UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Departamento de Biomecânica, Medicina e Reabilitação do Aparelho Locomotor

MARCELO ANTUNES

**Avaliação do efeito antinociceptivo da ablação neuropática e autonômica por
radiofrequência em pacientes portadores de dor crônica Síndrome Dolorosa**

Complexa Regional do Tipo-I

Ribeirão Preto – SP

2016

MARCELO ANTUNES

**Avaliação do efeito antinociceptivo da ablação neuropática e autonômica por
radiofrequência em pacientes portadores de dor crônica Síndrome Dolorosa
Complexa Regional do Tipo-I**

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

Orientadora: Profa. Dra. Gabriela Rocha Lauretti.

**Ribeirão Preto – SP
2016**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo

Antunes, Marcelo.

Avaliação do efeito antinociceptivo da ablação neuropática e autonômica por radiofrequência em pacientes portadores de dor crônica Síndrome Dolorosa Complexa Regional do Tipo-I, Marcelo Antunes; orientadora: Gabriela Rocha Lauretti, 2016

75 páginas, il; 30 cm

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 – Área de Concentração: Anestesiologia.

Orientadora: Lauretti, Gabriela Rocha.

1. Síndrome dolorosa complexa regional. 2. Radiofrequência
2. Dor lombar

FOLHA DE APROVAÇÃO

Marcelo Antunes

Avaliação do efeito antinociceptivo da ablação neuropática e autonômica por radiofrequência em pacientes portadores de dor crônica Síndrome Dolorosa Complexa Regional do Tipo-I

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

Área de Concentração: Anestesiologia.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

A meus pais, Francisco (*in memoriam*) e Ana

AGRADECIMENTOS

A minha família, pela paciência e por serem capazes de entender as inúmeras horas de minha ausência, necessárias para a elaboração e execução deste trabalho. A Fabiana, minha esposa, e nossas duas filhas, Carolina e Camila, pelo amor e pelo apoio compartilhados.

A Prof^a Dr^a Gabriela Rocha Lauretti por acreditar ser possível levar a cabo esta tarefa. Pela sua incomensurável ajuda e apoio.

A todos os meus professores na Pós-Graduação, pelo exemplo, pela sabedoria e pela disponibilidade. Por me guarnecerem, em tão pouco tempo, de informações valiosas que serviram de base para prosseguir.

A equipe de funcionários do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto: aos técnicos de Raio X, ao pessoal de enfermagem, e demais colegas. A todos que formaram nosso grupo de trabalho, no Centro Cirúrgico e no Ambulatório da Clínica de Dor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

E por fim, a todos os pacientes atendidos na Clínica de Dor do Hospital das Clínicas de Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Todos foram o meio e o fim de todos os esforços dispendidos para conclusão desta pesquisa médica e sem eles nada seria possível.

O ignorante afirma, o sábio duvida, o sensato reflete.

Aristóteles

RESUMO

Antunes, M. **Avaliação do efeito antinociceptivo da ablação neuropática e autonômica por radiofrequência em pacientes portadores de dor crônica Síndrome Dolorosa Complexa Regional do Tipo-I**

Introdução- Pacientes portadores de Síndrome Dolorosa Complexa Regional- I (SDCR-I) lombar apresentam componente autonômico simpático associado à dor lombar facetária, são submetidos de forma rotineira à sequência de 4 bloqueios autonômicos associado ao bloqueio do ramo mediano facetário, implicando em 4 procedimentos ambulatoriais por paciente, por semestre. Este estudo visou avaliar a eficácia da realização de ablação por radiofrequência após a realização do bloqueio teste.

Métodos- Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e consentimento, 25 pacientes portadores de SDCR-I em membros inferiores e dor articular facetária lombar associada foram de forma prospectiva, submetidos a: 1) 4 sessões com intervalos semanais de bloqueio do ramo mediano facetário lombar de L2 a L5 bilateral, associado ao bloqueio do gânglio simpático autonômico L3. Quando a dor atingisse graduação VAS= 4 cm, foi considerado necessário repetição dos procedimentos realizados, e este tempo correspondeu ao tempo de analgesia, sendo calculado o custo anual e efeitos adversos por paciente. Os mesmos pacientes foram submetidos posteriormente a: 1) Bloqueios testes simpático e facetário, seguido de: 2) ablação por radiofrequência (RF) do ramo mediano facetário lombar de L2 a L5 bilateral, com 45 V, 80 segundos, 80 °C, + ablação por RF do gânglio simpático lombar de L3-L4 do lado acometido, 45V, 80 °C, 80 segundos em cada nível acometido, sob sedação consciente, com midazolam e alfentanil por via venosa. Cada paciente atuou como seu próprio controle.

Resultados- 21 pacientes participaram da avaliação final. Cada paciente foi submetido a uma sequência semestral de bloqueios, sendo o tempo de analgesia após término do quarto procedimento 5 ± 1 meses, e o custo anual de R\$ 15.000,00. Quando os mesmos pacientes foram submetidos à RF, o tempo de analgesia foi em média 15 ± 2 meses ($p<0,001$), havendo economia no primeiro ano de realização de RF de 23% no custo final e de 32% a 36% nos anos subsequentes, calculado por extrapolação. Durante o período de analgesia, a capacidade para realização de atividades rotineiras e a qualidade de sono melhoraram. Não foram observados efeitos adversos.

Discussão- A realização de RF resultou menor número de internações anuais, menor custo anual e maior comodidade para o paciente, com mesma eficácia durante período de analgesia.

Palavras-chave: radiofrequência, dor lombar, síndrome dolorosa complexa regional- I

ABSTRACT

Antunes, M. **Evaluation of the antinociceptive effect of ablation radiofrequency of both autonomic sympathetic and nociceptive components in patients with complex regional pain syndrome type-I**

Introduction- Patients with Complex Regional Pain Syndrome type-I (CRPS-I) in lower members, often also present lumbar articular facetary pain, and are submitted as part of routine to a sequence of 4 weekly sympathetic blocks combined to facetary block, which sequence is usually repeated after six months for pain control. The study was designed to evaluate the efficacy of a test block followed by radiofrequency efficacy.

Methods- After ethical approval and consent, 25 patients with CRPS-I in lower members were submitted to a 4-weekly sympathetic block at L3, combined to bilateral lumbar facetary block from L2-L5. The sequence was repeated when pain VAS reached 4 cm, and this period was defined as time of analgesia. Thereafter, the same patients were submitted to a test block followed by radiofrequency (RF ablation of sympathetic ganglion L3 and L4 and bilateral ablation of facetary lumbar median branch from L2-L5), 45 V, 80 sec, 80 °C, under conscious sedation. Patients acted as their own control related to analgesia, routine activities, sleep and costs.

Results: 21 patients completed the study. The analgesia time after the 4-block sequence was 5 ± 1 months and the annual cost R\$ 15.000,00 (USA\$5000). The analgesia time after RF was 15 ± 2 months ($p < 0.001$) and the costs were reduced by 23% in the first year and 32%-36% in the following years extrapolation. Routine capacity and sleep at night were equally improved during analgesia for both treatments. There were no adverse effects.

Discussion- Test block followed by RF resulted in 15 months of analgesia compared to 5 months for the routine technique of 4-blocks, in improved capacity and sleep comfort at night. Besides that, RF was costly effective, and reduced costs by 23% during the first year evaluation, followed by 32% to 36% cost reduction in following years, by extrapolation.

Keywords: radiofrequency, lumbar pain, complex regional pain syndrome.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Sistema autonômico simpático para extremidades	19
Figura 2 - Paciente em decúbito ventral, posicionado para realização dos procedimentos.....	38
Figura 3 - Visão oblíqua da coluna lombar, com correto posicionamento da agulha em visão de túnel para realização do bloqueio do ramo mediano facetário lombar.....	39
Figura 4 - Visão oblíqua da coluna lombar, com correto posicionamento da agulha em visão de túnel para realização do bloqueio simpático lombar.....	40
Figura 5 - Visão em perfil da coluna lombar, com correto posicionamento da agulha até face ventral do corpo vertebral de L3, com administração de contraste não-iodado, para realização do bloqueio simpático lombar.....	40
Figura 6 - Tempo de analgesia (TA) em meses após sequência de 4 bloqueios e após RF.....	47
Figura 7 - Capacidade para atividades rotineiras durante períodos de analgesia inadequada. Cada ponto descreve cada paciente individualmente.....	50
Figura 8 - Capacidade para atividades rotineiras durante períodos de analgesia adequada. Cada ponto descreve cada paciente individualmente.....	50
Figura 9 - Custo anual discriminado para cada paciente quando foi utilizado as diferentes técnicas de tratamento, com extrapolação durante o período de 5 anos.....	54
Figura 10 - Custo anual total por paciente quando foram utilizadas as diferentes técnicas de tratamento, com extrapolação para o período de 10 anos.....	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Descrição da idade, peso corporal, altura e tempo de dor dos pacientes avaliados.....	46
Tabela 2 -	Descrição de religião, sexo, raça, descrição dos medicamentos em uso rotineiro para controle da dor por número de pacientes.....	46
Tabela 3 -	Tempo em meses de analgesia (para EAV > ou = 4 cm).....	47
Tabela 4 -	Quantificação da qualidade de sono durante os períodos de analgesia e de insatisfação com o tratamento da dor.....	48
Tabela 5 -	Quantificação da capacidade de realizar atividades físicas rotineiras nos períodos de analgesia com o tratamento da dor.....	49
Tabela 6 -	Custo e economia no período de 1 ano, extrapolado para demais períodos de tratamento.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SDCR I	Síndrome dolorosa complexa regional tipo I
RF	Radiofrequência
SUS	Sistema Único de Saúde
EAV	Escala analógica visual
HC	Hospital das Clínicas
CTDor	Clínica para o Tratamento da Dor
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
USP	Universidade de São Paulo
SCS	Estimulador de medula espinal
NRF2	Fator nuclear eritróide-2
5HT3	5-hidroxitriptamina
CID	Classificação Internacional de Doenças
FAEC	Fundo de Ações Estratégicas e Compensações

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	15
1.1	Importância do estudo.....	16
1.2	Síndrome Dolorosa Complexa Regional- tipo I (SDCR-I).....	17
1.3	História e nomenclatura.....	18
1.4	Anatomia.....	18
1.5	Quadro clínico da SDCR.....	19
1.6	Classificação.....	20
1.7	Fisiopatologia.....	21
1.8	Tratamento.....	23
1.9	Exames complementares de eleição.....	24
1.10	Técnica de lesão tecidual por Radiofrequência.....	25
1.10.1	Mecanismo de ação da lesão por corrente iônica.....	25
1.10.2	Benefícios da lesão tecidual por radiofrequência.....	27
2.	JUSTIFICATIVA.....	28
3.	OBJETIVOS.....	31
4.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	33
4.1	Local de realização dos procedimentos.....	34
4.2	Cronograma de Execução.....	34
4.3	Critérios de inclusão.....	35
4.4	Critérios de exclusão.....	36
4.5	Grupo de estudo.....	36
4.6	Monitorização intra-operatória.....	37
4.7	Metodologia específica.....	38
4.7.1	Procedimentos realizados.....	39
4.7.1.1	Bloqueio convencional.....	39

4.7.1.2	Técnica de Termo coagulação por Radiofrequência.....	41
4.8	Avaliação demográfica.....	42
4.9	Avaliação da dor.....	42
4.10	Avaliação da qualidade de sono e atividades diárias.....	43
4.11	Efeitos adversos possíveis de ocorrerem.....	43
4.12	Análise estatística e determinação do “N”.....	44
5.	RESULTADOS.....	45
5.1	Descrição demográfica.....	46
5.2	Avaliação da analgesia.....	47
5.3	Avaliação da qualidade de sono.....	48
5.4	Avaliação da capacidade para realização de atividades rotineiras diárias.....	49
5.5	Avaliação do custo anual gasto para controle da dor nos pacientes portadores de SDCR-I após 8 sequências anuais de bloqueios ou após a realização de um bloqueio e uma RF.....	51
5.5.1	Custos anuais com sequência de 4 bloqueios semestrais.....	51
5.5.2	Custos anuais com RF.....	52
5.5.2.1	No primeiro ano de estudo.....	52
5.5.2.2	RF nos anos subsequentes.....	52
5.6	Avaliação dos efeitos adversos.....	55
6.	DISCUSSÃO.....	56
6.1	Introdução.....	57
6.2	Avaliação do período de analgesia.....	58
6.3	Avaliação da capacidade de realização de atividades rotineiras.....	59
6.4	Avaliação da qualidade de sono.....	60
6.5	Avaliação dos custos anuais dos dois tipos de tratamento no mesmo paciente.....	60
6.6	Extrapolação dos custos para outros períodos.....	61
6.7	Avaliação dos efeitos adversos.....	62

7.	CONCLUSÃO.....	63
8.	REFERÊNCIAS.....	65
	ANEXOS.....	71

1 INTRODUÇÃO

1.1 Importância do estudo

A Síndrome Dolorosa Complexa Regional–tipo I (SDCR-I) apresenta sintomas clínicos em geral oriundos da disfunção do sistema autonômico simpático, a qual induz dor, alterações sensorial, motora, trófica e distúrbio do controle do sistema autonômico simpático no membro afetado, perda de função do membro, sendo sua fisiopatologia complexa e de difícil controle (BIRKLEIN *et al.*, 2015; MAILIS-GAGNON *et al.*, 2014; PELTZ; SEIFERT; MAIHÖFNER, 2012).

Indicava-se no passado bloqueios autonômicos associados ao bloqueio neuropático, ambos realizados uma vez por semana por 4 semanas consecutivas em média; o que implica em 4 internações no centro cirúrgico por paciente; sequência esta repetida uma vez por semestre até controle da dor e doença, perfazendo um total de 8 internações em um período de 12 meses por paciente (TURNER-STOKES; GOEBEL, 2011; HARDEN *et al.*, 2013; PEREZ *et al.*, 2010). A associação do bloqueio neuropático visa a diminuição da inflamação neurogênica, a qual ocorre secundariamente à disfunção autonômica na fase crônica da doença (VAN EIJS *et al.*, 2011).

Entretanto, guias de orientação científicas atuais indicam a ablação combinada dos componentes neuropático e autonômico por radiofrequência (RF), (indicação 2B+- recomendação positiva baseada em estudos duplamente encobertos, aleatórios) (VAN EIJS *et al.*, 2011), uma técnica minimamente invasiva, com a grande vantagem de durabilidade de 12-18 meses, o que implicaria em uma única internação para realização da ablação por RF durante o período de 12 meses, comparado a 8 internações por ano com a técnica atual empregada.

Consequentemente, poderíamos avaliar no estudo o menor consumo de analgésicos, comodidade e melhora da qualidade de vida do paciente; e redução do custo financeiro. Apesar da ablação por RF ser indicação científica no tratamento da SDCR

(TURNER-STOKES; GOEBEL, 2011; HARDEN *et al.*, 2013; PEREZ *et al.*, 2010; VAN EIJSS *et al.*, 2011), a mesma não é procedimento incluso pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e portanto não dispomos do material, porém com os resultados deste trabalho, poderemos consolidar a importância da inclusão destes procedimentos, uma vez que será mais cômodo e seguro para os pacientes e financeiramente mais vantajosos para o serviço.

Existe também o aspecto humanitário de nossa fila de espera de mais de 3 anos, sendo que com a RF poderíamos atender 6 vezes mais pacientes por ano, o que corroboraria para a diminuição deste tempo de espera.

1.2 Síndrome Dolorosa Complexa Regional - tipo I (SDCR-I)

A Síndrome Dolorosa Complexa Regional (SDCR) - tipo I (se desenvolve após lesão tecidual, porém sem lesão de nervo inicial) apresenta sintomas clínicos em geral oriundos da disfunção do sistema autonômico simpático, a qual induz dor, alterações sensorial, motora e trófica; juntamente com distúrbio do controle do sistema autonômico simpático no membro afetado e perda de função do membro, sendo sua fisiopatologia complexa (BIRKLEIN *et al.*, 2015; MAILIS-GAGNON *et al.*, 2014; PELTZ; SEIFERT; MAIHÖFNER, 2012). Os sintomas se apresentam no membro afetado e vão além do território de inervação de um nervo acometido (BIRKLEIN *et al.*, 2015; MAILIS-GAGNON *et al.*, 2014; PELTZ; SEIFERT; MAIHÖFNER, 2012). Quando existe cronificação da doença, ocorre a chamada neuroplasticidade, que inclui: hiperalgesia, alodinia, alteração da função motora, alterações do sistema autonômico simpático e suas repercussões no membro acometido, incluindo ossos (osteoporose), glândulas sudoríparas, perda da função muscular, atrofia de pele, edema (BIRKLEIN *et al.*, 2015; MAILIS-GAGNON *et al.*, 2014; PELTZ; SEIFERT; MAIHÖFNER, 2012).

1.3 História e nomenclatura

A primeira descrição da Síndrome de Dor Complexa Regional (SDCR) foi uma observação do cirurgião francês Ambroise Paré, no século XVI. Em 1900's Sudeck, na Alemanha, descreveu uma síndrome pós-traumática que envolvia edema e alterações tróficas, e em 1939, Leriche desenvolveu a hipótese do círculo vicioso que narrava a natureza circular da SDCR. Em relação ao tratamento, a técnica para neurólise da cadeia simpática foi descrita em 1924 quando Royle na Austrália tratou um paciente com paralisia espástica. Mais tarde, em 1929, o bloqueio simpático foi utilizado no manuseio da Doença de Raynaud's. Em 1994 a *International Association for the Study of Pain* introduziu o termo Síndrome de Dor Complexa Regional. Desde então, quaisquer outras nomenclaturas como causalgia, distrofia de Sudeck, etc, foram abolidas (MERSKEY; BOGDU, 1994; HARDEN *et al.*, 1999).

1.4 Anatomia

O sistema nervoso simpático consiste de fibras eferentes (*fibers that exit the spine*) pré- e pós-ganglionares, as quais inervam estruturas somáticas (pele, tecido subcutâneo, músculos, tendões, articulações, ossos) e viscerais.

O corpo celular dos neurônios pré-ganglionares estão situados no corno intermédio lateral da medula espinal (Figura 1) e nos núcleos intermediário e paracentral, entre os níveis T1 a L1 ou L2 da medula espinal. Os neurônios pré-ganglionares formam de cada lado do corpo vertebral a cadeia paravertebral, localizada ventro-lateral ao corpo vertebral, à direita e à esquerda. Os neurônios pré-ganglionares caminham pela raiz ventral, pelo nervo espinal e pelo ramo comunicante branco para finalmente sofrer sinapse na cadeia ganglionar simpática. Os neurônios pré-ganglionares também se intercomunicam entre os diferentes segmentos.

Figura 1 - Sistema autonômico simpático para extremidades.

1.5 Quadro clínico da SDCR (BUSSA *et al.*, 2016; PENDÓN *et al.*, 2016).

- início de evento nocivo ou imobilização do membro;
- dor contínua, espontânea, alodinia (dor a estímulos não dolorosos), hiperalgesia (diminuição do limiar de dor) desproporcional ao estímulo;
- evidência de edema, alterações do fluxo sanguíneo, atividade sudomotora anormal na área dolorosa;
- diminuição da função, articulação enrijecida;
- alterações tróficas da pele, subcutâneo, músculos, tendões;
- instabilidade vasomotora.

1.6 Classificação

A SDCR é subdividida em (BUSSA *et al.*, 2016):

1.6.1 Tipo I - sem lesão neuronal direta (antiga distrofia simpática): em adultos acomete igualmente membros inferiores ou superiores, mais frequente no sexo feminino (3:1), faixa etária 12 anos para crianças e 40 anos para adultos. Em crianças, predomina o acometimento do membro inferior. O acometimento bilateral ocorre em 11 a 16% dos doentes. A incidência após fratura é de 1-2%. 19% ocorre no período pós-operatório.

1.6.2 Tipo II - com lesão neuronal prévia objetiva (antiga 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 (PELTZ; SEIFERT; MAIHÖFNER, 2012). Na SDCR-II existe comprometimento do sistema autonômico simpático e neuropático, resultando em dor crônica de origem autonômica e neuropática, devendo os dois componentes da dor ser tratados para o controle eficaz da dor e doença.

1.6.3 NOS - “not otherwise specified”, não responde ao bloqueio do sistema autonômico simpático e não se enquadra nas classificadas como tipo I e II.

1.7 Fisiopatologia

Inicialmente ocorre a dor simpaticamente mediada, a qual é resultante da ativação dos aferentes nociceptivos pelos neurônios simpáticos. A ativação de receptores α_2 adrenérgicos resulta em síntese de prostaglandinas periféricamente. Posteriormente ocorre a sensibilização periférica e central, presentes na fase de cronificação da doença. O estabelecimento de qualquer tipo de dor crônica resulta nas alterações descritas abaixo. A SDCR como definição é dor crônica e apresenta as alterações a seguir (DUTTON; LITTLEJOHN, 2015; BECKER; DIERS, 2016; CARR *et al.*, 2016):

- Fibras C tornam-se aferentes e eferentes (normalmente são somente aferentes);
- Fibras aferentes: células da glia externam receptores adrenérgicos no axônio (por estímulo simpático);
- Reflexo da raiz dorsal leva à inflamação neurogênica na periferia;
- Migração de fibras A β para lâminas superficiais da medula;
- Morte de interneurônios inibitórios da dor;
- Sistema simpático prolifera na periferia, no gânglio dorsal e na medula espinal;
- Exteriorização de receptores α_2 no sistema nervoso central de forma abundante;
- Aumento da produção de conexinas, as quais aumentam a sinalização entre as células da glia na medula espinal, o que poderia resultar em dor no membro contra-lateral;
- Ativação de micróglia na medula espinal e no gânglio dorsal, deturpando a resposta nociceptiva;
- Comunicação entre glia, sensibilização central;
- Aumento da produção do gene *c-fos*;
- Reorganização neuroanatômica do encéfalo (Tomografia por Emissão de Fóton Único (SPECT), avaliação da perfusão encefálica) (HOTTA *et al.*, 2016);

- Ativação do complexo receptor N-metil-D-aspartato;
- Microglia contribui na dor crônica para a geração e manutenção de dor em neuropatia;
- Via serotoninérgica descendente inibitória da dor (receptores 5-hidroxitriptamina ou 5HT3) transforma-se em via descendente excitatória da dor (HOTTA *et al.*, 2016);

Entretanto, a doença SDCR apresenta peculiaridades como (PLEGER *et al.*, 2014; HOTTA *et al.*, 2016):

- Reorganização cortical contralateral ao membro afetado;
- Estudo cintilográfico: extravasamento vascular de macromoléculas na fase aguda da SDCR;
- Hipótese do fenômeno inflamatório;
- Diminuição do metabolismo do fosfato de alta energia nos músculos afetados, resultado de provável hipóxia por comprometimento da habilidade de extração de O₂ (análise da saturação de oxigênio tissular e da concentração de lactato);
- Formação da enzima cicloxigenase-2 local. O processo inflamatório por si é responsável pela indução da forma enzimática cicloxigenase-2;
- Produção local de substância P, a qual levaria ao extravasamento de proteínas, contribuindo para a formação do edema local;
- Mecanismos inflamatórios e neuronais contribuem para o desenvolvimento da SDCR. Evidências recentes demonstram que o estresse oxidativo mitocondrial participa da patogênese da SDCR. O fator nuclear eritróide-2 (NRF2) é um regulador de transcrição de diferentes antioxidantes, os quais protegem contra o estresse oxidativo e contra a inflamação pela indução de genes antioxidantes e detoxicantes (WANG *et al.*, 2014).

1.8 Tratamento

O tratamento inicia-se com fisioterapia associada a fármacos por via oral (antidepressivos, anticonvulsivantes, analgésicos, corticosteróides). Quando o tratamento conservador é ineficaz, associa-se bloqueios inicialmente, os quais podem ser repetidos, ou realizada a modulação e ablação por radiofrequência. O tratamento inclui bloqueios neuropáticos (plexo ou nervos acometidos) associado ao bloqueio autonômico simpático do membro correspondente (TURNER-STOKES; GOEBEL, 2011; HARDEN *et al.*, 2013; PEREZ *et al.*, 2010). A associação do bloqueio neuropático visa a diminuição da inflamação neurogênica, a qual ocorre secundariamente à disfunção autonômica na fase crônica da doença (VAN EIJS *et al.*, 2011).

- **Fisioterapia-** inicialmente indica-se a fisioterapia para dessensibilização e a fisioterapia analgésica incluindo alteração de temperatura. A seguir, a motora passiva e posteriormente a ativa para reestabelecimento de movimentação e função do membro (SMART *et al.*, 2016).
- **Farmacológico-** antidepressivos, anticonvulsivantes, topiramato, gabapentina, pregabalina, tramadol, metadona, organofosforados (PALMER, 2015; GATTI *et al.*, 2016),
- **Bloqueios neuropático e simpático-autonômico-** o tratamento das SDCR do tipo I e II inclui o conhecimento da anatomia de cada região. Como a fisiopatologia implica e aumento da atividade do sistema simpático autonômico, realiza-se o mais precocemente o bloqueio do gânglio simpático responsável pela manutenção do quadro sindrômico (SDCR-I). Na fase tardia da SDCR-I ou desde o início da SDCR-II, realiza-se a associação do bloqueio neuropático (plexo acometido) + gânglio simpático (HSU, 2009).

1.9 Exames complementares de eleição

O diagnóstico é clínico, porém a cintilografia óssea e a eletroneuromiografia são complementos importantes.

1. A cintilografia óssea é altamente sensível para definição clínica dos estágios da doença e específica para o diagnóstico da SDCR-I, além de excluir outras causas de dor da extremidade (LE CHAPELAIN *et al.*, 2009):

- **Estágio I-** em um estágio inicial, a cintilografia óssea de três fases usualmente mostra hipervascularização da extremidade e diminuição de absorção periarticular;
- **Estágio II-** o fluxo sanguíneo normaliza e segue-se um aumento difuso da absorção do contraste periarticular em imagens tardias;
- **Estágio III-** ocorre diminuição do fluxo sanguíneo na extremidade e as imagens tardias de absorção de contraste periarticular se normalizam.

Entretanto, a cintilografia não serve para monitorizar a resposta terapêutica, pois é difícil distinguir a melhora com a progressão da doença pelo exame. A resposta é clínica (BUSSA *et al.*, 2016).

2. A **eletroneuromiografia** quantifica e localiza comprometimentos neuronais motor, sensitivos e autonômicos simpáticos (LAZARO, 2015).

1.10 Técnica de lesão tecidual por Radiofrequência

A ablação tecidual por radiofrequência é utilizada para o tratamento da doença dor crônica. A técnica consiste no posicionamento percutâneo de um eletrodo capaz de gerar uma corrente elétrica alternada com uma frequência de 500 Khz, aquecendo o tecido alvo por curtos períodos de tempo. O procedimento é considerado minimamente invasivo, e esta punção percutânea deve ser guiada por radioscopia.

SHEALY (1975) empregou a radiofrequência percutânea em pacientes com dor facetária lombar e cervical. As agulhas (12G) utilizadas nestes experimentos eram de grosso calibre bem como o eletrodo (18G = 1,2 mm) empregado para produzir a termocoagulação do tecido alvo.

Com o desenvolvimento subsequente de agulhas e eletrodos de menor calibre (SLUIJTER; MEHTA, 1981) aumentou-se a precisão na localização do tecido-alvo, diminuindo o risco de lesões das estruturas adjacentes (SLUIJTER; MEHTA, 1981; LORD et al., 1996). Dessa forma, a abordagem da cadeia simpática ou do ramo mediano pôde ser empregado de forma individualizada e precisa.

1.10.1 Mecanismo de ação da lesão por corrente iônica

A densidade da corrente elétrica e voltagem se concentram ao redor da ponta ativa da agulha de RF, obedecendo um diâmetro ao redor da mesma para causar um raio de lesão pré-determinada, dependendo do calibre da agulha selecionada. Forma-se calor pela passagem da corrente de RF através dos tecidos que, uma vez aquecidos a uma temperatura pré-selecionada, agem como um resistor e aquecerão a ponta ativa da agulha de RF, sendo a seguir o calor dissipado pelo eletrodo ou parte passiva da agulha. O tecido aquecerá e transmitirá secundariamente o calor ao eletrodo, aquecendo-o. O mecanismo de aquecimento é, portanto, iônico, ao invés de dielétrico (HERMAN, 2015; HONG, 2010; PROTASONI *et al.*, 2009).

Com o eletrodo adequadamente posicionado, a formação de calor será maior onde houver maior densidade de corrente elétrica, ou seja, ao redor da ponta do eletrodo e onde estará o tecido alvo de lesão por RF. A corrente se dispersa de maneira uniforme a partir da ponta ativa da agulha, alcançando maior densidade na porção proximal na qual há uma área maior para saída da corrente. Desse modo, a lesão adquirirá uma conformação em forma de pera com sua base ao redor da porção proximal da ponta ativa e muito pouca lesão adiante da porção distal. Como a ponta ativa do eletrodo promoverá mais lesões transversalmente, o eletrodo é posicionado paralelamente ao tecido alvo, com o objetivo de aperfeiçoar a lesão térmica ao se utilizar a RF contínua convencional (LEVIN, 2009), evitando lesões por contiguidade ou proximidade (HERMAN, 2015; HONG, 2010; PROTASONI *et al.*, 2009).

A relação entre o gerador de RF e a temperatura atingida na ponta do eletrodo não se faz de forma direta. A temperatura final será determinada por variáveis relativas à sua produção e por sua dissipação. Um fator importante na produção de calor é a impedância (resistência à corrente alternada), que varia de acordo com os diferentes tecidos corporais. Essa produção oscila de forma diretamente proporcional à impedância. Outra variável relevante é a dissipação ou eliminação do calor, que depende de dois fatores principais: a condutividade do tecido e a sua vascularização, pois o fluxo sanguíneo dissipa o calor da área aquecida. Como ambos variam muito, a temperatura deve ser medida para avaliar o resultado final entre a formação de calor e sua dissipação (ROY, 2014).

A lesão térmica por RF tem duas fases: durante a primeira, é necessária uma grande produção de energia para elevação inicial da temperatura. Quanto menor a impedância, maior potência de corrente elétrica deverá ser gerada. A voltagem, nesta fase, oscila entre 25 e 60 V. Ao se alcançar a temperatura desejada, inicia-se a segunda fase,

cuja carga elétrica do gerador é gradualmente diminuída a um nível de equilíbrio para compensar a dissipação de calor (VAN EIJS *et al.*, 2011; SHEALY, 1975; LEVIN, 2009).

1.10.2 Benefícios da lesão por radiofrequência

Portanto, os benefícios da lesão por RF consistem (VAN EIJS *et al.*, 2011; SHEALY, 1975; LEVIN, 2009; DATTA *et al.*, 2009):

- Lesão programada de tecido, limitada unicamente ao tecido escolhido, evitando lesões de estruturas próximas adjacentes, minimizando a incidência de efeitos adversos secundárias à lesão de tecidos adjacentes não-programados para lesão;
- Por ser técnica de ablação delimitada por corrente iônica, permite o tratamento da doença dor crônica avaliada como um todo, ou seja, permite um tratamento multimodal do paciente para uma determinada doença.
- Como o efeito da lesão por RF é duradouro, implica em redução importante do consumo de analgésicos para o controle da dor diária, o que secundariamente implica em menor sobrecarga de medicamentos para o organismo do paciente e melhor qualidade de vida.
- Menor custo financeiro em um período de 12 meses de tratamento, quando comparada com o tratamento convencional com 8 a 12 internações em 12 meses, resultando em melhor relação custo/benefício.

2 JUSTIFICATIVA

Na Clínica para o Tratamento da Dor- Hospital das Clínicas- Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto- Universidade de São Paulo (CTDor-HC-FMRP-USP), realizamos rotineiramente bloqueios autonômicos associado ao bloqueio neuropático, ambos realizados uma vez por semana por 4 semanas consecutivas em média (3 a 5 semanas, dependendo da resposta clínica do paciente); o que implica em 4 internações em média para realizações dos bloqueios no centro cirúrgico para cada paciente; sequência esta de bloqueios que é repetida uma vez por semestre até controle da dor e doença, perfazendo um total aproximado de 8 internações para realizações dos bloqueios por paciente em um período de 12 meses de tratamento.

A ablação combinada dos componentes neuropático e autonômico por radiofrequência (RF), uma técnica minimamente invasiva (através do aumento de temperatura programada), permite a lesão limitada unicamente ao tecido escolhido, evitando lesões de estruturas próximas adjacentes, minimizando a incidência de efeitos adversos secundárias à lesão de tecidos adjacentes não-programados para lesão, além da grande vantagem de durabilidade de 12-18 meses (TURNER-STOKES; GOEBEL, 2011; HARDEN *et al.*, 2013; PEREZ *et al.*, 2010), o que implicaria em uma única internação para realização da ablação por RF durante o período de 12 meses, comparado com 8 internações ao ano com a técnica atualmente empregada. A RF possui indicação 2B+ para a SDCR (VAN EIJS *et al.*, 2011) permite o tratamento da doença dor crônica SDCR-I avaliada como um todo, ou seja, permite a realização combinada de ablação do tecido neuropático e autonômico atuantes na manutenção da dor crônica diária (e consequente função do membro) por um longo período de tempo (12 a 18 meses) (VAN EIJS *et al.*, 2011; SHEALY, 1975; SLUIJTER; MEHTA, 1981; ROY; CHATTERJEE, 2014).

Este estudo visa avaliar o efeito antinociceptivo da ablação por RF de tecido neuropático e do gânglio simpático em pacientes portadores de dor crônica com

componente misto neuropático e autonômico, sua efetividade, durabilidade e custo financeiro, comparada à técnica convencional, durante o período de 12 meses.

Apesar da ablação por RF ser indicação científica no tratamento da SDCR (TURNER-STOKES; GOEBEL, 2011; HARDEN *et al.*, 2013; PEREZ *et al.*, 2010; VAN EIJS *et al.*, 2011), infelizmente, a mesma não é procedimento incluso pelo Sistema Único de Saúde e portanto não dispomos do material, porém com os resultados deste trabalho, poderemos consolidar a importância da inclusão destes procedimentos, uma vez que será mais cômodo e seguro para os pacientes e financeiramente mais vantajosos para o serviço.

Existe também o aspecto humanitário de nossa fila de espera de mais de 3 anos, sendo que com a RF poderíamos atender 6 vezes mais pacientes por ano, o que corroboraria para a diminuição deste tempo de espera.

Como o efeito da lesão por RF é duradouro, implicaria em:

- 1) Redução do número de internações e das intervenções por paciente (TURNER-STOKES; GOEBEL, 2011; HARDEN *et al.*, 2013; PEREZ *et al.*, 2010) no período de 12 meses, comparada com a técnica convencional, representando um conforto para o paciente;
- 2) Redução do consumo de analgésicos para o controle da dor diária, o que secundariamente implicaria em menor sobrecarga de medicamentos para o organismo do paciente e melhor qualidade de vida (TURNER-STOKES; GOEBEL, 2011; HARDEN *et al.*, 2013; PEREZ *et al.*, 2010).
- 3) Redução do custo financeiro para a realização do tratamento por paciente, durante o período de 12 meses no Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo.
- 4) Possibilidade de atender ao aspecto humanitário de nossa fila de espera de 3 anos, pois poderíamos atender vezes mais pacientes por ano.

3 OBJETIVOS

Este estudo visou avaliar o efeito antinociceptivo da ablação por RF de tecido neuropático após a realização de bloqueios testes em pacientes portadores de dor crônica com SDCR-I com componentes misto neuropático/autônomo, ponderando a comparação entre a técnica atual utilizada e paga para pacientes do SUS (sequência de 4 bloqueios semanais por semestre), com a realização de um bloqueio teste seguido de RF, referente a:

- 1) A efetividade analgésica: tempo de analgesia, o padrão de sono e qualidade de vida;
- 2) Número de internações realizadas para realizações de bloqueios combinados autônomo e neuropático em 12 meses;
- 3) Custo financeiro comparativo entre a técnica convencional e por RF para o tratamento por paciente durante o período de 12 meses.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Local de realização dos procedimentos

O estudo foi realizado na Clínica para o Tratamento da Dor- Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (CTDor- HC-FMRP-USP). Os pacientes foram contatados inicialmente no ambulatório da CTDor, o qual atende atualmente 50 pacientes por semana. Os pacientes incluídos no estudo que apresentavam a SDCR-I (como esclarecido a seguir) foram selecionados desta amostra para participação no estudo, por ordem consecutiva de consulta até completar o número almejado.

4.2 Cronograma de Execução

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMRP-USP no processo nº 1430/2010.

Após consentimento por escrito, foram selecionados de forma aleatória 25 pacientes atendidos pela CTDor-HC-FMRP-USP, com história de SDCR-I portadores de dor crônica neuropática e autonômica, os quais foram submetidos ao protocolo de tratamento da CTDor (sequência de 4 bloqueios semestrais, um por semana consecutiva) e em uso de fármacos para o controle da dor. O estudo foi prospectivo, aleatório e cada paciente atuou como seu próprio controle.

O tempo total de estudo para cada paciente foi de pelo menos 12 meses desde a entrada do mesmo no protocolo de pesquisa proposto. Os bloqueios testes e as ablações por RF foram realizados em salas no Centro Cirúrgico do HC- FMRP-USP com intensificador de imagem. Os pacientes foram contatados em consulta no ambulatório, onde foram examinados e esclarecidos sobre os procedimentos e o protocolo de estudo.

4.3 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram: Pacientes adultos, com idades entre 21 e 80 anos, ambos os sexos, portadores de SDCR-I segundo classificação da *International Association for the Study of Pain* (IASP, 1994), com história de dor por tempo superior a 6 meses de duração, em uso diário de fármacos diversos para o controle da dor, como analgésicos, anti-inflamatórios não-esteroidais, relaxantes musculares, anticonvulsivantes, antidepressivos, opióides, fisioterapia especializada, acompanhamento entre outros (BIRKLEIN; O'NEILL; SCHLERETH, 2015; GIERTHMÜHLEN; BINDER; BARON, 2014; VARENNA; ADAMI; SINIGAGLIA, 2014). Foram mantidos para os pacientes após início de cada sequência a ingestão por via oral prévia de cada paciente de: anticonvulsivante, antidepressivo e metadona. Os analgésicos de resgate foram: dipirona 500 mg a cada 6 horas se necessário, paracetamol 500 mg a cada 6 horas se necessário.

Os pacientes seguiram os seguintes critérios para o diagnóstico da SDCR-I (BIRKLEIN et al., 2015; MAILIS-GAGNON et al., 2014; PELTZ; SEIFERT; MAIHÖFNER, 2012):

- (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.

4.4 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram: qualquer situação que contraindicasse a realização da ablação por RF, ou a realização dos bloqueios testes com anestésico local sem resposta positiva, impossibilidade de realização de bloqueios teste como a infecção na pele; febre, história prévia de crises convulsivas, distúrbio de coagulação, glaucoma, história de infarto cardíaco recente (nos últimos 6 meses) e recusa do paciente. A recusa do paciente em participar da pesquisa não redundou em ausência de tratamento para o mesmo. O mesmo foi tratado pela técnica disponível na CTDor-HC- FMRP-USP, ou seja, foi submetido durante o mesmo período de 12 meses a 4 sequências semanais periódicas de bloqueios realizados como descritos em bloqueios teste, a cada 4 meses.

4.5 Grupo de estudo

Foram avaliados 25 pacientes, sendo que cada paciente atuou como seu próprio controle, pacientes portadores de SDCR-I, como descritos a seguir. Foram incluídos pacientes com queixas de dor mista articular facetaria lombar e autonômica (com diagnóstico de SDCR-I), já em tratamento na CTDor- HC- FMRP-USP, submetidos ao tratamento convencional (sequência de 3 a 5 bloqueios autonômicos e neuropáticos), 1 a 3 sequências em 12 meses, com diagnóstico de SDCR-I definido segundo critérios estabelecidos cientificamente (BIRKLEIN *et al.*, 2015; MAILIS-GAGNON *et al.*, 2014; PELTZ; SEIFERT; MAIHÖFNER, 2012).

Inicialmente os pacientes foram contatados e esclarecidos sobre o projeto, durante primeira avaliação no Ambulatório da CTDor-HC-FMRP-USP. Após esclarecimento da pesquisa e consentimento por escrito, serão agendados os bloqueios a serem realizados no Centro Cirúrgico.

Os pacientes vieram orientados, em jejum de 8 horas, acompanhados de familiar ou conhecido maior de idade, no dia agendado para a realização dos bloqueios testes neuropático e autonômico. Todos os bloqueios foram realizados no Centro Cirúrgico.

4.6 Monitorização intra-operatória

Os pacientes foram monitorizados em sala cirúrgica com eletrocardiograma contínuo, oximetria de pulso e pressão arterial não-invasiva a intervalos fixos de 3 minutos, como de rotina. Foi realizada punção venosa com cateter venoso número 20 e administrado infusão por via venosa de Ringer Lactato (10 ml/kg/hora durante a primeira hora e a seguir 2 ml/kg/hora para manutenção até alta hospitalar). O posicionamento foi decúbito ventral, com retificação da lordose (sem travesseiro para pacientes obesos, Figura 2), ou com travesseiro sob a crista ilíaca.

A sedação por via venosa foi realizada com midazolam (3-5 mg) combinada com 1 ml (500 mcg) de alfentanil, a critério do anestesiológico para manutenção de sedação consciente. Os bloqueios foram realizados com auxílio de intensificador de imagem. A administração de 0,2 a 1 ml de solução de contraste iodado foi realizada para confirmação do correto posicionamento da agulha durante os bloqueios testes. O posicionamento correto da agulha de RF foi realizada com auxílio do intensificador de imagem e pelos testes sensoriais e motor descritos para lesão por RF, especificados a seguir.

Figura 2. Paciente em decúbito ventral, posicionado para realização dos procedimentos.

Após o término da realização dos bloqueios, os pacientes permaneceram na Sala de Recuperação Pós-anestésica até completa recuperação, sendo o tempo previsto de 2 horas, e após ingestão de chá e bolachas, receberam alta hospitalar juntamente com seu acompanhante e orientação para os retornos semanais durante as primeiras 3 semanas e mensais durante o período de 12 meses.

4.7 Metodologia específica

Na metodologia específica, foi utilizada em cada dia de procedimento a dose total de 200 mg (20 ml) de lidocaína sem vasoconstrictor, 30 mcg (2 ml) de clonidina e 15 mg (3,75 ml) de dexametasona. Independente do procedimento realizado, em cada dia de realização de procedimentos, os pacientes receberam sempre a dose total final descrita acima, mesmo quando houve somação de procedimentos em um mesmo dia.

4.7.1 Procedimentos realizados

4.7.1.1 Bloqueio convencional (paciente se submete em média a 8 procedimentos dos descritos neste item, por ano):

- Neuropático (ramo mediano facetário lombar): bloqueio paravertebral facetário dos ramos mediano lombares do lado acometido, com dose total 15 mg (3,75 ml) de dexametasona associado a 0,1 ml (15 mcg) de clonidina, diluído em lidocaína sem vasoconstrictor, dose total 100 mg (10 ml), total 2,5 ml por nível acometido, sendo o número de níveis acometidos realizados 4 (lombares, L2, L3, L4 e L5) (Figura 3).

Figura 3. Visão oblíqua da coluna lombar, com correto posicionamento da agulha em “visão de túnel” para realização do bloqueio do ramo mediano facetário lombar.

- Autonômico: bloqueio simpático lombar em L3 ou L4 do lado comprometido, realizado total de 10 ml (100 mg) de lidocaína sem vasoconstrictor associado a 0,1 ml (15 mcg) de clonidina e 1,25 ml (5 mg) de dexametasona. O posicionamento da agulha em visão oblíqua e perfil está demonstrado nas Figuras 4 e 5. Quando o bloqueio foi bilateral, foi

mantida a concentração final estabelecida de anestésico local e dos outros fármacos (dexametasona e clonidina) (Figuras 4 e 5).

Figura 4. Visão oblíqua da coluna lombar, com correto posicionamento da agulha em visão de túnel para realização do bloqueio simpático lombar.

Figura 5. Visão em perfil da coluna lombar, com correto posicionamento da agulha até face ventral do corpo vertebral de L3, com administração de contraste não-iodado, para realização do bloqueio simpático lombar.

4.7.1.2 Técnica de Termo coagulação por Radiofrequência:

- **Neuropática:** ablação por RF do ramo mediano lombar (rizotomia) do lado acometido com temperatura 70°C, por 90 segundos, em cada nível lombar acometido, após realização dos testes sensorial (50 Hz; 0,1 a 0,5 V; duração de pulso 1 milissegundo) e motor (2 Hz, 1 a 5 V), comprovação do correto posicionamento da agulha de RF e administração de 2,5 ml de solução contendo dose total: 10 mg (2,5 ml) de dexametasona diluído em 10 ml (100 mg) de lidocaína sem vasoconstrictor e 0,1 ml (15 mcg) de clonidina, antes da rizotomia em cada ramo mediano lombar (L2, L3, L4 e L5).

- **Autonômico:** ablação por RF dos gânglios simpático lombar em L3, L4 e L5 do lado comprometido, com temperatura 80°C, por 90 segundos, por técnica convencional, em cada nível, após realização dos testes sensorial (50 Hz; 0,1 a 0,5 V; duração de pulso 1 milissegundo) e motor (2 Hz, 1 a 5 V), comprovação do correto posicionamento da agulha de RF e administração de 1 ml de solução contendo dose 5 mg (1,25 ml) de dexametasona diluído em 20 ml (200 mg) de lidocaína sem vasoconstrictor, antes da realização da ablação por RF.

4.8 Avaliação demográfica

Foram anotados:

Patologias e base, sexo, cor, idade, peso, altura, tempo de dor, medicamentos em uso, religião ou crença, qualidade do sono, capacidade de realizar atividades rotineiras.

4.9 Avaliação da dor

A dor foi avaliada regularmente, nos retornos semanais e mensais, com os seguintes parâmetros:

- Intensidade da dor: inicialmente avaliada utilizando-se a Escala Numérica de Dor de 10 cm, sendo o extremo “zero cm” correspondente a “ausência de dor”, variando até “dez cm”, correspondente a “pior dor imaginável”. Fica rotineiramente prescrito as medicações que cada paciente utiliza regularmente para o controle da dor, sendo o paciente livre para a ingestão dos fármacos analgésicos caso a dor diária persistir numericamente maior que 4 cm.
- Tipo de dor (queimação, formigamento, agulhada, choque ou outro).
- Tempo de analgesia após bloqueio teste: tempo desde a realização do procedimento até a primeira ingestão do analgésico resgate e consumo diário de comprimidos analgésicos. Quando os mesmos pacientes foram submetidos a sequência de 4 bloqueios semanais, foi computado o tempo a partir do dia de realização do segundo bloqueio. Quando os pacientes foram submetidos à RF, foi computado o tempo a partir do dia da RF.

4.10 Avaliação da qualidade de sono e atividades diárias

A qualidade do sono foi avaliada regularmente nos retornos semanais e mensais como descrito anteriormente (LAURETTI *et al.*, 2013):

- 1) Descrição do sono:
 - a. Foi quantificação pela EAV de 0-10 cm, onde zero corresponde a “sono reconfortante, agradável e adequado” até dez o qual corresponde a “pior sono possível, insônia grave”.
- 2) A capacidade para realizar atividades rotineiras diárias foi avaliada pelos parâmetros (LAURETTI *et al.*, 2013):
 - a. Foi quantificada pela EAV 0-10 cm, onde zero corresponde a “totalmente capaz, realiza cuidados básicos sanitários sozinho e alimentação sem cuidador ou com auxílio de cuidador” até dez o qual corresponde a “totalmente incapaz”.

4.11 Efeitos adversos possíveis de ocorrerem

- 1) Durante a realização dos bloqueios simpático e neuropático testes, o paciente poderia sentir sonolência, o que geralmente passa em 20 minutos, sendo que o paciente aguardará deitado na Sala de Recuperação Pós-anestésica até completa recuperação e estabilização. Após ingestão de chá e bolachas, receberam alta hospitalar com o acompanhante.
- 2) Caso o paciente refira gastrite, em consequência da ingestão diária de analgésicos para o controle da dor, a qual poderá ser exacerbada pela administração de dexametasona, incluída no bloqueio, foi prescrito omeprazol, 20 mg por via oral em jejum diariamente, até a melhora clínica do sintoma.

- 3) Com a realização da ablação por RF, caso o paciente sinta dor local transitória, foi prescrito dipirona, 500 mg por via oral a cada 6 horas se necessário, por três dias.
- 4) Quaisquer outros efeitos adversos, caso ocorressem, foram anotados e tratados.

4.12 Análise estatística e determinação do “N”

A determinação do número mínimo de 12 pacientes por grupo de estudo baseada na avaliação do teste do poder estatístico, considerando β 80% e α 0,05 a partir de dados de protocolo de estudo onde foi considerado tempo de analgesia 5 meses para os bloqueios teste e tempo de analgesia 12 meses para a RF.

A distribuição de normalidade das amostras foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. A análise demográfica dos grupos foi descrita como média + desvio padrão da média (idade, peso, altura, tempo de dor), e pelo teste chi-quadrado para avaliar os parâmetros: sexo, cor, tempo de dor, medicamentos em uso, religião ou crença. Utilizou-se teste de Wilcoxon para avaliar analgesia após o bloqueio e após a RF; e os valores numéricos de EAV. A incidência de efeitos adversos, qualidade do sono, capacidade para realizar atividades de rotina e utilização de fármacos adjuvantes foram avaliadas por classificação com a EAV (0-10 cm), sendo igualmente avaliada pelo teste de Wilcoxon. $p < 0,05$ foi considerado significativo.

5 RESULTADOS

5.1 Descrição demográfica

Cada paciente atuou como seu próprio controle. Vinte e um pacientes participaram do estudo final, um paciente foi excluído devido dados incompletos e 3 pacientes não responderam aos bloqueios de forma satisfatória e foram selecionados para implante de estimulador de medula espinal (SCS). A descrição da demografia dos pacientes está descrita na Tabela 1.

Tabela 1. Descrição da idade, peso corporal, altura e tempo de dor dos pacientes avaliados.

	Idade (anos)	Peso corporal (Kg)	Altura (cm)	Tempo de dor (meses)
Média	47,28571	70,80952	165,5714	10,42857
Desv Pad	8,118761	15,2303	8,242034	7,270292

Desv Pad- desvio padrão da média

Sexo, raça, medicamentos em uso, religião e sexo estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Descrição de religião, sexo, raça, descrição dos medicamentos em uso rotineiro para controle da dor por número de pacientes.

	Religião (C ou E)	Sexo M ou F	Raça B ou N	Medicamentos em uso rotineiro
Número	C- 15 E-6	M-11 F-10	B-13 N-8	Antidepressivo-21 Amitriptilina- 8. Sertralina-4 Duloxetina- 7, Venlafaxina-2 Gabapentina- 21, Metadona- 11 Carbamazepina- 8

C- católica, E- evangélica; M- masculino; F- feminino; B- branca, N-negra

5.2 Avaliação da analgesia

Todos os pacientes referiram dor do tipo queimação em membro(s) inferior(es). Quando os pacientes foram submetidos a sequência de 4 bloqueios semanais, o tempo de analgesia (EAV < 4 cm) foi de 5 meses, enquanto a média de tempo de analgesia após RF foi de 15 meses (Tabela 3, Figura 6).

Tabela 3. Tempo em meses de analgesia (para EAV > ou = 4 cm).

	TA- 4 bloqueios (meses)	TA- RF (meses)
média	5,471429	15,19048
desvPad	1,325573	2,204973

p<0,001

TA- 4 bloqueios- tempo de analgesia após a realização de sequência de 4 bloqueios, desde realização do segundo bloqueio até o tempo que o EAV foi > ou = 4 cm.

TA- RF- tempo de analgesia após a realização de radiofrequência, até o tempo que o EAV foi > ou = 4 cm.

Desv Pad- desvio padrão da média

Figura 6. Tempo de analgesia (TA) em meses após sequência de 4 bloqueios e após RF.

5.3 Avaliação da qualidade de sono

Durante o período de analgesia referido pelos pacientes (15 meses após RF e 5 meses após sequência de 4 bloqueios), a qualidade de sono foi descrita como sono adequado e reconfortante durante o período de analgesia, sendo quantificado pela EAV 0-10 cm ($p < 0,001$).

A Tabela 4 descreve o sono quantificado pelo paciente com utilização da EAV (0-10 cm), durante o período de analgesia adequada e inadequada, após sequência de bloqueios ou após RF.

Tabela 4. Quantificação da qualidade de sono durante os períodos de analgesia e de insatisfação com o tratamento da dor.

	Sono no período de analgesia inadequada (EAV 0-10 cm)	Sono no período de analgesia adequada (EAV- 0-10 cm)
Média	6,095238	2,809524
DesvPad	1,091089	0,980767

$p < 0,001$

Desv Pad- desvio padrão da média

EAV- Escala analógica numérica de 0-10 cm (EAV 0-10cm, onde zero corresponde a “sono reconfortante, agradável e adequado” até dez que corresponde a “pior sono possível, insônia grave”).

5.4 Avaliação da capacidade para realização de atividades rotineiras diárias

A Tabela 5 descreve a capacidade para realizar atividades rotineiras diárias, classificadas como “capaz, alterada, incapaz” e quantificadas pela EAV de 0-10 cm (EAV 0-10 cm, onde zero corresponde a “totalmente capaz” até dez que corresponde a “totalmente incapaz”).

Tabela 5. Quantificação da capacidade de realizar atividades físicas rotineiras nos períodos de analgesia com o tratamento da dor.

	Capacidade no período de analgesia inadequado (EAV 0-10 cm)	Capacidade no período de analgesia adequada (EAV- 0-10 cm)
Média	5,952381	3,857143
DesvPad	1,802115	0,853564

p<0,05

Desv Pad- desvio padrão da média

EAV- Escala analógica numérica de 0-10 cm (EAV 0-10 cm), onde zero corresponde a “totalmente capaz” até dez que corresponde a “totalmente incapaz”.

As Figuras 7 e 8 demonstram a dispersão individual de cada paciente. Os gráficos demonstram que houve melhora da capacidade diária para realização de atividades rotineiras (p<0,05).

Número de pacientes (total=21)

Figura 7. Capacidade para atividades rotineiras durante períodos de analgesia inadequada. Cada ponto descreve cada paciente individualmente.

Número de pacientes (total=21)

Figura 8. Capacidade para atividades rotineiras durante períodos de analgesia adequada. Cada ponto descreve cada paciente individualmente.

5.5 Avaliação do custo anual gasto para controle da dor nos pacientes portadores de SDCR-I após 8 sequências anuais de bloqueios ou após a realização de um bloqueio e uma RF.

Para cada modalidade de tratamento, *i.e.*, a sequência de 4 bloqueios semestrais, perfazendo o total de 8 bloqueios anuais, e o bloqueio teste seguido da realização da RF, o custo foi calculado baseado nos parâmetros:

5.5.1 Custos anuais com sequência de 4 bloqueios semestrais

Cada internação para a realização do bloqueio neurolítico simpático e do bloqueio neuropático, o mesmo representa um ônus para o Sistema Único de Saúde no valor de (dados referentes a 2006):

- R\$1.221,25- pago por paciente, para “Lesão do sistema nervoso autônomo por agentes químicos” (Porte FAEC) (corresponde ao bloqueio autonômico)
- R\$488,97- (CID M62) pago por paciente para bloqueio de nervo periférico (corresponde ao bloqueio neuropático).

A soma de dois valores (autonômico + neuropático) valores resultaria em aproximadamente R\$1.700,00 a R\$2.000,00 de gastos ao SUS por internação, totalizando uma média aproximada de R\$15.000,00 por ano por paciente, sem incluir:

- mão de obra especializada em cada internação
- estadia na sala de recuperação anestésica
- uso da sala cirúrgica
- intensificador de imagem
- mobilização do paciente de sua casa para o hospital (gasto individual)

5.5.2 Custos anuais com RF

Os gastos anuais para a realização de 4 bloqueios semestrais seriam pelo menos R\$15.000,00 por paciente por ano, consecutivamente. Por outro lado, a técnica por ablação por RF para controle da mesma patologia custou o valor de (Tabela 6, Figuras 9 e 10):

5.5.2.1 No primeiro ano de estudo:

- No primeiro ano, o qual se faz necessário a realização de um bloqueio teste, perfazendo o valor de aproximadamente R\$1.700,00 a R\$2.000,00 de gastos ao SUS pela internação,
- R\$9.500,00 constituindo um conjunto de agulhas de RF por paciente, além do benefício de uma única internação no período de um ano, com menor custo hospitalar, o que resultaria em redução dos gastos por paciente no período de um ano.

5.5.2.2 RF nos anos subsequentes

Como a realização do bloqueio teste somente se faz necessária uma vez, inicialmente, os gastos subsequentes seriam de R\$9.500,00 por ano por paciente (Figura 8), comparado a R\$15.000,00 por ano para o mesmo paciente se o método utilizado for a sequência de 4 bloqueios semestrais.

Tabela 6. Custo e economia no período de 1 ano, extrapolado para demais períodos de tratamento.

Tempo de tratamento por paciente (anos)	Custo no período 4-Bloqueios	Custo no período RF	Economia no período por paciente
1	R\$ 15.000,00	R\$ 11.500,00	23%
3	R\$ 45.000,00	R\$ 30.500,00	32%
5	R\$ 75.000,00	R\$ 49.500,00	34%
10	R\$ 150.000,00	R\$ 97.000,00	35%
15	R\$ 225.000,00	R\$ 144.500,00	35%
20	R\$ 300.000,00	R\$ 192.000,00	36%
25	R\$ 375.000,00	R\$ 239.500,00	36%
30	R\$ 450.000,00	R\$ 287.000,00	36%
35	R\$ 525.000,00	R\$ 334.500,00	36%

Custo em reais

Figura 9. Custo anual discriminado para cada paciente quando foi utilizado as diferentes técnicas de tratamento, com extrapolação durante o período de 5 anos.

Custo em reais

Figura 10. Custo anual total por paciente quando foram utilizadas as diferentes técnicas de tratamento, com extrapolação para o período de 10 anos.

5.6 Avaliação dos efeitos adversos

Durante as duas fases do estudo os pacientes não relataram efeitos adversos extras aos que já sentiam com o uso dos fármacos rotineiros (anticonvulsivante, antidepressivo e metadona). Tanto a realização de 4 sequências de bloqueio quanto a realização de um bloqueio teste seguido de RF não resultaram em efeitos adversos importantes.

Os pacientes não referiram quaisquer indisposição gástrica quando foram submetidos a 4 sequências de bloqueios semanais, ou quando foram submetidos a bloqueio seguido de RF. Os pacientes referiram diminuição do sono na primeira noite após cada procedimento realizado, porém sem resultar em cansaço diurno.

6 DISCUSSÃO

6.1 Introdução

Quando o tratamento conservador não é eficaz para o tratamento da SDCR-I, entre as orientações para o tratamento da SDCR-I inclui a realização de uma sequência de bloqueios simpáticos autonômicos (O' CONELL *et al.*, 2016) combinados com bloqueios neuropáticos, além da associação de fármacos como antidepressivos e anticonvulsivantes (WERTLI *et al.*, 2014; GALVEVILLA *et al.*, 2016; WINSTON 2016). Na Clínica para o Tratamento da Dor- Hospital das Clínicas- Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto- Universidade de São Paulo (CTDor-HC-FMRP-USP), realizamos rotineiramente bloqueios autonômicos associado ao bloqueio neuropático, ambos realizados uma vez por semana por 4 semanas consecutivas em média (3 a 5 semanas, dependendo da resposta clínica do paciente); o que implica em 4 internações em média para realizações dos bloqueios no centro cirúrgico para cada paciente; sequência esta de bloqueios que em geral é repetida uma vez por semestre até controle da dor e doença, perfazendo um total aproximado de 8 a 10 internações para realizações dos bloqueios por paciente em um período de 12 meses de tratamento (DWORKIN *et al.*, 2013; WERTLI *et al.*, 2014). No trabalho realizado, todos os 21 pacientes mantiveram a utilização diária de anticonvulsivante, antidepressivo e metadona que estavam utilizando diariamente. Os fármacos analgésicos dipirona ou paracetamol foram definidos como resgate para o controle da dor, quando o valor numérico da EAV (0-10 cm) igualasse ou ultrapassasse o valor de 4 cm.

6.2 Avaliação do período de analgesia

Os resultados do trabalho demonstraram que a realização de um primeiro bloqueio teste, seguido de RF, resultou em analgesia, capacidade para realizar atividades físicas rotineiras e qualidade de sono semelhantes durante o tempo de analgesia, quando comparado com a sequência de 4 bloqueios na mesma população ($p < 0,05$). Entretanto, o tempo de analgesia, o qual foi definido pelo tempo desde a realização da RF e pelo tempo desde a realização do segundo bloqueio da série de 4 bloqueios até a requisição de analgésicos de resgate, definidos como uso de dipirona ou paracetamol, foi de 5 meses quando os pacientes foram submetidos a sequência de 4 bloqueios e 15 meses quando os mesmos pacientes foram submetidos a bloqueio teste seguido de RF ($p < 0,001$), em acordo com outros autores e em medicina baseada em evidência científica (VAN EJIS *et al.*, 2010; DWORKIN *et al.*, 2013).

Todos os pacientes já faziam uso rotineiro de anticonvulsivante associado a antidepressivo, com ou sem metadona. Como cada paciente atuou como seu próprio controle, as medicações foram mantidas durante o período de avaliação das duas sequências de tratamento, uma vez que a SDCR-I é classificada como doença crônica e como parte do controle da dor são prescritos e mantidos fármacos (SHAH e KIRCHNER, 2011; LEE *et al.*, 2012). Porém, durante a fase de realização de 4 bloqueios, os pacientes receberam dose total de 60 mg de dexametasona, 800 mg de lidocaína e 120 mcg de clonidina, em de um período de 28 dias.

Entretanto, durante a fase de avaliação de um bloqueio teste seguido de RF, os pacientes receberam a metade da dose de todos os fármacos, ou seja, 30 mg de dexametasona, 400 mg de lidocaína e 60 mcg de clonidina. O fato de que em ambas fases do estudo a quantificação da analgesia ter sido igualmente eficaz, sugere que mesmo que tivesse havido absorção sistêmica dos fármacos, não foi importante para o resultado da

analgesia final, como descrito por outros autores (LEE *et al.*, 2012). Uma revisão sistemática recente sugeriu a existência de sugestão de eficácia para o uso por via venosa de bifosfonatos, lidocaína, cetamina e imunoglobulinas (XU *et al.*, 2016). Entretanto, em nosso estudo atual, apenas lidocaína dos fármacos citados pelos autores foi utilizada, não demonstrando efeito analgésico sistêmico no estudo atual.

6.3 Avaliação da capacidade para realização de atividades rotineiras diárias

Os resultados do trabalho demonstraram que a realização de um primeiro bloqueio teste, seguido de RF, resultou capacidade para realizar atividades físicas rotineiras semelhantes durante o tempo de analgesia, quando comparado com a sequência de 4 bloqueios na mesma população ($p < 0,05$), em acordo com revisão científica (SMART *et al.*, 2016).

Entretanto, podemos observar que houve melhora descrita pelos pacientes da capacidade física durante o período de analgesia, enquanto na presença de dor classificada como EAV igual ou maior que 4 cm, a capacidade diária era reduzida ($p < 0,05$), em acordo com outros autores (TAN *et al.*, 2009; SMART *et al.*, 2016). Os pacientes do estudo apresentavam acometimento de um ou dois membros inferiores, sendo que com a melhora da dor, houve melhora da capacidade para a realização de atividades em casa e pessoais, além das rotineiras que requeriam atividades físicas como deambular.

6.4 Avaliação da qualidade de sono

Os resultados do trabalho demonstraram que a realização de um primeiro bloqueio teste, seguido de RF, resultou em qualidade de sono (GALER *et al.*, 2000) semelhante durante o tempo de analgesia, quando comparado com a seqüência de 4 bloqueios na mesma população ($p < 0,05$). Os pacientes referiram que durante o período de analgesia o sono era reconfortante e apresentavam disposição durante o dia (TAN *et al.*, 2009).

6.5 Avaliação dos custos anuais dos dois tipos de tratamento no mesmo paciente

O objetivo do estudo atual foi avaliar de forma criteriosa o impacto da realização de uma série de 4 bloqueios semanais por semestre, comparado com 1 bloqueio teste seguido de RF, o que resultaria em 2 procedimentos no primeiro ano de estudo, perfazendo um total de R\$ 1.700,00 mais o valor do material de RF (R\$9500,00), psendo o total de R\$11.300,00 no primeiro ano de tratamento, enquanto a realização de um bloqueio teste seguido de RF representou no primeiro ano de avaliação o custo de R\$11.300,00, seguido de R\$ 9.500,00 nos anos subsequentes, pois a partir do segundo ano de acompanhamento não há necessidade de realização de novo bloqueio teste, podendo ser repetido somente a RF quando necessária.

De nosso conhecimento, este foi o primeiro estudo clínico prospectivo a avaliar custos no tratamento da SDCR-I, onde foi substituída a terapia atual preconizada pela RF. Outro estudo avaliou o custo e efetividade do estimulador de medula espinal (SCS) em dor crônica, onde a implantação do SCS foi custo-efetiva no período de 20 anos de avaliação (KUMAR e RIZVI, 2013). Entretanto, em nosso estudo atual, apenas 4 dos pacientes que foram excluídos por não responder de forma adequada aos bloqueios testes, os mesmos foram submetidos a implante de SCS, segundo orientação científica atual (TRONNIER *et al.*, 2011; DWORKIN *et al.*, 2013; GOPAL *et al.*, 2016).

De forma sumária, cada vez que o paciente é internado para a realização do bloqueio simpático e do bloqueio neuropático, o mesmo representa um ônus para o Sistema Único de Saúde no valor de (dados referentes a 2006):

- 1) R\$ 1.221,25- pago por paciente, para “Lesão do sistema nervoso autônomo por agentes químicos” (Porte FAEC) (corresponde ao bloqueio autonômico),
- 2) R\$ 488,97- (CID M62) pago por paciente para bloqueio de nervo periférico (corresponde ao bloqueio neuropático).

A soma de dois valores (autonômico + neuropático) valores resultaria em R\$1.700,00 a R\$2.000,00 de gastos ao SUS por internação, totalizando uma média aproximada de R\$15.000,00 por ano por paciente, sem incluir mão de obra especializada e mobilização do paciente de sua casa para o hospital, o que seria gasto individual do mesmo.

Se avaliarmos o gasto anual de cada fase de tratamento, observamos que no primeiro ano de avaliação das duas fases, a realização de um bloqueio e RF resultou em economia anula de 23%.

6.6 Extrapolação dos custos para outros períodos

Se extrapolarmos o gasto anual de cada fase de tratamento, observamos que no primeiro ano de avaliação das duas fases, a realização de um bloqueio e RF resultou em economia anula de 23%. Se o tratamento persistisse por um período de 3 anos (o que é comum o tratamento persistir por tempo indeterminado, uma vez que a patologia em estudo é crônica), a economia nos períodos subsequentes de 5, 10, 15, 20, 25 e 30 anos variaria de 32% a 36%, com estabilização mantida da economia a partir do 20º ano de avaliação. Entretanto, é importante ressaltar que o tempo médio de analgesia após RF foi

de 15 anos, o que implicaria em intervalo de tempo maior que 12 meses para a realização das RF subsequentes. Outro aspecto positivo, seria que uma vez que a realização de RF a partir do segundo ano corresponde a apenas um procedimento anual ou menos, devido ao intervalo de tempo médio de 15 meses, mais pacientes poderiam ser tratados no ano, minimizando a fila de espera de 3 anos da CTDor-HC-FMRP-USP.

6.7 Avaliação dos efeitos adversos

Durante as duas fases do estudo os pacientes não relataram efeitos adversos extras aos que já sentiam com o uso dos fármacos rotineiros (anticonvulsivante, antidepressivo e metadona). Tanto a realização de 4 sequências de bloqueio quanto a realização de um bloqueio teste seguido de RF não resultaram em efeitos adversos importantes. Durante a fase de RF, observamos a necessidade de fármaco analgésico de resgate logo após o procedimento, o que poderia ocorrer, pois é um procedimento de ablação por temperatura em área pré-determinada. Porém, aparentemente os fármacos de uso rotineiro cobriram quaisquer queixas de dor referentes aos dois tipos de tratamento. Outro efeito adverso esperado seria o de indisposição gástrica quando os pacientes foram submetidos a 4 sequências de bloqueios semanais, porém, aparentemente a sensibilidade do estômago não alterou com o procedimento, pois os pacientes não referiram piora do quadro em razão dos fármacos de rotina. Os pacientes referiram que houve diminuição do sono na primeira noite após cada procedimento realizado, porém sem resultar em cansaço diurno, sendo que em 1 a 2 dias o sono recuperou-se e tornou-se adequado. Nota-se que este fato não perturbou nenhum dos pacientes, pois diziam se sentir dispostos.

7 CONCLUSÃO

Os resultados demonstraram que nos pacientes portadores de dor crônica SDCR-I, com componentes misto neuropático/autônômico, ponderando a comparação entre a técnica atual utilizada e paga para pacientes do SUS (sequência de 4 bloqueios semanais por semestre), comparada à técnica composta por um bloqueio teste seguido de RF:

- 1) A efetividade analgésica relacionada à qualidade de analgesia, o padrão de sono noturno e a capacidade para realização de atividades físicas, foram semelhantes entre as duas técnicas, porém a técnica atual que emprega a realização de 4 bloqueios sequenciais semanais por semestre resultou em 5 meses de analgesia adequada, comparada a 15 meses quando a técnica de RF foi empregada na mesma população,
- 2) O número de internações realizadas para realizações de bloqueios combinados autônômico e neuropático em 12 meses foi de 8 quando foi realizada a técnica de sequência de 4 bloqueios semanais por semestre, comparada a 1 ou 2 internações por ano quando a RF foi empregada,
- 3) Houve redução do custo financeiro em 23% no primeiro ano de avaliação quando a técnica de RF foi empregada durante o período de 12 meses e reduções subsequentes de custo para a técnica RF quando extrapolamos a avaliação de diferentes tempos variando de 3 a 35 anos, o que corresponderia a possibilidades reais para cada paciente com esta patologia.

8 REFERÊNCIAS

BECKER, S; DIERS, M. Chronic pain: perception, reward and neural processing. **Schmerz** 30(5):395-406, 2016.

BIRKLEIN, F; O'NEILL, D; SCHLERETH, T. Complex regional pain syndrome: an optimistic perspective. **Neurology** 84(1):89-96, 2015.

BUSSA, M; MASCARO, A; CUFFARO, L; RINALDI, S. Adult Complex Regional Pain Syndrome type I: a narrative review. **PM&R** S1934-1482(16)31177-7, 2016.

CARR, ES; DE LA CERDA, A; FIALA, K. Complex regional pain syndrome. **Proc (Bayl Univ Med Cent)** 29(3):333-4, 2016.

DATTA, S; LEE, M; FALCO, FJ; BRYCE, DA; HAYEK, SM. Systematic assessment of diagnostic accuracy and therapeutic utility of lumbar facet joint interventions. **Pain Physician** 12(2):437-60, 2009.

DUTTON, K; LITTLEJOHN, G. Terminology, criteria, and definitions in complex regional pain syndrome: challenges and solutions. **J Pain Res** 8:871-7, 2015.

DWORKIN, RH; O'CONNOR, AB; KENT, J; MACKEY, SC; RAJA, SN; STACEY, BR; LEVY, RM; BACKONJA, M; BARON, R; HARKE, H; LOESER, JD; TREEDE, RD; TURK, DC; WELLS, CD. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. **Pain** 154(11):2249-61.

GALER ,BS; HENDERSON, J; PERANDER, J; JENSEN, MP. Course of symptoms and quality of life measurement in Complex Regional Pain Syndrome: a pilot survey. **J Pain Symptom Manage** 20(4):286-92, 2000.

GALVEVILLA, M; RITTIG-RASMUSSEN, B; MIKKELSEN, LMS; POULSEN, AG. Complex regional pain syndrome. **Man Ther** 26:223-30, 2016.

GATTI, D; ROSSINI, M; ADAMI, S. Management of patients with complex regional pain syndrome type I. **Osteoporos Int** 27(8):2423-31, 2016.

GIERTHMÜHLEN, J; BINDER, A; BARON, R. Mechanism-based treatment in complex regional pain syndromes. **Nat Rev Neurol** 10(9):518-28, 2014.

GOPAL, H; FITZGERALD, J; MCCRORY, C. Spinal cord stimulation for FBSS and CRPS: a review of 80 cases with on-table trial of stimulation. **J Back Musculoskeletal Rehabil** 29(1):7-13, 2016.

HARDEN, RN; BRUEHL, S; GALER, BS; SALTZ, S; BERTRAM, M; BACKONJA, M; GAYLES, R; RUDIN, N; BHYGRA, MK; STANTON-HICKS, M. Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficient comprehensive? **Pain** 83:211-19, 1999.

HARDEN, RN; OAKLANDER, AL; BURTON, AW; PEREZ, RS; RICHARDSON, K; SWAN, M; BARTHEL, J; COSTA, B; GRACIOSA, JR; BRUEHL, S. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. **Pain Med** 14(2):180-229, 2013.

HERMAN, RM; BERHO, M; MURAWSKI, M; NOWAKOWSKI, M; RYŚ, J; SCHWARZ, T; WOJTYSIAK, D; WEXNER, SD. Defining the histopathological changes induced by non-ablative radiofrequency (RF) treatment of faecal incontinence – a blinded assessment in an animal model. **Colorectal Dis** 17(5):433-40, 2015.

HONG, K; GEORGIADES, C. Radiofrequency ablation: mechanism of action and devices. **J Vasc Interv Radiol** 21(8 Suppl):S179-86, 2010.

HOTTA, J; SAARI, J; KOSKINEN, M; HLUSHCHUK, Y; FORSS, N; HARI, R. Abnormal brain responses to action observation in complex regional pain syndrome. **J Pain**, Chicago, 2016. In press. Disponível em: <[http://www.jpain.org/article/S1526-5900\(16\)30309-1/abstract](http://www.jpain.org/article/S1526-5900(16)30309-1/abstract)>. Acesso em: 3 dez. 2016.

HSU, ES. Practical management of complex regional pain syndrome. **Am J Ther** 16(2):147-54, 2009.

KUMAR, K; RIZVI, S. Cost-effectiveness of spinal cord stimulation therapy in management of chronic pain. **Pain Med** 14(11):1631-49, 2013.

LAURETTI, GR; RIZZO, CC; MATTOS, AL; RODRIGUES, SW. Epidural methadone results in dose-dependent analgesia in cancer pain, further enhanced by epidural dexamethasone. **Br J Cancer** 108(2):259-64, 2013.

LAZARO, RP. Complex regional pain syndrome and acute carpal tunnel syndrome following radial artery cannulation: a neurological perspective and review of the literature. **Medicine** 94(3):e422, 2015.

LE CHAPELAIN, L; PERROUIN-VERBE, B; FATTAL, C. Chronic neuropathic pain in spinal cord injury patients: what relevant additional clinical exams should be performed? **Ann Phys Rehabil Med** 52(2):103-10, 2009.

LEE, SK; YANG, DS; LEE, JW; CHOY, WS. Four treatment strategies for complex regional pain syndrome type 1. **Orthopedics** 35(6):e834-42, 2012.

LEVIN, JH. Prospective, double-blind, randomized placebo-controlled trials in interventional spine: what the highest quality literature tells us. **Spine J** 9(8):690-703, 2009.

LORD, SM; BARNSLEY, L; WALLIS, BJ; MCDONALD, GJ; BOGDUK, N. Percutaneous radio-frequency neurotomy for chronic cervical zygapophyseal-joint pain. **N Engl J Med** 335(23):1721-6, 1996.

MAILIS-GAGNON, A; LAKHA, SF; ALLEN, MD; DESHPANDE, A; HARDEN, RN. Characteristics of complex regional pain syndrome in patients referred to a tertiary pain clinic by community physicians, assessed by the Budapest clinical diagnostic criteria. **Pain Med** 15(11):1965-74, 2014.

MERSKEY, H; BOGDUK, N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed. Seattle: IASP Press, 1994.

O'CONNELL, NE; WAND, BM; GIBSON, W; CARR, DB; BIRKLEIN, F; STANTON, TR. Local anaesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome. **Cochrane Database Syst Rev** 7:CD004598, 2016.

PALMER, G. Complex regional pain syndrome. **Aust Prescr** 38(3):82-6, 2015.

PELTZ, E; SEIFERT, F; MAIHÖFNER, C. Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP). Diagnostic guidelines for complex regional pain syndrome. **Handchir Mikrochir Plast Chir** 44(3):135-41, 2012.

PENDÓN, G; SALAS, A; GARCÍA, M; PEREIRA, D. Complex regional pain syndrome type 1: analysis of 108 patients. **Reumatol Clin**, Espanha, 2016. In press. Disponível em: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/pdf/S1699258X16300092/S200/>. Acesso em: 3 dez. 2016.

PEREZ, RS; ZOLLINGER, PE; DIJKSTRA, PU; THOMASSEN-HILGERSOM, IL; ZUURMOND, WW; ROSENBRAND, KC; GEERTZEN, JH. Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1. **BMC Neurol** 10:20, 2010.

PLEGER, B; DRAGANSKI, B; SCHWENKREIS, P; LENZ, M; NICOLAS, V; MAIER, C; TEGENTHOFF, M. Complex regional pain syndrome type I affects brain structure in prefrontal and motor cortex. **PLoS One** 9(1):e85372, 2014.

PROTASONI, M; REGUZZONI, M; SANGIORGI, S; REVERBERI, C; BORSANI, E; RODELLA, LF; DARIO, A; TOMEI, G; DELL'ORBO, C. Pulsed radiofrequency effects on the lumbar ganglion of the rat dorsal root: a morphological light and transmission electron microscopy study at acute stage. **Eur Spine J** 18(4):473-8, 2009.

ROY, C; CHATTERJEE, N. Radiofrequency ablation of stellate ganglion in a patient with complex regional pain syndrome. **Saudi J Anaesth** 8(3):408-11, 2014.

SHAH, A; KIRCHNER, JS. Complex regional pain syndrome. **Foot Ankle Clin** 16(2):351-66, 2011.

SHEALY, CN. Percutaneous radiofrequency denervation of spinal facets. Treatment for chronic back pain and sciatica. **J Neurosurg** 43(4):448-51, 1975.

SLUIJTER, ME; MEHTA, M. Treatment of chronic back and neck pain by percutaneous thermal lesion. In: LIPTON, S; MILES, J. (Ed.). **Persistent pain: modern methods of treatment**. 1st ed. London: Academic Press, 1981. cap. 8, p. 141-79.

SMART, KM; WAND, BM; O'CONNELL, NE. Physiotherapy for pain and disability in adults with complex regional pain syndrome (CRPS) types I and II. **Cochrane Database Syst Rev** 2:CD010853, 2016.

TAN, EC; VAN DE SANDT-RENKEMA, N; KRABBE, PF; ARONSON, DC; SEVERIJNEN, RS. Quality of life in adults with childhood-onset of Complex Regional Pain Syndrome type I. **Injury** 40(8):901-4, 2009

TRONNIER, V; BARON, R; BIRKLEIN, F; ECKERT, S; HARKE, H; HORSTKOTTE, D; HÜGLER, P; HÜPPE, M; KNIESEL, B; MAIER, C; SCHÜTZE, G; THOMA, R; TREEDE, RD; VADOKAS, V. Epidural spinal cord stimulation for therapy of chronic pain. Summary of the S3 guidelines. **Schmerz** 25(5):484-92, 2011.

TURNER-STOKES, L; GOEBEL, A. Complex regional pain syndrome in adults: concise guidance. **Clin Med** 11(6):596-600, 2011.

VAN EIJS, F; STANTON-HICKS, M; VAN ZUNDERT, J; FABER, CG; LUBENOW, TR; MEKHAIL, N; VAN KLEEF, M; HUYGEN, F. Evidence-based interventional pain medicine according to clinical diagnoses. 16. Complex regional pain syndrome. **Pain Pract** 11(1):70-87, 2011.

VARENNA, M; ADAMI, S; SINIGAGLIA, L. Bisphosphonates in Complex Regional Pain syndrome type I: how do they work? **Clin Exp Rheumatol** 32(4):451-4, 2014.

WANG, F; STEFANO, GB; KREAM, RM. Epigenetic modification of DRG neuronal gene expression subsequent to nerve injury: etiological contribution to complex regional pain syndromes (Part I). **Med Sci Monit** 20:1067-77, 2014.

WERTLI, MM; KESSELS, AG; PEREZ, RS; BACHMANN, LM; BRUNNER, F. Rational pain management in complex regional pain syndrome 1 (CRPS 1)--a network meta-analysis. **Pain Med** 15(9):1575-89, 2014.

WINSTON P. Early treatment of acute Complex Regional Pain Syndrome after fracture or injury with prednisone: why is there a failure to treat? A case series. **Pain Res Manag**, New York, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4904610/pdf/PRM2016-7019196.pdf>> Acesso em: 5 dez. 2016.

XU, J; YANG, J; LIN, P; ROSENQUIST, E; CHENG, J. Intravenous therapies for Complex Regional Pain Syndrome: a systematic review. **Anesth Analg** 122(3):843-56, 2016.

ANEXOS

ANEXO 1 – Certificado de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
www.hcrp.usp.br		
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">CÓPIA</div>		
Ribeirão Preto, 05 de agosto de 2010		
Ofício nº 2615/2010 CEP/MGV		
Prezada Professora,		
<p>O trabalho intitulado “AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTINOCICEPTIVO DA ABLAÇÃO NEUROPÁTICA E AUTONÔMICA POR RADIOFREQUÊNCIA EM PACIENTES PORTADORES DE DOR CRÔNICA COM SÍNDROME DOLOROSA COMPLEXA REGIONAL DO TIPO I” foi analisado “AD REFERENDUM” pelo Comitê de Ética em Pesquisa e enquadrado na categoria: APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com o Processo HCRP nº 1430/2010.</p>		
<p><i>Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.</i></p>		
<p><u>Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.</u></p>		
Atenciosamente.
DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP		
Ilustríssima Senhora PROFª DRª GABRIELA ROCHA LAURETTI Serviço de Anestesiologia – 1º andar		
<hr/> Comitê de Ética em Pesquisa HCRP e FMRP-USP - Campus Universitário FWA – 0000 2733; IRB – 0000 2186 e Registro SISNEP/CONEP nº 4 Fone (16) 3602-2228 - E-mail : cep@hcrp.usp.br Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP		

ANEXO 2 – Termo de Consentimento Esclarecido

Folha 1 de 3

Ribeirão Preto,de.....de 2014

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu,....., abaixo assinado, concordo em fazer parte da pesquisa que se chama: “**Avaliação do efeito antinociceptivo da ablação neuropática e autonômica por radiofrequência em pacientes portadores de dor crônica Síndrome Dolorosa Complexa Regional do Tipo-II**”, ou seja, aqueles pacientes com dor na coluna, no pescoço ou cabeça, com formigamento, e que vai perdendo a força, sente muita dor. Entendi que só participo se quiser, não sou obrigado a participar da pesquisa, não vou ser prejudicado se não quiser participar, e vou ser tratado para a dor da coluna, também. Sei que posso também desistir de participar da pesquisa quando quiser, e que isto não vai me prejudicar, pois serei tratado de qualquer forma. Sei que não serei identificado de forma nenhuma, e que ninguém poderá me reconhecer, pois existe o segredo da minha identidade que é garantido.

Durante todo o tempo que eu estiver participando da pesquisa, sempre que quiser saber qualquer coisa, ou informação sobre o que está ocorrendo, tudo será explicado, e se alguma coisa nova acontecer e eu não gostar, posso desistir sem prejuízo para mim.

Fui esclarecido que serei acompanhado durante todo o período que for necessário, e mesmo depois que a pesquisa terminar, continuarei recebendo tratamento para minha dor no braço. Sei que a médica responsável é a Dra. Gabriela Rocha Lauretti (Dra Gabriela da Dor), e ela ficará responsável pelo meu tratamento e seguimento. Qualquer dúvida, posso entrar em contato com ela pelo telefone (016) 91766266.

Não terei despesas durante este tratamento, pois os remédios vão ser fornecidos pela Dra. Gabriela da Dor. Qualquer problema que ocorra devido à participação nesta pesquisa, será resolvido (indenizado) pela Dra. Gabriela da Dor. Não tem nenhuma indústria que participa da pesquisa, é uma pesquisa que a é feita na Clínica de Dor do Hospital das Clínicas.....**fim da folha 1**

Esclarecimentos sobre a pesquisa**Descrição dos pacientes que podem participar desta pesquisa e qual o procedimento realizado habitualmente**

1. Podem participar da pesquisa pacientes com dor crônica na coluna, com dor crônica na cabeça ou com dor crônica no pescoço e braço. A dor é do tipo cansada, com sensação de queimação, associada a dor tipo choque. Ou com sensação de diminuição da força da perna, queixa de estar caindo à toa, tropeçando. Normalmente, estes pacientes com dor crônica têm dois tipos de nervinhos machucados, e a gente chama de: 1) lesão neuropática, e 2) lesão simpática ou autonômica. Para tratar a dor como um todo, é preciso jogar o remédio direto nos dois tipos de nervos que estão doentes ou seja, funcionando mal. Normalmente, o que realizamos é bloqueios para jogar remédio nos dois tipos de nervos, uma vez por semana, por 4 semanas repetidas (consecutivas), e repetimos todo este tratamento uma vez a cada 4 meses, para tentar controlar a dor e diminuir o quanto de remédio o paciente toma todo o dia. Normalmente usamos no bloqueio que é feito de rotina para tratar a dor na coluna uma mistura de três remédios, que são postos numa mesma seringa e injetados próximo aos nervinhos que estão machucados, seja na coluna, na cabeça ou no pescoço. Colocando os remédios bem ao lado dos nervos machucados, eles têm chance de melhorar mais rápido. Os três remédios que colocamos de rotina são: o anestésico local lidocaína, um remédio para a dor chamado clonidina e um tipo de corticóide chamado dexametasona.

Detalhes sobre a existência de técnicas ou uso de remédios experimentais.

2. Não tem procedimentos experimentais. O que o trabalho se propõe é realizar após uma vez apenas os bloqueios dos nervinhos neuropático e simpático, o tratamento direto com a radiofrequência, que é um aparelho que manda através da agulha uma corrente iônica que vai adormecer os nervos machucados e deixar eles calmos. Este tratamento não é experimental, ele na verdade é utilizado há mais de 10 anos, porém a gente não tinha este aparelho aqui no Hospital das Clínicas. O tratamento com radiofrequência não dói, é realizado igual aos outros bloqueios, no centro cirúrgico, onde a gente pode usar um aparelho chamado intensificador de imagem, que permite que a gente enxergue o paciente por dentro, e ache os nervinhos de uma forma bem precisa, para poder jogar o remédio ou a corrente da radiofrequência direto neles.

Descrição do tratamento dos participantes da pesquisa.

3. Cada paciente vai receber os bloqueios indicados para tratar os dois tipos de nervinhos machucados, ou seja, bloqueio chamado neuropático, onde a gente coloca a combinação de clonidina, lidocaína e dexametasona direto ou nos nervos da coluna, ou nos nervinhos da dor do pescoço, ou nos nervinhos do rosto, depende do local da dor do paciente. Isto é feito de rotina há mais de 20 anos no nosso serviço de dor. Após, ao invés de repetir estes procedimentos mais 3 vezes, uma vez por semana, será realizado apenas uma vez o tratamento com a radiofrequência. Vai ser feito para todos os procedimentos apenas um remedinho na veia para ficar mais tranquilo, uma combinação de midazolam com fentanil. Durante a radiofrequência, a gente vai

Folha 3 de 3

conversando com o paciente, que vai estar calmo e acordado, e vamos perguntando se está sentindo um choquinho no lugar da agulha, ou se está sentindo o músculo pular sozinho. Quando o paciente for fazer o bloqueio no pescoço, por causa de dor no braço e pescoço, a gente vai pedir também para o paciente falar “AAA”, ou “EEE”, ou “III”, ou “OOO”, só para ver se o nervinho que vai para a corda vocal, que é na verdade um músculo que ajuda a formar a voz no tom que a gente fala.

Descrição do tratamento para quem desistir de participar da pesquisa ou se negar a participar da mesma.

4. Quem desistir de participar da pesquisa não vai ser submetido a radiofrequência, vai ser submetido ao tratamento atual, que é repetir todos os bloqueios dos nervinhos neuropático e simpático uma vez por semana, 4 semanas seguidas, e reetir tudo novamente a cada 4 meses. Quem for submetido á radiofrequência vai fazer uma vez os bloqueios dos nervinhos neuropático e simpático, e após uma vez a radiofrequência, e avaliar uma vez por mês, porém repetir bloqueio somente se necessário ao redor de uma no depois.

Descrição de possíveis intercorrências da radiofrequencia.

5. As costas, pescoço ou cabeça não ficam anestesiadas com nenhum dos bloqueios ou radiofrequencia. Não sente dor porque a gente usa remédio que desinflama (dexametasona) e que tira a dor do nervo (clonidina e lidocaina). Se ficar um pouco dolorido após a radiofrequencia ou bloqueio, vai ser prescrito dipirona, 1 comprimido de 500 mg a cada 6 horas, se necessário.

Descrição da previsão da dor nas costas, ou pescoço, ou cabeça

6. O que a gente espera é que a dor vá desaparecendo, e queo paciente possa diminuir o quanto toma de remédio para controlar a dor, que durma melhor, que consiga realizar atividades durante o dia, ou seja, que melhore a qualidade de vida.

Gastos para participação na pesquisa.

7. Não tem despesa para o paciente, porque os remédios do procedimento são utilizados de rotina no serviço de dor, não precisa comprar remédio. O responsável é o pesquisador responsável (Dra Gabriela R Lauretti).

Acompanhamento no Serviço de Dor.

8. O acompanhamento é semanal, durante as primeiras 4 semanas, e depois mensal, por uma ano. Porém, qualquer dúvida, pode ligar para meu telefone e eu resolvo: (16) 91766266.

Indenização da pesquisa.

Indenização também será feita pela (Dra Gabriela R Lauretti)

Assinado (o paciente):.....

Assinado (Dra Gabriela Rocha Lauretti):.....

fim da folha 3