17123847]
58. Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology.* 2000; 93:858–875. [PubMed: 10969322]
59. Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006; 50:265–282. [PubMed: 16480459]
60. Bleakman D, Alt A, Nisenbaum ES. Glutamate receptors and pain. *Semin Cell Dev Biol* 2006; 17:592-604.
61. Childers WE Jr, Baudy RB. N-methyl-D-aspartate antagonists and neuropathic pain: The search for relief. *J Med Chem* 2007; 50:2557-2562.
62. Raith K, Hochhaus G. Drugs used in the treatment of opioid tolerance and physical dependence: A review. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42:191-203.
63. Chizh BA, Headley PM. NMDA antagonists and neuropathic pain—multiple drug targets and multiple uses. *Curr Pharm Des* 2005; 11:2977-2994.
64. Laube B, Kuhse J, Betz H. Evidence for a tetrameric structure of recombinant NMDA receptors. *J Neurosci* 1998.
65. Karin Wei, MD, Robert E. Feldmann, Jr., MS, PhD, MD, Anne-Kathrin Brascher, MA, PhD, and Justus Benrath, MD, PhD. Ultrasound-Guided Stellate Ganglion Blocks Combined with Pharmacological and Occupational Therapy in Complex Regional Pain Syndrome (CRPS): A Pilot Case Series Ad Interim. *Pain Medicine* 2014; 15: 2120–2127.
66. Restrepo C, Gomez C, Jaramillo S, Ramírez LJ, Lopera LM, Vargas JF. Bloqueo del ganglio estrellado. *Rev Soc Esp Dolor.* 2012;19:101–7.
67. Frank van Eijs, MD; Michael Stanton-Hicks, MD, F; Jan Van Zundert, MD, PhD; Catharina G. Faber, MD, PhD; Timothy R. Lubenow, MD, Nagy Mekhail, MD. Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Practice*, Volume 11, Issue 1, 2011 70–87.
68. Kulkarni KR, Kadam AI, Namazi IJ. Efficacy of stellate ganglion block with an adjuvant ketamine for peripheral vascular disease of the upper limbs. *Indian J Anaesth* 2010;54:546-51.

69. Rauck RL. Stellate ganglion block. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*. Vol. 5. New York: W.B. Saunders Company; 2001. p. 88-93.
70. Ola T. Abdel Dayem, Mostafa M. Saeid, OlfatM. Ismail, Adel M. El Badrawy, and Nevert A. Abdel Ghaffar. Ultrasound Guided Stellate Ganglion Block in Postmastectomy Pain Syndrome: A Comparison of Ketamine versus Morphine as Adjuvant to Bupivacaine. Hindawi Publishing Corporation. *Journal of Anesthesiology*. Volume 2014, Article ID 792569, 6 pages.
71. Kapral S, Krafft P, Gosch M, Fleischmann D, Weinstabl, C. Ultrasound imaging for stellate ganglion block: Direct visualization of puncture site and local anesthetic spread. *A pilot study*. *Reg Anesth* 1995;20(4):323–8.
72. Narouze S, Vydyanathan A, Patel N. Ultrasound guided stellate ganglion block successfully prevented esophageal puncture. *Pain Physician* 2007; 10(6):747–52.
73. Wulf H, Maier CH. Complications of stellate ganglion blockade: Results of a survey. *Anesthetist* 1992;41:146-51.
74. Manchikanti L, Singh V, Kloth D, Slipman CW, Jasper JF, Trescot AM, et al. *Interventional Techniques in the Management of Chronic Pain*. *Pain physician* 2000;3:7-42.
75. Rodriguez, R. F. et al. Study of the analgesic efficacy of stellate ganglion blockade in the management of the complex regional pain syndrome in patients with pain mediated by sympathetic nervous system: preliminary study. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 13, 230–237 (2006).
76. Serna Gutiérrez J. Bloqueo del ganglio estrellado guiado por ultrasonografía. *Rev Colomb Anesthesiol*. 2015.
77. Guntamukkala M, Hardy PAJ. Spread of injectate after stellate ganglion block in man: An anatomical study. *Br J Anaesth* 1991;66:643-644.
78. Leriche R, Fontaine R. isolee du ganglion etoile. Sa technique, ses indications, ses resultats. *Presse Med* 1934;41:849-850.
79. Boas RA. Symathetic blocks in clinical practice. *Int Anesthesiol Clin* 1978;16:149182.

80. Kulkarni KR, Kadam AI, Namazi IJ. Efficacy of stellate ganglion block with an adjuvant ketamine for peripheral vascular disease of the upper limbs. *Indian J Anaesth* 2010;54:546-51.
81. Shirani P, Salamone AR, Schulz P. Ketamine treatment for intractable pain in a patient with severe refractory complex regional pain syndrome: A case report. *Pain Physician* 2008;11:339-42.
82. Rauck RL. Stellate Ganglion Block. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*, Vol 5, No 3 (July), 2001: pp 88-93.
83. H. Yamazaki, J. Nishiyama, and T. Suzuki, "Use of perfusion index from pulse oximetry to determine efficacy of stellate ganglion block," *Local and Regional Anesthesia*, vol. 5, no. 1, pp. 9–14, 2012.